

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E

NEU

ab 1.1.2023 in der
Grünen Box IND



**ENDLICH
WIEDER
DABEI!**

Migräneprophylaxe mit VYEPTI®

- ▼ **STARK:** Reduziert signifikant die monatlichen Migränetage gegenüber Placebo^{1,2}
- ▼ **SCHNELL:** Wirkt bereits an Tag 1¹⁻⁴
- ▼ **LANG WIRKSAM:** Wird einmal alle 12 Wochen angewendet⁵

NEU

ab 1.1.2023 in der
Grünen Box IND



1. Ashina M, et al., Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020 Mar;40(3):241–54.
2. Lipton RB et al., Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365–77.
3. Dodick DW et al., Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. Headache. 2020;60(10):2220–2231.
4. Winner PK et al., Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021 Jun 15;325(23):2348–2356.
5. Aktuelle Fachinformation Vyepti®.

Fachkurzinformation: VYEPTI / 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. ATC-Code: N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in *Pichia-pastoris*-Hefezellen produziert wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml. Sonstigen Bestandteile: Sorbitol (E420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **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. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. Örtl. Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

▼ 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. **Stand der Information:** Juni 2022

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

EPTI-0015, 11/2022



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

vyepti®
(eptinezumab)
100 mg/mL

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Tabelle 1: Symptome („red flags“) einer myasthenen Krise

Folgende Symptome („red flags“) können auf eine drohende myasthene Krise hindeuten:

- Dysarthrie und heisere Sprache
- Dysphagie mit erschwertem Abschlucken des Speichels, zunehmender Zeitaufwand bei der Flüssigkeitszufuhr
- Schwäche der Kaumuskulatur
- Flache Atmung, Verwendung von Atemhilfsmuskulatur
- Reduzierter Hustenreflex
- Tachypnoe und Orthopnoe
- Kopfhalteschwäche
- Unfähigkeit zu gehen

TRENDS UND PERSPEKTIVEN IN DER NEUROLOGIE

Automatische Anfallsdetektion: Paradigmenwechsel in der Epileptologie?

C. Baumgartner, J. Koren, S. Pirker

NEUROLOGIE

Management der Myasthenen Krise – Schwerpunkt Notfallaufnahme

G. Zulehner

Neue Wege in der motorischen Schlaganfallrehabilitation: pharmakologische und neuromodulatorische Ansätze

A. Winkler

PSYCHIATRIE

Depressionen bei somatischen Krankheiten am Beispiel der ischämischen Herzkrankheit und ausgewählter Tumorerkrankungen mit beträchtlicher Relevanz für Morbidität und Letalität

S. Dombrowsky, G. Pfau, M. Kretschmar, F. Meyer, M. Brinkers

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Medizintechnik

Pharma-News

Aktuelles

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



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

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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

VORT-0107, 09/2021



1. Brintellix® Fachinformation, Stand: 09/2021.

* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis

Fachkurzinformation siehe Seite 155

Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression

157 Automatische Anfallsdetektion: Paradigmenwechsel in der Epileptologie?

C. Baumgartner, J. Koren, S. Pirker

Neurologie

160 Management der Myasthenen Krise – Schwerpunkt Notfallaufnahme

G. Zulehner

164 Neue Wege in der motorischen Schlaganfallrehabilitation: pharmakologische und neuromodulatorische Ansätze

A. Winkler

Psychiatrie

172 Depressionen bei somatischen Krankheiten am Beispiel der ischämischen Herzkrankheit und ausgewählter Tumorerkrankungen mit beträchtlicher Relevanz für Morbidität und Letalität

S. Dombrowsky, G. Pfau, M. Kretzschmar, F. Meyer, M. Brinkers

Rubriken

186 News-Screen Neurologie

188 News-Screen Psychiatrie

190 Medizintechnik

192 Pharma-News

Aktuelles

204 Herausforderungen beim Management von Erwachsenen mit Lennox-Gastaut-Syndrom

184 Impressum

Titelbild: Symptome („red flags“) einer myasthenen Krise. Aus G. Zulehner, Management der Myasthenen Krise – Schwerpunkt Notfallaufnahme, Tab. 1, S. 160.

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln

L. Bartova, Wien

T. Berger, Wien

H. Binder, Wien

T. Brücke, Wien

C. Dorfer, Wien

A. Erfurth, Wien

M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien

W. Grisold, Wien

A. Kastner, Linz

E. Knosp, Wien

W. Kristoferitsch, Wien

W. Lang, Wien

M. Mühlbauer, Wien

M. Musalek, Wien

L. Pezawas, Wien

C. Rados, Villach

F. Riederer, Wien

K. Rössler, Wien

D. Rujescu, Halle

M. Schmidbauer, Wien

C. Thomé, Innsbruck

G. Wenning, Innsbruck

D. Winkler, Wien

F. Zimprich, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Brintellix® 5 mg Filmtabletten. Brintellix® 10 mg Filmtabletten. Brintellix® 15 mg Filmtabletten. Brintellix® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminooxidase-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

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie¹
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen^{2,5,6}
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant³
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound^{2,3,4}

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl⁸

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen⁹
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit¹⁰



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 07.05.2020

2 EPAR Circadin 2010, www.ema.europa.eu

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

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

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

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

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

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

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

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

Durchschlafen. Durchstarten.^{1, 2, 3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>

2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98

3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

Automatische Anfallsdetektion: Paradigmenwechsel in der Epileptologie?

C. Baumgartner, J. Koren, S. Pirker

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

Die klinische Notwendigkeit für eine automatische Detektion von epileptischen Anfällen ergibt sich aus den folgenden Gründen:

Die Dokumentation der Anfallsfrequenz, Anfallsart und Anfallsschwere durch die betroffenen Personen bzw. ihre Angehörigen stellt den wesentlichen Zielparameter sowohl für die klinische Epilepsiebehandlung als auch für die Beurteilung der Effektivität von medikamentösen und nicht-medikamentösen therapeutischen Interventionen im Rahmen klinischer Studien dar. Die von den betroffenen Personen und ihren Angehörigen durchgeführte Anfallsdokumentation und Anfallsquantifizierung ist allerdings äußerst unzuverlässig. So werden 55,5 % aller Anfälle, 73,2 % der fokalen, nicht bewusst erlebten Anfälle und 85,8 % der Anfälle aus dem Schlaf von den Patienten nicht bemerkt bzw. nicht dokumentiert. Automatische Anfallsdetektionssysteme könnten durch eine objektive Anfallsdokumentation zur Lösung dieses sog. Anfallsdetektionsproblems beitragen und somit einen objektiven Parameter zur Evaluation der Anfallskontrolle und damit zur Therapieüberprüfung erbringen.

Automatische Anfallsdetektionssysteme könnten zudem zur Verhinderung von anfallsassoziierten Verletzungen, zur Prävention des „Sudden Unexpected Death in Epilepsy“ (SUDEP) und als Bestandteil innovativer, anfallsgetriggelter, bedarfsgesteuerter Therapien genutzt werden.

Während des Video-EEG-Monitorings könnten automatische Anfallsdetektionssysteme zur Optimierung der Patientensicherheit und zur Ökonomisierung der Datenauswertung mit objektiver und reproduzierbarer Quantifizierung von Anfallsmustern beitragen und eine automatisierte computergestützte iktale und postikale Patiententestung ermöglichen.

In der neurologischen Intensivmedizin schließlich ermöglichen automatische Anfallsdetektionssysteme die zeitsparende und objektive Auswertung von kontinuierlichen Langzeit-EEG-Ableitungen.

Die folgenden Messgrößen können für automatische Anfallsdetektionssysteme genutzt werden:

- 1) Iktale EEG-Veränderungen – das elektrophysiologische Korrelat von epileptischen Anfällen – können mit dem Oberflächen-EEG, dem intrakraniellen EEG und mit dem subkutanen EEG erfasst werden.



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

- 2) Ein charakteristisches und prädominantes Merkmal von vielen Anfallsformen stellen motorische Entäußerungen dar, die mittels Oberflächen-Elektromyographie (sEMG), Akzelerometrie (ACC), Video-Detektionssystemen und Matratzen-Sensoren automatisch erfasst werden können.
- 3) Schließlich kommt es bei epileptischen Anfällen häufig zu Veränderungen autonomer Parameter, wie Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz, der Schweißsekretion und der Körpertemperatur. Diese Veränderungen können mittels Elektrokardiographie (EKG), Atmungssensoren, Messung der Sauerstoffsättigung, der elektrodermalen Aktivität (EDA) sowie der Hauttemperatur automatisch erfasst werden.

Mit **Oberflächen-EEG-basierten Anfallsdetektionssystemen** kann eine Sensitivität von 75–90 % erreicht werden, die Detektion bei Temporallappenepilepsien ist besser als bei extratemporalen Epilepsien. Die Spezifität (falsch positive Alarmrate) variiert zwischen 0,1–5 pro Stunde. Eine nicht-invasive automatische EEG-Anfallsdetektion ist zudem mit Elektroden im oder hinter dem Ohr („Ear Electrodes“ und „Behind the Ear Electrodes“), von sog. intelligenten Brillen („Intelligent Glasses“) sowie mit diversen EEG-Headsets möglich. Eine automatische Anfallsdetektion von chronisch implantierten intrakraniellen Streifen- und /oder Tiefenelektroden konnte im Rahmen der sog. responsiven Neurostimulation klinisch realisiert werden, wobei hier bereits Ultralangzeitableitungen über viele Jahre vorliegen. Zudem können Ultralangzeitableitungen auch mit chronisch implantierten subkutanen Elektroden durchgeführt werden.

Die iktale Sinustachykardie ist die häufigste **EKG-Veränderung** während epileptischer Anfälle und tritt bei 82 % aller Patienten auf, wobei es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Herzfrequenz von 34 Schlägen pro Minute kommt. Die EKG-Ableitung kann dabei mittels EKG-Elektroden, Photoplethysmographie (PPG) mit Smartwatches am Handgelenk oder von Loop-Recordern erfolgen. Die iktale Sinustachykardie tritt häufig vor den ersten klinischen Anfallssymptomen und vor den ersten im Oberflächen-EEG sichtbaren iktalen EEG-Veränderungen auf, immer aber nach dem EEG-Anfallsbeginn im intrakraniellen EEG. Die iktale Sinustachykardie ist somit ein geeigneter nicht-invasiver Parameter für Closed-Loop-Interventionen und konnte bereits in der sog. „Cardiac Based Seizure Detection“ der neuesten

Generation der Vagus-Nerv-Stimulatoren implementiert werden. Ein Problem bei der Anfallsdetektion mittels iktaler Sinustachykardie ist allerdings die niedrige Spezifität mit einer hohen Zahl von falsch positiven Alarmen. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bietet hier entscheidende Vorteile hinsichtlich der Spezifität, wobei bei selektierten Patienten eine Sensitivität von 93,1 %, eine falsch positive Alarmrate von 1/24 Stunden und eine Detektionslatenz von 30 sec erreicht werden konnte.

EMG-basierte Anfallsdetektionssysteme, die am Oberarm angelegt werden und vom Musculus biceps brachii ableiten, liefern für die Detektion von fokalen zu bilateral tonisch-klonischen bzw. von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine hohe Sensitivität von 93,8–100 % und eine niedrige falsch positive Alarmrate von 0,017–1,44/24 Stunden bei einer Detektionslatenz von 7,7–15,2 sec. EMG-basierte Anfallsdetektionssysteme ermöglichen auch eine automatische Differenzierung von epileptischen und dissoziativen konvulsiven Anfällen mit einer diagnostischen Genauigkeit von 95 %.

Akzelerometer-basierte Anfallsdetektionssysteme zeigen bei der Detektion von fokalen zu bilateral tonisch-klonischen bzw. von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine Sensitivität von 89,7–95,2 %, eine falsch positive Alarmrate von 0,1–1,2/24 Stunden und eine Detektionslatenz von 17–33 sec.

Multimodale Anfallsdetektionssysteme (Kombination von Akzelerometrie, PPG, elektrodermale Aktivität

[EDA]) erbringen für die Detektion von fokalen zu bilateral tonisch-klonischen bzw. von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine Sensitivität von 81–94 %, eine falsch positive Alarmrate von 0,2–1,26/24 Stunden und eine Detektionslatenz von 13–29,3 sec.

In einer rezenten **Clinical Practice Guideline** der International League against Epilepsy und der International Federation of Clinical Neurophysiology werden klinisch validierte „Wearables“ für die automatische Detektion von fokalen zu bilateral tonisch-klonischen bzw. von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen speziell bei nicht supervidierten Patienten empfohlen, falls der Alarm in einer raschen Intervention resultiert. Für die Detektion anderer Anfallstypen wird der klinische Einsatz von Wearables derzeit noch nicht empfohlen.

Insgesamt stellt die automatische Anfallsdetektion mit Wearables einen äußerst dynamisches Forschungsgebiet dar, das in naher Zukunft zu einem Paradigmenshift in der Epilepsiediagnostik und -therapie führen wird.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 156

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: regulatory@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 02/2021.

2022_001

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 159

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. 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.**



Jetzt auch als
FERTIGPEN!



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

Migräneprophylaxe

- ✓ rasche und langanhaltende Wirksamkeit^{1, 2}
- ✓ flexible vierteljährliche und monatliche Dosierung als Fertigspritze und Fertigpen; OP 3 möglich
- ✓ Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo^{3, 4}

A life in motion begins with less migraine.

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

1. Brandes J L et al., Very Early Onset of Action of Fremanezumab in Patients With Migraine and Documented Inadequate Response to 2-4 Classes of Migraine Preventive Treatments: Results of the International, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled FOCUS Study, presented at IHC 2019, Dublin
2. Blumenfeld A M et al., Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2020. 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.

Management der Myasthenen Krise – Schwerpunkt Notfallaufnahme

G. Zulehner

Kurzfassung: Das Auftreten einer myasthenen Krise mit respiratorischer Schwäche und Notwendigkeit einer Beatmung stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar. Rasches Erkennen von bulbären Symptomen, die Behandlung von Auslösern wie Infekten sowie Vermeidung von Medikamenten, die selbst zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung führen können, sind wichtige Bestandteile im Management dieser Erkrankung. Therapeutisch kommen sowohl symptomatische

Maßnahmen als auch kausale Optionen wie Immunglobuline oder Plasmapherese zur Anwendung.

Schlüsselwörter: Myasthene Krise, Risikofaktoren, Therapie

Abstract: Myasthenic crisis – management in the emergency department. Myasthenic crisis is a potential life-threatening condition defined by respiratory failure and necessity of ventilation.

Rapid recognition of bulbar symptoms, treatment of infections and preventive strategies such as avoiding drugs that interfere with neuromuscular transmission are important. Beside symptomatic therapy, immunoglobulins or plasmapheresis are causal first-line treatment options that are frequently used. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2022; 23 (4): 160–2.**

Keywords: myasthenic crisis, risk factors, therapy

■ Einleitung [1]

Störungen der neuromuskulären Übertragung, wie es bei der Myasthenia gravis (MG) der Fall ist, resultieren klinisch in einer oft fluktuierenden Muskelschwäche. Pathophysiologisch finden sich bei einem Großteil der Patienten Autoantikörper, die gegen Strukturen in der postsynaptischen Membran gerichtet sind und durch Komplementaktivierung sowie unterschiedliche immunologische Kaskaden zu einer Störung der Erregungsübertragung führen. Am häufigsten treten mit ca. 80–90 % Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor auf. Je nach Ausprägung und betroffenen Muskeln reicht das Bild von wenig beeinträchtigten okulären Symptomen mit geringer Ptose bis hin zu schweren generalisierten Formen mit hochgradiger Tetraparese, bulbärer und auch respiratorischer Beteiligung.

Definition

Im engeren Sinne ist die myasthene Krise definiert durch eine respiratorische Insuffizienz mit deutlicher Schwäche der bulbären oder respiratorischen Muskulatur, die zur Notwendigkeit einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung führt [2].

Klinisch kommt es meist subakut über wenige Tage zu einer progredienten generalisierten Schwäche, Dysphagie, Dysarthrie oder respiratorischen Symptomen im Sinne einer drohenden myasthenen Krise. Durch die teilweise unterschiedlichen Definitionen in der Literatur finden sich verschiedene Angaben zur Häufigkeit [2, 3].

Hinweise für eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik mit Gefahr des Übergangs in eine myasthene Krise sind im klinischen Alltag nicht immer auf den ersten Blick fassbar. Tabelle 1 fasst Symptome zusammen, die auf eine drohende myasthene Krise hindeuten können.

Das Erkennen dieser Warnsymptome und der frühzeitige Einsatz nicht-invasiver Beatmungsmethoden bei beginnender

Tabelle 1: Symptome („red flags“) einer myasthenen Krise

Folgende Symptome („red flags“) können auf eine drohende myasthene Krise hindeuten:

- Dysarthrie und heisere Sprache
- Dysphagie mit erschwertem Abschlucken des Speichels, zunehmender Zeitaufwand bei der Flüssigkeitszufuhr
- Schwäche der Kaumuskulatur
- Flache Atmung, Verwendung von Atemhilfsmuskulatur
- Reduzierter Hustenreflex
- Tachypnoe und Orthopnoe
- Kopfhalteschwäche
- Unfähigkeit zu gehen

der respiratorischer Beeinträchtigung ist zur Vermeidung einer muskulären Erschöpfung wichtig [4]. Bei zunehmender Vigilanzminderung, refraktärer Hyperkapnie, Hypoxie und insbesondere auch fehlenden oder abgeschwächten Schutzreflexen wird eine elektive Intubation zur Vermeidung potentiell zusätzlicher Schäden, beispielsweise durch eine Aspiration, rechtzeitig und elektiv empfohlen [2].

Wer ist besonders gefährdet, eine myasthene Krise zu erleiden?

Generell sind, abhängig von der Definition, zwischen 10 und 20 % aller Personen mit der Diagnose einer Myasthenia gravis im Laufe ihres Lebens von einer myasthenen Krise betroffen [5]. Besonders zu Beginn der Erkrankung, wo oft eine höhere Aktivität besteht, aber auch im höheren Alter und bei Komorbiditäten ist die Gefahr einer myasthenen Krise größer [6]. Auch immunologische Unterschiede, beispielsweise im Rahmen einer Myasthenie mit Nachweis von Muskelspezifischen Tyrosinkinase- (MuSK-) Antikörpern, können das Auftreten schwerer Verläufe begünstigen [7].

Eine rezente Studie von Neumann et al. [4] hat 250 intensivpflichtige Patienten mit MG und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung untersucht, um unterschiedliche Ursachen für die Entstehung einer myasthenen Krise darstellen. Deutlich am häufigsten waren Infektionen mit knapp 50 %, die zu einer progredienten Verschlechterung der myasthenen Symptome und schließlich zur Notwendigkeit einer mecha-

Eingelangt am: 10.01.2022, angenommen am: 01.02.2022

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, MUW, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Gudrun Zulehner, Universitätsklinik für Neurologie, MUW, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: gudrun.zulehner@meduniwien.ac.at

nischen Beatmung führten. Auch mangelnde Medikamenten-Compliance, Therapieumstellungen, aber auch Operationen können zu einer vorübergehenden Zunahme der Muskelschwäche führen.

In der Literatur sind zahlreiche Medikamente als direkte oder vermutete Auslöser einer Verschlechterung der Kraft bei Patienten mit MG bis hin zur myasthenen Krise beschrieben [8]. Insbesondere Muskelrelaxantien und Benzodiazepine, die entsprechend ihren Einsatzgebieten naturgemäß zu einer Entspannung des Skelettmuskels beitragen, können bei Patienten mit MG zu einer überdurchschnittlichen Verschlechterung muskulärer Funktionen führen. Besonders relevant sind auch mehrere Antibiotika, die zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung führen können, wie beispielsweise Fluorchinolone, Aminoglykoside und Makrolide. Die Unterscheidung, ob die zugrunde liegende Infektion und / oder das verabreichte Antibiotikum zur Verschlechterung führt, ist im Einzelfall sicher schwierig. Dennoch ist bei entsprechender Indikation wichtig, aus Sorge vor potentiellen Nebenwirkungen dem Patienten das benötigte Antibiotikum nicht oder verspätet zu verabreichen. Insbesondere in Hinblick auf die bereits genannte Infektion als häufige Ursache einer myasthenen Krise ist eine adäquate antibiotische Therapie häufig erforderlich, um eine Besserung des klinischen Zustandes zu erreichen [8].

Auch Kortison, dem in der Therapie der Myasthenie eine wichtige Rolle zukommt, kann passager selbst zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung führen. Vor allem vulnerable Patienten, die unter Umständen bereits erste Symptome einer drohenden myasthenen Krise zeigen, sollen bei Einstellung besonders engmaschig observiert werden.

Unter den zahlreichen Präparaten, die potentiell eine Verschlechterung der Myasthenie bedingen können, gehören Chloroquin und D-Penicillamin, die unter anderem für rheumatologische Erkrankungen eingesetzt werden, zu den wenigen Medikamenten, die selbst direkt eine MG auslösen können [8]. Mit zunehmendem Einsatz von neuen Immuntherapien, wie Checkpoint-Inhibitoren in der Onkologie, wurden auch seltene neurologische Nebenwirkungen, unter anderem das Auftreten myasthener Symptome beschrieben [9]. Insgesamt ist vor Verabreichung neuer Therapien ein Abgleich mit den diversen Listen an Medikamenten, die potentiell eine Verschlechterung der Myasthenie verursachen können, sinnvoll.

■ Diagnostik – rasch verfügbare und „bedside“-einsetzbare Methoden

In der Kohorte von Neumann et al. [4] fanden sich unter den invasiv beatmeten Patienten mit myasthener Krise fast 20 %, bei denen zuvor noch keine Myasthenie bekannt war. Dem entsprechend präsentieren sich auch Patienten ohne vorher bekannte MG mit respiratorischen Symptomen an einer Ambulanz oder Notfallaufnahme. Der zur Diagnosesicherung beitragende Nachweis von spezifischen Autoantikörpern gegen den Acetylcholinrezeptor oder andere Strukturen in der postsynaptischen Membran wie MuSK [1] ist im Akutsetting in der Regel nicht verfügbar – auch in spezialisierten Zentren dauert es mehrere Tage bis zum Vorliegen eines Ergebnisses. Anamnestisch können eine tageszeitliche Abhängigkeit

mit Verschlechterung der Klinik im Laufe des Tages, okuläre Symptome wie wechselnde Ptose oder fluktuierende Doppelbilder den Verdacht auf eine neuromuskuläre Ursache einer respiratorischen Einschränkung verstärken. Einfache klinische Tests wie der „ice-pack-test“ [10], wo es bei vorhandener Ptose zu einer vorübergehenden Besserung dieser durch das Auflegen eines Eisbeutels kommt, oder auch die standardisierte Verabreichung eines kurzwirksamen Cholinesteraseinhibitors (z. B. Edrophoniumchlorid) [11] mit passagerer Verbesserung der Muskelschwäche können die Verdachtsdiagnose unterstützen, wenngleich diese Tests nicht spezifisch und somit beweisend für eine MG sind. Die repetitive 3 Hz-Nervenstimulation ist eine rasche und einfache neurographische Methode zum Nachweis eines typischen Dekrements als Hinweis für eine Myasthenia gravis [8].

■ Therapeutische Möglichkeiten bei myasthener Krise

Zu den wichtigsten supportiven Maßnahmen im Management der myasthenen Krise gehört das rechtzeitige und richtige Erkennen dieses potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes. Durch eine adäquate intensivmedizinische Versorgung konnte die Mortalität in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich gesenkt werden. Je nach Literatur und Kollektiv liegt diese aber nach wie vor bei 5–12 % [4].

Zusätzlich können auch medikamentöse Therapien, die entweder symptomatisch oder ursächlich wirken, zu einer Besserung der neuromuskulären Übertragung führen. Zu den symptomatischen Therapiemöglichkeiten gehört die kontinuierliche intravenöse Gabe von Pyridostigmin, einem Cholinesterasehemmer, um die Verfügbarkeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt zu erhöhen und so eine bessere Übertragung zu bedingen [12].

Kausale Therapieansätze versuchen, die ursächlichen Autoantikörper zu reduzieren und die zugrunde liegende Inflammation zu verringern. Standardmäßig in der Therapie der Myasthenia gravis eingesetzte immunsuppressive Medikamente wie Prednisolon, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder Cyclosporin können erst Wochen oder Monate später einen relevanten immunsuppressiven Effekt erbringen [8].

Im Akutfall, der myasthenen Krise, werden daher Verfahren oder Medikamente mit rascherem Wirkeintritt verwendet. Sowohl intravenöse Immunglobuline (i.v. Ig) oder auch Plasmapherese (PLEX) gelten als kausale First-line-Therapien der myasthenen Krise [8]. In mehreren Studien konnte keine eindeutige Überlegenheit einer dieser Optionen bewiesen werden [13–15]. Es wird jedoch ein möglicherweise rascheres Ansprechen bei Durchführung einer Plasmapherese [16], aber andererseits eine einfachere Verfügbarkeit und auch Verabreichung von Immunglobulinen diskutiert [17]. In letzter Zeit wurden auch einige Studien zur Immunapherese, wo selektiv Immunglobuline entfernt werden, als potentiell schonenderes Verfahren publiziert [18].

■ Interessenkonflikt

Kein Interessenkonflikt in Bezug auf diesen Artikel.

Dr. Gudrun Zulehner



Studium und Facharzt Ausbildung an der Medizinischen Universität Wien. Fachärztin für Neurologie seit 2016. Schwerpunkte: Neurodiagnostik inkl. Ultraschall, Ausbildungsberechtigung ÖGKN für EEG und NLG/EMG, Neuromuskuläre Erkrankungen, Intensivmedizin und Multiple Sklerose.

Literatur:

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med 2016; 375: 2570–81.
2. Lizarraga AA, Lizarraga KJ, Benatar M. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute management of Myasthenia gravis and Guillain-Barre syndrome. Semin Neurol 2016; 36: 615–24.
3. Andersen JB et al. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. Acta Neurol Scand Suppl 2014; 198: 26–31.
4. Neumann B et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. Neurology 2020; 94: e299–e313.
5. Huang Y et al. Patients with Myasthenia gravis with acute onset of Dyspnea: Predictors of progression to myasthenic crisis and prognosis. Front Neurol 2021; 12: 767961.
6. Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. Neurol Res Pract 2019; 1: 19.
7. König N et al. MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. J Neurol 2021; 268: 4824–33.
8. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2014.
9. Seki M, Kitano S, Suzuki S. Neurological disorders associated with immune checkpoint inhibitors: an association with autoantibodies. Cancer Immunol Immunother 2022; 71: 769–75.
10. Liu WW, Chen A. Diagnosing Myasthenia gravis with an Ice Pack. N Engl J Med 2016; 375: e39.
11. Pascuzzi RM. The edrophonium test. Semin Neurol 2003; 23: 83–8.
12. Prado MB Jr., Adiao KJ. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: a systematic review of observational studies. Neurocrit Care 2021; 35: 528–44.
13. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci 2007; 261: 127–33.
14. Barth D et al. Comparison of ivlg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 2011; 76: 2017–23.
15. Gajdos P et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997; 41: 789–96.
16. Sanders DB et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016; 87: 419–25.
17. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. Ther Clin Risk Manag 2011; 7: 313–23.
18. Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. J Clin Apher 2011; 26: 347–55.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 163

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 fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **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 m² bei Kindern und Jugendlichen, • Akute, klinisch relevante Blutung, • Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten, • Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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 PGlykoprotein-Hemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir, • Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger 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), Polysorbitat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: • bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; • bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 162

1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0421/PC-AT-1 02256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Neue Wege in der motorischen Schlaganfallrehabilitation: pharmakologische und neuromodulatorische Ansätze

A. Winkler

Kurzfassung: Trotz beeindruckender Fortschritte im akuten Management des Schlaganfalls stellen motorische Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Teilhabefähigkeit weiterhin eine ungelöste Herausforderung in der Schlaganfallrehabilitation dar. In diesem Beitrag werden aktuelle pharmakologische Studienergebnisse in der motorischen Rehabilitation sowie rezente Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften dargestellt. Zudem wird die Rationale für einen vielversprechenden multimodalen Therapieansatz unter Einbindung nicht invasiver Stimulationsmethoden des Gehirns (Triple-Therapie) diskutiert.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, motorische Rehabilitation, Pharmakotherapie, nicht invasive Hirnstimulation, tDCS, Triple-Therapie

Abstract: New paths in motoric stroke rehabilitation – pharmacologic and neuromodular approaches. Despite impressive progress in the acute management of stroke, motor disorders and impaired ability to participate remain an unresolved challenge in stroke rehabilitation. In this article, current pharmacological study results in motor rehabilitation as well as recent recommendations of national and international professional societies are

presented. In addition, the rationale for a promising multimodal therapeutic approach involving noninvasive brain stimulation methods (Triple-therapy) is discussed. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2022; 23 (4): 164–71

Keywords: stroke, motor rehabilitation, pharmacotherapy, noninvasive brain stimulation, tDCS, Triple therapy.

■ Einleitung

Der Schlaganfall ist eine der Hauptursachen für Sterblichkeit und chronische Behinderung. Fast 14 Millionen Menschen weltweit erleiden jedes Jahr zum ersten Mal einen Schlaganfall [1]. In Europa (EU-28) wird der höchste Anteil an DALYs (als Maß für verlorene Lebensjahre) mit 28 % durch Schlaganfall verursacht. Allein in Österreich sind jährlich ca. 26.000 neue Schlaganfälle zu verzeichnen, mehr als 100.000 Menschen hierzulande leiden unter den oft massiven Folgen der erkrankungsbedingten Behinderung [2].

Obwohl erfreulicherweise die mit Schlaganfall verbundene Sterblichkeitsrate einen kontinuierlichen Rückgang aufweist, bedeutet die epidemiologische Verlagerung der Schlaganfallerkrankung hin zu Langzeiterkrankungen, dass der Anteil der von Schlaganfall betroffenen Personen in der Bevölkerung in Zukunft weiter steigen wird [3, 4]. Damit wird sich zugleich der Bedarf an rehabilitativen Versorgungsstrukturen sowie die Forderung nach effektiven, evidenzbasierten Behandlungsmethoden in der Schlaganfallrehabilitation erhöhen.

Die Tatsache, dass der Schlaganfall ein akutes klinisches Symptom einer sowohl chronischen wie auch einer progressiven Erkrankung ist, sollte ein wesentlicher Impuls für die medizinischen Forschung sein. Demgegenüber liegt jedoch die Finanzierung der Schlaganfallforschung und insbesondere der Rehabilitation nach einem Schlaganfall weit abgeschlagen hinter den Forschungsinvestitionen für vergleichbare Erkrankungsbilder wie z. B. Krebs, koronare Herzkrankheiten und Demenz zurück [5].

In den letzten beiden Dekaden hat sich die Versorgungssituation im Bereich der Primär- und Sekundärprävention wie auch in der hyperakuten und akuten Phase nach einem Schlaganfall insbesondere durch pharmakotherapeutische und interventionelle Ansätze dramatisch verbessert. Demgegenüber mangelt es weiterhin an entsprechenden evidenzbasierten Behandlungsansätzen, welche die aktive Erholung und Wiederherstellung verlorener Funktionen aktiv fördern und zu einer Reduktion von Behinderung beitragen.

■ Motorische Rehabilitation nach Schlaganfall

Präklinische und klinische Studien zeigen übereinstimmend, dass der überwiegende Teil der Wiederherstellung und Erholung motorischer Beeinträchtigungen in den ersten 4 Wochen bis 3 Monaten nach dem Schlaganfall erfolgt. Dies ist einerseits als Folge einer spontanen biologischen Remission zu werten, welche sich als kurzzeitige „sensible Phase“ der neuronalen Plastizität nach dem Schlaganfall festmachen lässt, andererseits als Folge einer erhöhten Reaktionsfähigkeit des Gehirns auf rehabilitative Interventionen und Training [6, 7].

Aus mechanistischer Sicht eröffnen sich zwei prinzipielle Wege, um von dieser wichtigen Phase der spontanen biologischen Remission zu profitieren: einerseits durch optimales Timing, Intensität, Dauer und Art der verabreichten Therapie; andererseits durch Interventionen, welche die Effektivität dieser Maßnahmen erhöhen und zu einem verstärkten oder verlängerten Ansprechen (Augmentation) dieser biologischen Mechanismen in der sensiblen Phase nach einem Schlaganfall führen.

Grundlegende biologische Elemente der Spontanremission, die in Tiermodellen nach einem Schlaganfall beobachtet werden können, folgen einem definierten chronologischen Ablauf und umfassen im Wesentlichen axonale Sprossung, dendritische Verzweigung, Synapsenbildung, Neurogenese,

Eingelangt am: 24.10.2022, angenommen am: 02.11.2022

Aus der Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Klinik Pirawarth, Österreich

Korrespondenzadresse: Dir. Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc, Ärztlicher Direktor der Klinik Pirawarth, Vorstand der Abteilung für neurologische Rehabilitation, A-2222 Bad Pirawarth, Kurhausstraße 100, E-Mail: andreas.winkler@klinik-pirawarth.at

Gliogenese sowie eine veränderte Neurotransmitter- und Neurotrophin-Exprimierung. Diese Abläufe weisen zudem topografische Zuordnungen auf und finden sich in Hirnregionen, die mit dem geschädigten Gehirn- und Rückenmarknetzwerk in Verbindung stehen (z. B. periinfarktale, ipsiläsionale und transkallosale/kontraläsionale Hirnareale) [8, 9].

All diese Prozesse, die in der frühen Phase nach dem Schlaganfall auftreten, sind prinzipiell modifizierbar und therapeutisch zugänglich. Leider konnte bislang am Menschen kein überzeugender Nachweis erbracht werden, dass Interventionen nach einem Schlaganfall, die auf den einen oder anderen genannten Weg abzielten, diese sensible Periode so ausnutzen, wie dies in Tiermodellen der Fall war. Obwohl mehrere große interventionelle Studien zur motorischen Schlaganfallrehabilitation in den letzten Jahren publiziert wurden, waren deren Ergebnisse zum Großteil enttäuschend. In einem aktuellen Review von 15 „Large trials“ zur motorischen Schlaganfall-Rehabilitation zeigten 14 Studien einen neutralen Outcome: Sowohl die Interventions- wie auch die Kontrollgruppen zeigten Verbesserungen, deren Unterschied aber keine statistische Signifikanz erzielte [10]. Einzig die CARS-Studie zeigte signifikante Ergebnisse in der Verbesserung der motorischen Outcome-Parameter (ARAT-Score der oberen Extremität nach 90 Tagen in der Verum-Gruppe), wenn die pharmakologische Intervention (Cerebrolysin i.v.) innerhalb der ersten 72 h nach einem Insult erfolgte [11].

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den pharmakologischen Ansätzen in der motorischen Erholung nach einem Schlaganfall und spiegelt die Tatsache wider, dass motorische Defizite – als häufigste Folge eines Schlaganfalls bei mehr als 4 von 5 Personen vorliegend – mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und einem Verlust von Autonomie und Teilhabefähigkeit einhergehen [12–14].

Paresen und Beeinträchtigungen der Hand- und Armmotorik stellen besonders gravierende Behinderungen für die Betroffenen dar: In einer Studie erzielten lediglich 38 % der Patienten mit einer initialen Parese der oberen Extremität nach 6 Monaten wieder ein gewisses Maß an motorischer Kontrolle und Geschicklichkeit [15]. Zwei Drittel der Patienten gaben an, dass der Verlust der Armfunktion auch nach 4 Jahren noch ein großes Problem für ihren Alltag darstellt [16].

Motorische Einschränkungen der unteren Extremitäten zeigen nach einem Schlaganfall ebenso eine klare Relation zum Ausmaß des Behinderungsgrades: Nur knapp mehr als ein Drittel der Patienten erlangte nach der ersten Woche nach dem Schlaganfall wieder die Gehfähigkeit (37 %), wobei eine Verbesserung des Gehens mit einer höheren Lebensqualität direkt assoziiert war. Von Hemiplegie-Patienten wird die Wiedererlangung der Gehfähigkeit als oberste Priorität angegeben [16, 17].

■ Medikamente in der motorischen Schlaganfall-Rehabilitation

Medikamente, welche zur Förderung der motorischen Erholung nach Schlaganfall eingesetzt werden, sind von jenen zu unterscheiden, die in der Schlaganfall-Prävention (z. B. Stati-

ne, Antikoagulantien), zur Verbesserung der Reperfusion (z. B. Lyse-Therapie), Neuroprotektion oder Reduktion der Spastik (Botulinum-Toxin) zum Einsatz gelangen.

Aktuell steht eine Vielzahl an Medikamenten, Nährstoffen und Molekülen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Förderung der motorischen Rehabilitation im Fokus der internationalen Forschung (z. B. „small molecules“, miRNA/Exosomen, Wachstumsfaktoren oder monoklonale Antikörper) [18, 19]. Jedenfalls muss für jedes auch noch so vielversprechende Medikament sein Risiko/Nutzen-Verhältnis abgewogen werden, was wiederum nur auf Basis kontrollierter Studien erfolgen kann. Derzeit liegt der Schwerpunkt der Pharmakotherapie in der Rehabilitationsforschung auf einem monotherapeutischen Ansatz. Die wiederholten negativen Ergebnisse großer Medikamenten-Studien könnten jedoch den Anstoß hin zu polytherapeutischen und multimodalen Ansätzen (z. B. Medikamente plus Verfahren der nichtinvasiven Hirn-Stimulation wie rTMS oder tDCS) geben. Aktuell ist in Österreich kein Medikament in der Indikation zur Verbesserung der Motorik in der Rehabilitation nach Schlaganfall zugelassen, ihr Einsatz erfolgt „off-label“.

Dopaminerge Medikamente

Dopamin reguliert zahlreiche Aspekte neuronaler Funktionen und entfaltet eine wichtige Rolle beim motorischen Lernen, Bewegungskontrolle, Belohnungsverhalten sowie für die synaptische Plastizität. Untersuchungen von Hirnstrukturen, die an Lernprozessen beteiligt sind, haben gezeigt, dass dopaminerge kortikale Nervenendigungen zur kortikalen Plastizität beitragen und eine Voraussetzung für das Erlernen motorischer Fähigkeiten sind. Dopamin ist zudem ein wichtiger Modulator striataler Netzwerke und könnte zur motorischen Erholung nach einem Schlaganfall beitragen [20–22].

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass Dopamin einerseits über eine Erhöhung des Antriebs und der Erregung beim konditionierten Lernen sowie über eine Hochregulierung der glutaminergen Transmission und erhöhten synaptischen Kapazität zur Verbesserung des motorischen Lernens führt [23, 24].

Frühere Studien mit geringen Fallzahlen, die eine Reihe von dopaminergen Medikamenten bei Patienten mit Schlaganfall in unterschiedlichen Phasen der Rehabilitation untersuchten, erbrachten inhomogene Ergebnisse. In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurden 53 Patienten inkludiert, welche innerhalb von 6 Monaten nach einem Schlaganfall 100 mg L-Dopa/Tag (Sinemet) in Kombination mit Physiotherapie erhielten. Nach 3 Wochen zeigte sich im primären Endpunkt (gemessen mit dem Rivermead-Motor-Assessment) in der Verum-Gruppe eine signifikant bessere Erholung motorischer Fähigkeiten im Vergleich zu Placebo [25]. Dieser positive Effekt von Levodopa konnte in späteren Studien nicht wiederholt werden.

Eine kontrollierte Doppelblindstudie mit 33 Patienten, die 1 bis 12 Monate nach dem Schlaganfall über 9 Wochen mit Ropinirol plus Physiotherapie versus Placebo und Physiotherapie behandelt wurden, ergab beispielsweise keinen Unterschied in Bezug auf den primären Studienendpunkt, die Gang-

geschwindigkeit [26]. Ein systematischer Review klinischer Studien zum Einsatz von Dopaminagonisten zur Verbesserung der motorischen Erholung nach einem Schlaganfall kam zu dem Ergebnis, dass aufgrund der inhomogenen und widersprüchlichen Studienlage keine belastbare Evidenz zur Klärung dieser Frage verfügbar sei [27].

Im Jahr 2019 wurde im *Lancet Neurology* die bislang größte Studie publiziert, welche die Sicherheit und Effektivität von Co-Careldopa als Add-on-Therapie nach ischämischen bzw. hämorrhagischen Insult untersuchte [28]. Mit knapp 593 eingeschlossenen Probanden umfasste DARS mehr Patienten als alle zuvor durchgeführten Studien zu dieser Fragestellung. DARS („Dopamine augmented rehabilitation in stroke“) wurde als doppelblinde, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie durchgeführt, in der Co-Careldopa mit Placebo verglichen wurde. Alle Probanden erhielten zusätzlich eine standardisierte Rehabilitationstherapie. Der Studieneinschluss erfolgte zwischen 5 und 42 Tagen nach dem Ereignis. Die Patienten erhielten über sechs Wochen entweder die medikamentöse Therapie oder Placebo. Die Erhaltungsdosis betrug 125 mg Co-Careldopa (100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa). Die Einnahme erfolgte jeweils 45 bis 60 Minuten vor der Krankengymnastik. Als primärer Studienendpunkt wurde eine Verbesserung des selbständigen Gehens anhand eines Cut-off-Wertes im „Rivermead Mobility Index Score“ von 7 Punkten oder mehr nach 8 Wochen festgelegt.

DARS erbrachte für alle primären und sekundären Studienendpunkte negative Ergebnisse. Den primären motorischen Outcome, ohne fremde Hilfe zu gehen, erreichten 125 von 308 Patienten in der Verum-Gruppe (41 %) und 127 von 285 Patienten in der Placebo-Gruppe (45 %; Odds-Ratio 0,78; 95 %-Konfidenzintervall 0,53–1,15). Die Sterblichkeit war mit 7 % versus 6 % nach 12 Monaten identisch. Die häufigste Nebenwirkung der Behandlung mit Levodopa war Erbrechen.

Aufgrund dieser negativen Studienergebnisse gibt es derzeit keine Grundlage, bei Schlaganfallpatienten eine medikamentöse Therapie mit Levodopa zur Verbesserung motorischer Fähigkeiten durchzuführen.

Serotonerge Medikamente

Für Serotonin konnte eine Rolle in der Modulation kognitiver Effekte, insbesondere im Zusammenhang mit Gedächtnisleistungen, Verhalten, Lernen und Emotionsregulation nachgewiesen werden [29–31]. Neuere Untersuchungen legten den Schluss nahe, dass selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) ebenso einen positiven Effekt auf die motorische Erholung nach Schlaganfall besitzen könnten, nachdem kontrollierte Studien (FLAME) und Cochrane-Metaanalysen diese Effekte auch bei nicht-depressiven Patienten zeigen konnten [32, 33]. In der klinischen Praxis führt dies dazu, dass auf dieser Grundlage ein frühzeitiger Einsatz von SSRI auch bei nicht depressiven Patienten nach Schlaganfall im Hinblick auf eine günstige Beeinflussung des Rehabilitationsverlaufs und die Prophylaxe einer Post-Stroke-Depression erwogen werden könnte.

Im Jahr 2018 wurde die TALOS-Studie („The Efficacy of Citalopram Treatment in Acute Stroke“) veröffentlicht, welche

dieses Vorgehen erneut in Frage stellte [34]. In TALOS, einer placebokontrollierten, randomisierten Studie, wurde die Wirksamkeit von Citalopram in einer Dosierung von 10–20 mg/d, beginnend innerhalb von 7 Tagen nach akutem Schlaganfall, bei 642 nichtdepressiven Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Primäre Endpunkte waren einerseits die Veränderung der funktionellen Behinderung vom 1. zum 6. Monat nach dem Insult (gemessen mittels modifiziertem Rankin-Score, mRS) wie auch das Auftreten neuer vaskulärer Ereignisse (TIA, erneute Schlaganfälle, Myokardinfarkte oder Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse) über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Leider erbrachte Citalopram keine signifikante Verbesserung des funktionellen Outcomes bei nichtdepressiven Schlaganfallpatienten. So zeigten 160 (50 %) der Patienten unter Citalopram im Vergleich zu 136 (42 %) unter Placebo eine Verbesserung der funktionellen Behinderung von Monat 1 zu 6 (OR 1,27; 95 % CI 0,92–1,74; $p = 0,057$). Unter Ausschluss von Patienten, die die Studie vorzeitig innerhalb von 31 Tagen verlassen hatten ($n = 90$), ergab sich eine OR von 1,37 (95 % CI 0,97–1,91; $p = 0,07$).

Die Verträglichkeit von Citalopram war gut und das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis war vergleichbar unter Citalopram und Placebo. So erlitten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 150 Tagen 23 Patienten (7 %) unter Citalopram und 26 Patienten (8 %) unter Placebo kardiovaskuläre Ereignisse. Depressive Symptome zeigten sich unter Citalopram signifikant seltener im Vergleich zu Placebo (10 % vs. 56 %; $p = 0,007$).

Die Frage, ob SSRI (Fluoxetin) einen Beitrag zur motorischen Erholung nach Schlaganfall leisten können, wurde kürzlich durch die Ergebnisse von drei weiteren großen multizentrischen Studien mit einem abgestimmten Studienprotokoll [35] beantwortet. Die zentrale Fragestellung der Studien FOCUS [36], AFFINITY [37] und EFFECTS [38] war, ob Patienten mit einer klinischen Schlaganfalldiagnose (2 bis 15 Tage nach Beginn), die eine 6-monatige Behandlung mit Fluoxetin 20 mg täglich erhielten, im Vergleich zu Placebo nach 6 und 12 Monaten ein verbessertes funktionelles Ergebnis aufweisen, wie es durch den modifizierten Rankin-Score (mRS) definiert ist.

So zeigte sich in der in Großbritannien durchgeführten FOCUS-Studie („Fluoxetine Or Control Under Supervision“), bei der 3127 nicht depressive Patienten mit einem mittleren Alter von 71,4 Jahren randomisiert 20 mg Fluoxetin oder Placebo beginnend 2–15 Tage nach einem akuten Schlaganfall über einen Zeitraum von 6 Monaten erhielten, kein signifikanter Vorteil für Fluoxetin in den primären Endpunkten (OR 0,951; 95 % CI 0,839–1,079, $p = 0,439$). Die Studienteilnehmer unter Fluoxetin entwickelten über den Studienzeitraum von 6 Monaten zwar weniger häufig Depressionen (13,43 % vs. 17,21 %; Differenz 3,78 %; $p = 0,0033$), demgegenüber wiesen sie jedoch eine signifikant erhöhte Rate an Frakturen auf (2,88 % vs. 1,47 %; Differenz 1,41 %; $p = 0,0070$). Blutungskomplikationen traten unter dem SSRI nicht signifikant häufiger auf [36].

In der schwedischen EFFECT-Studie [38] wurden 1500 Schlaganfall-Patienten eingeschlossen und anlog dem FOCUS-Protokoll mit dem SSRI Fluoxetin versus Placebo 1:1 randomisiert. 750 Teilnehmer der Verum-Gruppe erhielten einmal täglich

20 mg Fluoxetin für sechs Monate, die Vergleichsgruppe Placebo. In der Auswertung konnte zwischen beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden (adjustierte Odds Ratio [OR] = 0,94, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,78 bis 1,13; $p = 0,42$). Die Inzidenz an Depression war wie zu erwarten in der Fluoxetin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (54 vs. 81). Jedoch traten unter Fluoxetin vermehrt Knochenbrüche (28 vs. 11) und Hyponatriämien (11 vs. 1) auf.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die AFFINITY-Studie [37], die an 43 Stroke Units in Australien, Neuseeland und Vietnam durchgeführt wurde. In der Studie erhielten 624 Schlaganfall-Patienten einmal täglich 20 mg Fluoxetin, 638 Probanden ein Placebo. Auch in dieser Studie konnte am Ende des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums kein Effekt in der mRS nachgewiesen werden ($aOR = 0,94$, 95 %-KI: 0,76 bis 1,15; $p = 0,53$) und die Einnahme von Fluoxetin war mit mehr Nebenwirkungen verbunden: Es traten vermehrt Stürze (20 vs. 7), Knochenbrüche (19 vs. 6) und epileptische Anfälle (10 vs. 2) auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Therapie mit Fluoxetin nicht zur Verbesserung des funktionellen Outcomes nach einem Schlaganfall führt. Die Einnahme ist demgegenüber mit mehr, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen vergesellschaftet; der Einsatz von Fluoxetin ist daher nicht empfohlen.

Bestätigt und weiter untermauert werden die Ergebnisse zur beschriebenen Studienlage für Fluoxetin durch eine aktuell publizierte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von SSRI in der frühen Phase der Erholung nach Schlaganfall analysierte [39]. In dieser Metaanalyse wurden placebokontrollierte Studien eingeschlossen, die eine Aussage über die Auswirkungen von SSRIs auf Depression, Angst, Behinderung, Abhängigkeit, motorische Fähigkeiten und kognitive Funktionen nach einem Schlaganfall erlaubten. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand des überarbeiteten Cochrane-Risiko-Bias-Tools für randomisierte Studien bewertet. Die Autoren fanden 44 Studien mit 16.164 Patienten, von denen etwa die Hälfte mit SSRIs behandelt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass SSRI eine signifikante Wirkung auf die Prävention von Depressionen, Angst, Abhängigkeit, kognitiven Funktionen und motorischen Fähigkeiten gemäß dem NIHSS-Score aufwiesen (WMD, -0,79 [95 % KI, -1,42 bis -0,15]) (WMD, 1,00 [95 % KI, 0,12–1,89]). Andererseits wurde kein signifikanter Effekt von SSRIs auf die Behinderung (mRS) festgestellt. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit SSRI das Risiko von Krampfanfällen erhöhte (relatives Risiko, 1,44 [95 % KI, 1,13–1,83]), während es keinen Unterschied in der Häufigkeit von gastrointestinalen Symptomen oder Blutungen zwischen SSRI und einem Placebo gab.

Zusammenfassend zeigte sich, dass SSRI bei der Vorbeugung und Behandlung von Depressionen erwartungsgemäß wirksam sind, aber auch Angstzustände, Motorik (Fugl-Meyer Score), kognitive Funktionen und Behinderung (mRS) bei Patienten nach einem Schlaganfall verbessern. Diese Vorteile waren jedoch nur in der Subanalyse von mit Citalopram behandelten Probanden reproduzierbar, nicht jedoch für Fluoxetin. Die Autoren fordern weitere placebokontrollierte Studien,

um den Stellenwert von Citalopram in der Verbesserung motorischer Funktionen und der Reduktion von Behinderung nach Schlaganfall zu klären.

Cerebrolysin®

Cerebrolysin ist ein intravenös zu verabreichendes Neuropeptidpräparat, das aus hochgereinigten, lipidfreien Schweinehirnproteinen gewonnen wird. Mittels Immunoassay-Untersuchungen (ELISA) konnten mehrere Fragmente von neurotrophen Faktoren (NTFs) identifiziert werden [40]. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es multimodale Effekte ähnlich jenen neurotropher Faktoren (NTF) induziert. Es entfaltet neben den neurotrophen auch neuroprotektive, neuromodulatorische und metabolische Effekte und fördert die neuronale und synaptische Plastizität [41]. Das Biologikum zeigt BDNF-ähnliche Aktivität durch Stimulierung des PI3K/Akt-Signalwegs, der eine wichtige Rolle bei Zellwachstum, -proliferation, -differenzierung und -migration spielt. Es erhöht die mRNA-Modulation im „Sonic hedgehog“- (Shh-) Signalweg und seinen Rezeptoren [42, 43]. Über diese erhöhte Expression des „Sonic hedgehog“-Signalweges entfaltet Cerebrolysin einen fördernden Effekt auf die Neurogenese und Oligodendrogenese.

In tierexperimentellen Studien an Nagetieren konnte gezeigt werden, dass Cerebrolysin zu einer vollständigen Erholung motorischer Funktionen nach einem Schlaganfall führt, wenn es entweder frühzeitig, ab Tag eins, bzw. zu einem späteren Zeitpunkt ab Tag 8 nach dem Insult, in Kombination mit einer Trainingstherapie verabreicht wird. Gleich positive Effekte auf die Erholung motorischer Funktionen konnten für Cerebrolysin zudem ab Tag 1 auch ohne additive Trainingstherapie erzielt werden. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse als möglichen Hinweis dafür, dass das Präparat in der Lage sei, Effekte zu entfalten, welche die spontane biologische Remission fördern und aufgrund seiner multimodalen Wirkweise dazu beitragen kann, das Potenzial einer höchstmöglichen Erholung auszuschöpfen [44].

In klinischen Studien an Schlaganfallpatienten in frühen Phasen nach dem Ereignis konnte Cerebrolysin in der CARS-Studie einen signifikanten Effekt in der Wiederherstellung der motorischen und neurologischen Funktionen nachweisen [11]. Diese Studie war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden mit Cerebrolysin (30 ml/d) oder Placebo einmal täglich über 21 Tage behandelt, beginnend 24 bis 72 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls. Die Patienten nahmen außerdem 21 Tage lang an einem standardisierten Rehabilitationsprogramm teil, das innerhalb von 72 Stunden eingeleitet wurde. Der primäre Endpunkt war der „Action Research Arm Test“ am Tag 90. Der primäre Outcome zeigte einen signifikanten Vorteil für Cerebrolysin im Vergleich zu Placebo (Mann-Whitney-Schätzer, 0,71; 95 % KI, 0,63–0,79; $p < 0,0001$). Die multivariate Effektgröße auf den globalen Status, der anhand von 12 verschiedenen Ergebnisskalen bewertet wurde, deutete auf eine leichte bis mittlere Überlegenheit von Cerebrolysin hin (Mann-Whitney-Schätzer, 0,62; 95 % KI, 0,58–0,65; $p < 0,0001$). Die Rate der vorzeitigen Abbrüche lag bei 3,8 %. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Cerebrolysin waren mit der von Placebo vergleichbar.

Die Daten von CARS konnten in einer weiteren Studie (CARS 2) nicht repliziert werden – möglicherweise, da hier Patienten mit einem leichteren Schlaganfall-Schweregrad (Stroke-Index) eingeschlossen wurden und folglich die Sensitivität zum Nachweis eines Behandlungsunterschiedes nach 90 Tagen unzureichend blieb [45].

Bornstein et al. führten eine Metaanalyse durch, welche die Wirksamkeit von Cerebrolysin in Bezug auf eine globale neurologische Verbesserung in der frühen Phase nach dem Schlaganfall untersuchte [46]. Neun prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien wurden eingeschlossen. Die Patienten wurden 10–21 Tage lang einmal täglich mit 30–50 ml Cerebrolysin behandelt, wobei die Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach Einsetzen des ischämischen Schlaganfalls eingeleitet wurde. Die kombinierten Effektgrößen („National Institutes of Health Stroke Scale“, NIHSS, am Tag 30 oder 21) zeigten eine Überlegenheit von Cerebrolysin im Vergleich zu Placebo (MW 0,60, $p < 0,0001$, $n = 1879$). Die „Number Needed to Treat“ (NNT) für klinisch relevante Veränderungen im frühen NIHSS betrug 7,7 (95 % KI 5,2 bis 15,0). Die Analyse der modifizierten Rankin-Skala am Tag 90 bei mittelschweren bis schweren Verläufen ergab einen MW von 0,61 mit statistischer Signifikanz zugunsten von Cerebrolysin (95 % KI 0,52 bis 0,69, $p = 0,0118$, $n = 314$). Die Sicherheitsaspekte waren mit denen von Placebo vergleichbar. Die Metaanalyse legt nahe, dass Cerebrolysin eine positive Wirkung auf frühe globale neurologische Defizite, einschließlich motorischer Defizite, bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall hat.

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit und möglicher Nebenwirkungen beim Einsatz von Cerebrolysin wurden in einer rezenten Metaanalyse 2202 Patienten aus zwölf randomisierten klinischen Studien zusammengefasst, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cerebrolysin und Placebo festgestellt wurden [47].

■ Nationale und internationale Guidelines zu Pharmakotherapien in der Rehabilitation

In Österreich wurden erstmals im Jahr 2018 im Rahmen eines Positionspapiers der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF) Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten in der Schlaganfallrehabilitation veröffentlicht [48]. Demnach können in bestimmten Fällen medikamentöse Maßnahmen hilfreich sein und die „Neurorepair“ begünstigen. Es wird eine Evidenz für L-Dopa und Antidepressiva (SSRI) (Klasse 2–3, Level B–C) festgestellt. Es bleibt zu ergänzen, dass diese Empfehlungen zu einem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, als die Ergebnisse der neueren großen Studien zu Dopamin und SSRIs noch nicht vorlagen.

Für das Peptidpräparat Cerebrolysin werden positive Wirkungsnachweise (30 ml über 3 Wochen oder länger; Klasse 2, Level B) in der Rehabilitation vor allem der oberen Extremitäten nach Schlaganfall beschrieben. Keinesfalls überzeugende Nachweise gibt es nach diesen Empfehlungen für Nahrungsergänzungsmitteln oder Vitamine.

Die S3-Leitlinie „Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall“, welche fachgesellschaftsübergreifend unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilita-

tion erstellt wurde [49], führt an, dass es mehrere Medikamente gibt, für die ein gewisser Nachweis vorliegt, dass ihr Einsatz die funktionelle Erholung – vor allem bei schwerer Armparese – verbessert. Dazu gehören L-Dopa (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens), Fluoxetin (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [„off label“]; starker Konsens) und Cerebrolysin (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Insbesondere früh nach einem Schlaganfall vermögen diese Medikamente die Erholungsfunktion unterstützen und könnten in diesem Sinne evidenzbasiert eingesetzt werden. Für andere Medikamente, wie Donepezil oder Amphetamin, rechtfertigt die Datenlage keinen Einsatz in der Armrehabilitation nach Schlaganfall.

Auf europäischer Ebene wurden 2021 seitens der EAN (European Academy of Neurology) und der EFNR (European Federation of Neurorehabilitation Societies) Guidelines zum Einsatz von Pharmaka in den frühen Phasen der motorischen Erholung nach Schlaganfall veröffentlicht [50]. Es wurden nur jene Studien eingeschlossen, welche pharmakologische Interventionen früh nach einem Schlaganfall (innerhalb der ersten 7 Tage) in Kombination mit rehabilitativer Therapie untersuchten. Publikationen in englischer Sprache bis Juni 2018 wurden berücksichtigt.

Laut diesen Empfehlungen werden nur zwei EBM-geprüfte Wirkstoffe für die Schlaganfallrehabilitation zur Anwendung empfohlen: Cerebrolysin (30 ml/d, Minimum 10 Tage, bei mittelschweren und schweren Fällen) und Citalopram (20 mg/d) (Tabelle 1).

■ Neue multimodale Ansätze

Die nichtinvasive Hirnstimulation (Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS) ist für Kliniker und Forscher von großem Interesse, da sie bei der Untersuchung der Gehirnphysiologie und -plastizität sowie bei der Behandlung und in der Prognosestellung von Erkrankungen des Gehirns eine zunehmend bedeutsamere Rolle spielt [51].

Tabelle 1: Zusammenfassung der EAN- / EFNR-Empfehlungen (mod. nach [50])

Pharmakologische Intervention	Tägl. Dosis	Empfehlung
Amphetamin	5 mg, 10 mg	Nein
Cerebrolysin	30 ml	Ja
Citalopram	10 mg	Nein
Citalopram	20 mg	Ja
Dextroamphetamin	10 mg	Nein
Di-Huang-Yi-Zhi	36 g	Nein
Fluoxetin	20 mg	Nein
Lithium	600 mg	Nein
MLC601	1200 mg	Nein
Phosphodiesterase-5-Hemmer	6 mg	Nein
Selegilin	5 mg	Nein

Mit der Entwicklung moderner, portabler Stimulatoren wird die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zunehmend im Rahmen der Rehabilitation nach Schlaganfällen eingesetzt. Die tDCS ist eine einfach durchführbare, kostengünstige, mobile und nahezu nebenwirkungsfreie Technik, bei der durch direkte elektrische Stimulation des Kortex über die Kopfhaut eine gerichtete Modulation der Erregbarkeit kortikaler und subkortikaler neuronaler Strukturen erzielbar ist. Dadurch können je nach Stimulationsprotokoll Lernprozesse moduliert, bzw. im Sinne einer Fazilitation (LTP) oder Suppression (LTD) beeinflusst werden [52, 53]. In Kombination mit intensivem aufgabenspezifischem Training hat sich gezeigt, dass es die funktionellen Ergebnisse in der Rehabilitation verbessert. Ähnliche Effekte wurden mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei Schlaganfallpatienten beobachtet [54, 55].

Effekt-Augmentation durch Triple-Therapie

Die anodale tDCS über dem primären Motorkortex (M1) induziert eine Form der langfristigen synaptischen Plastizität, die eine aktivitätsabhängige BDNF- (Brain Derived Neurotrophic Factor) Erhöhung erfordert [56]. Mittels intravenös verabreichten Biologika (Cerebrolysin) kann eine indirekte Augmentation der BDNF-Verfügbarkeit erzielt werden. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass das Biologikum mehrere Signalwege im ischämischen Gehirn induziert, die u.a. zu einer erhöhten Verfügbarkeit von BDNF führen [57] und dadurch selbst bei chronischen Schlaganfallpatienten ein Milieu erhöhter Neuroplastizität induzieren können [42, 44, 58, 59].

Für BDNF konnte gezeigt werden, dass dessen Serumspiegel insbesondere nach schweren Schlaganfällen sowie in chronischen Phasen nach Schlaganfall deutlich vermindert sind. Man geht davon aus – und dies konnte auch in präklinischen Studien gezeigt werden –, dass BDNF nicht nur das molekulare Substrat für die anodale tDCS darstellt, sondern dass BDNF als Downstream-CREB-induziertes Gen-Produkt eine physiologische Voraussetzung für motorische Erholung und LTP-induzierte Lernprozesse ist (Box 1) [60–62].

Triple-Therapie: positive Signale aus explorativen Untersuchungen

Für diesen neuen kombinierten Therapieansatz konnten erste vielversprechende Signale in explorativen klinischen Untersuchungen gefunden werden [63]. In einer rezenten Analyse [64] wurden Patienten mit subakuten und chronischen ischämischen Infarkten (> 4 Wochen) mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Arm/Hand-Motorik (ARAT > 12 Pkt., SAFE-Score > 4 Pkt.) in drei Gruppen eingeteilt: Die Patienten in Gruppe A erhielten täglich aufgabenspezifisches Training (mindestens 30 Minuten, 5 Tage/Woche) über 2 Wochen; die Patienten in Gruppe B erhielten zusätzlich anodale tDCS (20 Minuten, 5 Tage/Woche); die Patienten in Gruppe C erhielten zudem eine tägliche morgendliche Infusion von Cerebrolysin 30 ml i. v. über 2 Wochen (Box 2).

	Group A	Group B	Group C	All
N	7	17	20	44
Mean	9,6%	22,9%	35,4%	26,5%
95% CI	-7,91 to 27,12	9,61 to 36,25	18,52 to 52,25	17,04 to 35,90
SD	18,94	25,90	36,03	31,01

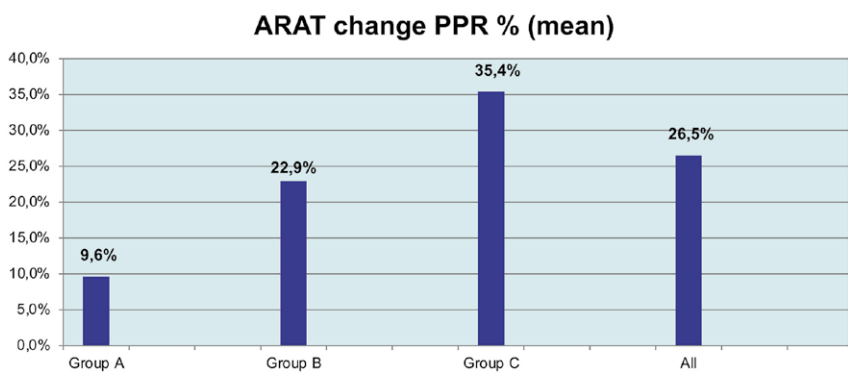


Abbildung 1: Ergebnisse der Triple-Therapie (mod. nach [64])

Box 1: BDNF: Mediator neurophysiologischer tDCS Effekte

Der „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) gehört zur Familie der Neurotrophine und spielt eine wichtige Rolle beim axonalen und dendritischen Wachstum von Neuronen und der Gehirnplastizität. Zudem stellt er einen wesentlichen Mediator der Effekte der nicht invasiven Hirnstimulation dar. Die Proform von BDNF (pro-BDNF) wird in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und dort durch die Protease Plasmin zum murenen BDNF abgebaut. BDNF fördert die synaptische Plastizität und eine Langzeitpotenzierung.

Die BDNF-Konzentration im Gehirn, aber auch im Serum wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Sie ist z. B. durch Stress vermindert und wird durch Lernprozesse, verschiedene antidepressive Therapiemodalitäten, körperliche Aktivität und Diät erhöht. Inwieweit die Bestimmung der BDNF-Serumspiegel eine diagnostische oder prognostische Aussage erlaubt, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen. Daneben könnte die gezielte Beeinflussung der BDNF-Verfügbarkeit, z. B. durch die indirekte BDNF-Erhöhung durch die Gabe von Biologika (z. B. Cerebrolysin) für die motorische Funktionserholung nach Schlaganfall an Bedeutung gewinnen.

Box 2: Exploratory analysis of 44 chronic stroke patients (> 4 weeks) with impairment of UE motor function under routine conditions

SAFE > 4 pt., ARAT > 12, subcortical ischemic stroke, age 18–80 ys.

Group A: daily task specific training (min. 30 min 5 days / week) over 2 weeks

Group B: daily task specific training plus anodal tDCS (20 min, 5 days / week) over 2 weeks

Group C: triple-therapy: daily task specific training (min. 30 min, 5 days / week), anodal tDCS (20 min, 5 days / week) and daily administration of Cerebrolysin® 30 ml i.v. over 2 weeks

The primary endpoint was the „Action Research Arm Test Score“ on day 14, determined as proportional recovery score (PPR%).

Der primäre Endpunkt war der ARAT-Score am 14. Tag, definiert als proportionaler Erholungswert (Proportional Recovery Rate %). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dem Dreifach-Therapie-Regime die höchsten Verbesserungsraten erzielten, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Abb. 1). Die Behandlungen wurden gut vertragen und es wurden in beiden Gruppen keine Nebenwirkungen festgestellt. In einer weiterführenden Untersuchung (IMPULSE-2) werden derzeit die Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv untersucht.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren konnte durch eine Vielzahl an großen kontrollierten Studien die Evidenzlage und der Stellenwert pharmakologischer Ansätze insbesondere in der frühen motorischen Erholung nach einem Schlaganfall deutlich erweitert und abgesichert werden. Leider zeigte ein Großteil der Studien neutrale oder negative Ergebnisse, so dass die derzeit für die klinische Praxis zur Verfügung stehenden Optionen weiterhin sehr beschränkt bleiben. Die großen Zugewinne im Verständnis um die biologische Basis und die Mechanismen neurologischer Erholung müssen erst in konkrete klinische Fragestellungen und Studienprotokolle übersetzt werden. Dabei werden Biomarker neuronaler Plastizität und Erholungsfähigkeit ebenso Eingang finden wie effektivere behaviorale Therapieformen. Zusätzlich wecken multimodale, kombinierte Studienprogramme (z. B. die Kombination von Medikamenten und nicht invasiver Hirnstimulation) die Hoffnung auf neue Behandlungsoptionen und könnten möglicherweise diese therapeutischen Lücken bei Schlaganfallpatienten füllen.

Literatur:

- Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439–58.
- Deuschl G et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2020; 5: e551–67.
- Lackland DT et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 315–53.
- Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1091–8.
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A. UK research spend in 2008 and 2012: comparing stroke, cancer, coronary heart disease and dementia. *BMJ Open* 2015; 5: e006648.
- Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke* 2007; 38 (2 Suppl): 840–5.
- Fuchs E, Fluegge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural Plast* 2014; 2014: 541870.
- Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 258–64.
- Carmichael ST. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Ann Neurol* 2016; 79: 895–906.
- Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020; 19: 348–60.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2016; 47: 151–9.
- Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2002; 33: 2718–21.
- Gresham G, Duncan P, Stason W, Adams H, Adelman A, Alexander D, et al. Post-Stroke Rehabilitation. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; Rockville, MD; 1995.
- Saposnik G, Levin M; Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke* 2011; 42: 1380–6.
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181–6.
- Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil* 1999; 21: 357–64.
- Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2012; 26: 291–313.
- Wang MM, Feng YS, Tan ZX, Xing Y, Dong F, Zhang F. The role of exosomes in stroke. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 6217–28.
- Cramer SC. Treatments to promote neural repair after stroke. *J Stroke* 2018; 20: 57–70.
- Tritsch NX, Sabatini BL. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 2012; 76: 33–50.
- Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 595–604.
- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neuroscience* 2006; 26: 3567–83.
- McEntee WJ, Mair RG, Langlais PJ. Neurochemical specificity of learning: dopamine and motor learning. *Yale J Biol Med* 1987; 60: 187–93.
- Molina-Luna K, Pekanovic A, Roehrich S, et al. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS ONE* 2009; 4: e7082.
- Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001; 358: 787–90.
- Cramer SC, Dobkin BH, Noser EA, Rodriguez RW, Enney LA. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of ropinirole in chronic stroke. *Stroke* 2009; 40: 3034–8.
- Berends HJ, Nijlant JMM, Movig KLL, Van Putten MJAM, Jannink MJA, Ijzerman MJ. The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009; 45: 621–30.
- Ford GA, Bhakta BB, Cozens A, Cundill B, Hartley S, Holloway I, et al. Dopamine Augmented Rehabilitation in Stroke (DARS): a multicentre double-blind, randomised controlled trial of co-careldopa compared with placebo, in addition to routine NHS occupational and physical therapy, delivered early after stroke on functional recovery. *NIHR Journals Library; Southampton (UK); 2019.*
- Cools R, Roberts AC, Robbins TW. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 31–40.
- Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 123: 45–54.
- Cowen P, Sherwood AC. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 575–83.
- Chollet F, Tardy J, Albuchoer JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 123–30.
- Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009286.

Relevanz für die Praxis

- Aufgrund der aktuellen, gut abgesicherten Evidenzlage und der bestehenden Empfehlungen großer nationaler und internationaler Fachgesellschaften soll in der motorischen Schlaganfallrehabilitation der Einsatz von Cerebrolysin® (30 ml i.v.) und des SSRI Citalopram (20 mg) in Erwägung gezogen werden.
- Von einem Einsatz von Fluoxetin sollte aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises sowie der ernsthaften Nebenwirkungen (Knochenbrüche, Hyponatriämie, Anfallsgeschehen) Abstand genommen werden.
- Für andere pharmakologische Substanzen wie auch Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Stoffe liegen keine Empfehlungen vor.

Dir. Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc



Facharzt f. Neurologie, Additivfacharzt f. Geriatrie, Arzt f. Allgemeinmedizin.
Ärztlicher Direktor der Klinik Pirawarth, Vorstand der Abteilung für neurologische Rehabilitation.

Interessenkonflikt

Der Autor hat keine potentiellen Interessenkonflikt in Bezug auf die Forschung, Autorenschaft und / oder Veröffentlichung dieses Artikels erklärt.

34. Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, Modrau B, Simonsen SA, Iversen HK, et al. Neuroregeneration and Vascular Protection by Citalopram in Acute Ischemic Stroke (TALOS). *Stroke* 2018; 49: 2568–76.
35. Mead G, Hackett ML, Lundstrom E, Murray V, Hankey GJ, Dennis M. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: a study protocol for three multicentre randomised controlled trials. *Trials* 2015; 16: 369.
36. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 265–74.
37. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 651–60.
38. EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 661–9.
39. Kalbouneh HM, Toubasi AA, Albustanji FH, Obaid YY, Al-Harasi LM. Safety and efficacy of SSRIs in improving poststroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e025868.
40. Hang C et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res* 2010; 88: 3275–81.
41. Muresanu DF, Strilciuc S, Stan A. Current drug treatment of acute ischemic stroke: challenges and opportunities. *CNS Drugs* 2019; 33: 841–7.
42. Zhang L et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013; 44: 1965–72.
43. Jin Y et al. Poststroke sonic hedgehog agonist treatment improves functional recovery by enhancing neurogenesis and angiogenesis. *Stroke* 2017; 48: 1636–45.
44. DeBoer SR, Hubbard R, Mersha M, Pinilla Monsalve G, Winter S, Zeiler SR. Enhanced spontaneous motor recovery after stroke in mice treated with cerebrolysin. *Neurorehabil Neural Repair* 2021; 35: 525–33.
45. Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoernberg V, Rahlfs VW, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci* 2017; 38: 1761–9.
46. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2018; 39: 629–40.
47. Strilciuc S, Vécsei L, Boering D, Pražnikar A, Kaut O, Riederer P, Battistin L. Safety of cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 1297.
48. Österreichische Schlaganfallgesellschaft. Positionspapier 2018. *Neurologisch* 2018; Supplementum 3: 14.
49. DGNR. S3-Leitlinie „Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall“. Langversion; AWMF-Register Nr. 080/003; Version vom 01.06.2020.
50. Beghi E, Binder H, Birle C, Bornstein N, Diserens K, Groppa S, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2831–45.
51. Ahmed I, Mustafaoglu R, Benkhalifa N, Yakhoub YH. Does noninvasive brain stimulation combined with other therapies improve upper extremity motor impairment, functional performance, and participation in activities of daily living after stroke? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 2022 Feb 3; 1–22 [E-pub ahead of print].
52. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–9.
53. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 2004; 56: 439–43.
54. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3 (3): CD009645.
55. Bornheim S, Croisier JL, Maquet P, Kaux JF. Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients – A randomized, triple blind, sham-controlled study. *Brain Stimul* 2020; 13: 329–36.
56. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010; 66: 198–204.
57. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, Crespo I, Figueroa J, Alexandre M, et al. Synergistic increase of serum BDNF in Alzheimer patients treated with cerebrolysin and donepezil: association with cognitive improvement in ApoE4 cases. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: pyw024.
58. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 681–7.
59. Cook DJ, Nguyen C, Chun HN, et al. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 1030–45.
60. Cocco S, Podda MV, Grassi C. Role of BDNF signaling in memory enhancement induced by transcranial direct current stimulation. *Front Neurosci* 2018; 12: 427.
61. Longo V, Barbati SA, Re A, Paciello F, Bolla M, Rinaudo M, et al. Transcranial direct current stimulation enhances neuroplasticity and accelerates motor recovery in a stroke mouse model. *Stroke* 2022; 53: 1746–58.
62. Caracciolo L, Marosi M, Mazzitelli J, Latifi S, Sano Y, Galvan L, et al. CREB controls cortical circuit plasticity and functional recovery after stroke. *Nat Commun* 2018; 9: 2250.
63. Winkler A, Zelenka I, Schweng E, Skabrada J, Schandl I, Janecek A. The first patient treated with a triple combination therapy after recurrent ischemic stroke. *J Med Life* 2019; 12: 230–2.
64. Winkler A et al. A multimodal approach in upper extremity recovery after stroke: the combination of non-invasive brain stimulation with cerebrolysin and task specific training. 4th Congress of the European Academy of Neurology 2018, Lisbon, Portugal. *Eur J Neurol* 2018, 25 (Suppl 2): POD559 (Poster).

Depressionen bei somatischen Krankheiten am Beispiel der ischämischen Herzkrankheit und ausgewählter Tumorerkrankungen mit beträchtlicher Relevanz für Morbidität und Letalität

S. Dombrowsky¹, G. Pfau², M. Kretzschmar², F. Meyer³, M. Brinkers²

Kurzfassung: *Hintergrund:* Depressionen stellen eine häufige Komorbidität sowohl bei Herzkrankheiten als auch bei Tumorerkrankungen dar. *Ziel:* Darstellung der Problematik einer komorbiden Depression bei Herz- und Tumorpatienten anhand eigener klinischer Erfahrungen aus der Patientenversorgung und ausgewählten Referenzen der themenbezogenen Literatur mit Verweis auf eine frühe Diagnosestellung wegen der immensen Bedeutung für das Outcome.

Methode: Narrative kompakte Kurzübersicht. Bei Herzinfarkt in Komorbidität mit Depressionen sollen die Pathophysiologie, der negative Einfluss von Depressionen und die somatische Symptomatik sowie die sich daraus ergebende Problematik der Diagnostik aufgezeigt werden. Des Weiteren wird dargelegt, dass diese Kenntnisse auch auf den Umgang mit Tumorerkrankungen übertragbar sind und daher diesen beiden Krankheitsfeldern (Herzinfarkt, Tumor) intensivere Aufmerksamkeit für ein adäquates klinisch-stationäres Patientenmanagement zukommt und weiterführender Forschungsbedarf besteht.

Ergebnisse: Ausgelöst durch erhöhte, nicht situationsadäquate Stressreaktion und die damit verbundene Überforderung der Stresssysteme selbst mit massiver Katecholaminausschüttung bis hin zur Depletion Noradrenalin-produzierender Zellen kommt es zum damit fehlenden Schutz des Gehirns vor der gleichzeitigen Kortisolausschüttung. Die Folge ist eine Zellzerstörung in erheblichem Ausmaß vor allem im limbischen System. Diese Ausfälle führen letztlich zur depressiven Symptomatik, die damit die Endstrecke der Überforderung der Stresssysteme bildet. Flankiert wird die Zerstörung der Stresssysteme von der Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen wie IL-2 und IL-6 (bei Depression, Tumor und Herzinfarkt). Zudem erhöhen bestimmte Genvariationen die Vulnerabilität für das Auftreten von Depressionen (SLC6A4, so bei Tumorpatienten) wie auch für Herzinfarkt (STMN-1).

Diskussion: Der Weg vom massiven Stress bis zur depressiven Symptomatik ist mannigfaltig und je nach Fachgebiet getrennt zu betrachten. Durch das Aufzeigen der Komorbidität des Herzinfarkts und verschiedener Tumorarten mit Depressionen wird deren Bedeutung auch in die somatische Medizin

eingeführt. Dies wird verstärkt dadurch, dass auch somatische (schmerzhafte und nichtschmerzhafte) Symptome auf eine Depression hinweisen können. Depressionen sind damit keine Störung, um die man sich nicht zu kümmern braucht, weil sie einem nicht-somatischen Fachgebiet angehören. In vielen Teilbereichen der Medizin begegnen den somatischen Ärzten Patienten mit Herz- und/oder Tumorerkrankungen, bei denen eine behandlungsbedürftige Depression vorliegen kann, die die Prognose der Patienten mitbestimmt und die zu behandeln, zumindest aber zu diagnostizieren ist. Es ist zwar wichtig, bei Depressionen die Suizidalität zu erfragen. Aber sie spielt bei der durch die Depression erhöhten Mortalität von Herzinfarkt und Tumoren nur eine untergeordnete Rolle. Wichtiger sind die proinflammatorischen, pathophysiologischen und genetischen Vorgänge.

Schlussfolgerung: Die beiden Beispiele des Herzinfarktes sowie ausgewählter Tumorerkrankungen belegen: Bei jedem somatischen Symptom, hauptsächlich aber Schmerzen sowie Atemschwierigkeiten und Herzklopfen, sollte nicht nur an organische Ursachen, sondern auch an eine Depression als Ursache gedacht werden. Entsprechend sind diese Symptome bei sachgerechter Detektion bzw. Bestätigung dann mit Antidepressiva zu behandeln, um die Letalität und weitere negative Konsequenzen einer Nichtbehandlung zu reduzieren. Das Nadelöhr dabei ist aber die Anforderung der Psychiater durch die für Depressionen sensibilisierten somatischen Mediziner.

Schlüsselwörter: Stressreaktion, Depression, somatische Symptome der Depression, Pathophysiologie, Genetik

Abstract: Depression in somatic diseases with the examples of myocardial infarction heart disease and cancer disease – considerable relevance for morbidity and mortality.

Background: Depression is a common comorbidity in both heart disease and cancer. *Objective:* To present the problem of comorbid depression in cardiac and cancer patients based on our own clinical experience from patient care and selected references from the topic-related literature, with reference to

early diagnosis because of its immense importance for outcome.

Method: Narrative compact brief review. In the case of myocardial infarction in comorbidity with depression, the pathophysiology, the negative influence of depression, and the somatic symptomatology as well as the resulting problems of diagnosis will be pointed out. Furthermore, it will be shown that this knowledge is also transferable to the management of cancer diseases and, therefore, these two disease areas (heart, cancer lesion) require more intensive attention for an adequate clinical-inpatient case management and, in addition, there is a need for further research.

Results: Triggered by increased stress response – not adequate to the situation – and the associated overload of the stress systems themselves with massive catecholamine release up to depletion of the noradrenaline-producing cells, it comes to the thus missing protection of the brain from the simultaneous cortisol release. The result is cell destruction on a considerable scale, especially in the limbic system. These failures ultimately lead to the depressive symptomatology, which thus forms the final stage of the overload of the stress systems.

The destruction of the stress systems is flanked by the release of proinflammatory substances such as IL-2 and IL-6 (in depression, cancer and myocardial infarction). In addition, certain gene variants increase the vulnerability to depression (SLC6A4, in cancer patients) and myocardial infarction (STMN-1).

Discussion: The pathway from massive stress to depressive symptomatology is manifold and is to be considered separately depending on the clinical speciality. By demonstrating the comorbidity of myocardial infarction and various cancer types with depression, the depression's importance is also introduced into somatic medicine. This is reinforced by the fact that somatic (painful and nonpainful) symptoms can also indicate depression. Thus, depression is not a disorder to be not concerned about because it belongs to a non-somatic speciality. In many areas of medicine, somatic physicians encounter patients with cardiac and/or cancer diseases, in whom a depression requiring treatment is present, which contributes to the patient's prognosis and which must be treated or at least diagnosed by them. It is

Eingelangt am: 21.02.2022, angenommen nach Revision am: 14.11.2022

Aus der ¹Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Magdeburg GmbH; ²Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.; und ³Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.; Magdeburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Brinkers, Schmerzambulanz Haus 39, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 44, E-Mail: michael.brinkers@med.ovgu.de

important to ask about suicidality in depression. But it plays only a minor role in the increased mortality from myocardial infarction and cancer caused by depression. More important are the proinflammatory, pathophysiological and genetic processes.

Conclusion: The two examples of myocardial infarction as well as selected cancer diseases prove:

In case of any somatic symptom, but mainly pain as well as breathing difficulties and cardiac palpitations, not only organic causes but also depression as a cause should be considered. Accordingly, these symptoms should be treated with antidepressants to reduce lethality and further negative consequences of non-treatment.

The bottleneck here, however, is the requirement of psychiatrists by somatic physicians sensitized to depression. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2022; 23 (4): 172–84.**

Keywords: Stress response, depression, somatic symptoms of depression, pathophysiology, genetics.

Verwendete Abkürzungen

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon oder Kortikotropin
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
BDI	Beck Depression Inventory-Skala
BPO	Borderline-Persönlichkeitsstörung
CES.D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CIDI	Composite international diagnostic interview
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
HADS	Hamilton Anxiety and Depression Scale
HAMD (engl. HDRS)	Hamilton Depression Rating Scale
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
5HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
ICAM 1	Intercellular adhesion molecule 1
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LC-NE-Achse	Locus coeruleus-Norepinephrin-Achse = Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse
S3LLD	S3-Leitlinie Unipolare Depression
SCID	Structured clinical interview for depression
PHQ-9	Philadelphia Questionnaire
TNF	Tumornekrosefaktor

■ Einleitung

Österreichische Untersuchungen haben ergeben, dass in einem Krankenhaus zwischen 41,3 und 46,5 % der Patienten eine psychische Störung haben [1]. Sehr gut untersucht sind dabei die Depressionen. Dabei hat sich bisher ergeben: Depressionen führen zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität [2, 3], erhöhen den postoperativen Schmerz [4], verlängern den Krankenhausaufenthalt [5] und verschlechtern das Outcome nach Operationen [6, 7]. Zudem gehören Depressionen laut einer Untersuchung von Serpytis et al. neben Herzkrankheiten und Tumorerkrankungen zu den häufigsten Ursachen von

Arbeitsunfähigkeit und erhöhter Sterblichkeit [8]. Sie stellen damit einen nicht unerheblichen wirtschaftlichen Faktor dar.

Seit langem sind auch die somatischen Komorbiditäten bei psychischen Störungen – und da auch bei Depressionen – Gegenstand von Untersuchungen [2, 9]. Depressionen stellen eine häufige Komorbidität sowohl bei Herzkrankheiten [10–12] als auch bei Tumorerkrankungen dar [10]. Dabei sind Depressionen nach Musselmann ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Herzpatienten [13]. Auch Tumorpatienten (Mamma/Kolon/Lunge/Prostata) mit komorbiden Depressionen haben im Vergleich zu Tumorpatienten ohne Depression eine verkürzte Lebenserwartung [14].

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, das generelle Bewusstsein für die Problematik einer komorbiden Depression bei Herz- und Malignitätspatienten zu schärfen. Dies geschieht anhand eigener klinischer Erfahrungen aus der Patientenversorgung und ausgewählten Referenzen der themenbezogenen Literatur. Außerdem soll aufgezeigt werden, dass eine frühe Diagnosestellung eine immense Bedeutung für das Outcome haben kann.

Anhand des Beispiels von Herzkrankungen in Komorbidität mit Depressionen soll die Bedeutung von Depressionen, ihre Symptomatik sowie die sich daraus ergebende Problematik der Diagnostik erläutert werden. Des Weiteren soll aufgezeigt werden, dass diese Kenntnisse auch auf den Umgang mit malignen Tumorerkrankungen übertragbar sind. Daher kommt diesem Feld intensivere Aufmerksamkeit für ein adäquates klinisch-stationäres Patientenmanagement zu. Auch besteht weiterführender Forschungsbedarf.

■ Material und Methoden

Es handelt sich um ein narratives Review. Dazu erfolgte eine Pubmed-Recherche unter den Stichworten „Depression and myocardial ischemia“, „Depression and cancer“, „Metabolic changes in depression“ und „Metabolic changes in adjustment disorders“.

■ Ergebnisse

Prävalenz und Mortalität von Depressionen

Die 12-Monatsprävalenz für depressive Störungen in der Allgemeinbevölkerung beträgt nach Bush et al. 6,0 %, die Lebenszeitprävalenz 11,6 % [15]. Laut einer Untersuchung von Rothenhäusler et al. treten bei Patienten mit chronischen Herzkrankungen und nach kardialen Ereignissen komorbide Depressionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einer deutlich höheren Prävalenz von 16–23 % auf [12]. In der folgenden Übersichtsarbeit geht es um die unterschiedliche Rolle von depressiven Episoden (F32.x, F33 – im Folgenden

Depressionen genannt) und depressiven Anpassungsstörungen (F43.2 – im folgenden Anpassungsstörungen genannt).

Depressionen (F32.x, F33) sind laut Lederbogen bei Herzpatienten ein deutlich stärkerer Indikator für eine schlechte Prognose als Anpassungsstörungen (F43.2) [11]. Patienten mit einem malignen Tumorleiden weisen laut Derogatis et al. in ca. 50 % der Fälle eine psychische Diagnose (gemäß DSM-IV oder ICD-10) auf [16]. Dabei sind (depressive) Anpassungsstörungen deutlich in der Überzahl gegenüber den Depressionen (12 % zu 6,0 %) [16]. Bei Langzeitüberlebenden (Tumordiagnose vor mehr als 5 Jahren gestellt) nimmt allerdings der Anteil an Depressionen wieder zu und liegt mit 14,8 % dann im Bereich von Patienten mit chronischen Schmerzen (16,9 %) [17].

Bei Vorliegen einer Depression konnte bisher eine – nicht nur aufgrund der bei Depressionen vorkommenden Suizidalität – deutlich erhöhte Mortalität und eine allgemein ungünstigere Prognose der kardialen Erkrankung aufgezeigt werden [13, 18]. Nach Bush [18] besteht bei Herzinfarkt eines Patienten mit bestehender Depression eine 4-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % – nicht jedoch bei einer Anpassungsstörung nach Herzinfarkt. Bei malignen Tumoren besteht in den ersten 19 Monaten nach Diagnosestellung bei den betroffenen Patienten mit Depression eine 2,6-fach höhere Mortalität gegenüber den Tumorpatienten ohne Depression [14].

Diagnosestellung von Depressionen bei somatischer Komorbidität

In der Literatur werden zwei große Gruppen unterschieden. Dies sind:

- die eigentlichen Depressionen (F32.x, F33 nach ICD-10), denen eine Störung im Neurotransmitter-Haushalt zugrunde liegt und die einen episodenhaften Verlauf zeigen und
- die depressiven Anpassungsstörungen (F43.2 nach ICD-10), die auf belastende Ereignisse oder Lebensumstände zurückzuführen sind und deren Verlauf eher andauernd/statisch ist [19].

Laut Arolt und Rothermund handelt es sich bei depressiven Störungen, die neu im Rahmen von schweren körperlichen Krankheiten auftreten, zumeist um Anpassungsstörungen [2]. Diese sind in der Regel von leichter Ausprägung. Ein hoher Schweregrad kommt bei Anpassungsstörungen nicht vor, sondern nur bei Depressionen. Daher sprechen sich viele Autoren dafür aus, Patienten mit ausgeprägter depressiver Symptomatik generell und frühzeitig medikamentös zu behandeln [11].

Milde Ausprägungsformen treten dagegen bei beiden Depressionsformen auf. Laut Lespérance et al. neigt ein Großteil dieser milden Depressionen, bei denen es sich i. d. R. um Anpassungsstörungen handelt und die erstmalig nach dem kardialen Ereignis auftreten, zu relativ raschen spontanen Remissionen [3].

Für die Diagnostik der Depression werden verschiedene Klassifikationssysteme, v. a. ICD-10 im europäischen und DMS-IV im US-amerikanischen Raum genutzt. Diese stützen sich für die Depressionsdiagnostik zumeist auf psychische als auch auf unspezifische somatische Symptome (Schlaf- / Appetitstörun-

gen). Bereits 2003 hatten Haerter et al. [20] empfohlen, dass ausschließlich standardisierte Interviewverfahren eine valide Diagnose psychischer Störungen erlauben. 2010 haben Haerter et al. in der S3-Leitlinie Unipolare Depression dies dahingehend konkretisiert, dass nach einem Screening bei erhöhten Werten dann die Diagnose durch die direkte und vollständige Erfassung der Haupt- und Zusatzsymptome zu stellen sei [21]. Dies wird in zahlreichen Veröffentlichungen mittels eines strukturierten („structured clinical interview for depression“ = SCID [21, 22], „Composite international diagnostic interview“ = CIDI [23–25]) oder semistrukturierten Interviews auf Basis des AMDP-Bogens (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) [26] umgesetzt.

Allgemeines Screening

Als Beginn eines Screenings auf Depression werden zwei Eingangsfragen empfohlen: So wird wie in der S3-Leitlinie Unipolare Depression [21] nach Verlust von Freude und Niedergeschlagenheit/Trauer/Hoffnungslosigkeit gefragt. Schäfer [27] benutzt dagegen:

- „Haben Sie während der letzten Monate häufig unter einer depressiven Stimmung und Hoffnungslosigkeit gelitten?“ und
- „Haben Sie im letzten Monat häufig kein Interesse oder Freude an Dingen gehabt, die Ihnen vorher Spaß gemacht haben?“

Busch et al. [15] lassen fragen:

- „Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt oder einem Psychotherapeuten eine Depression festgestellt?“
- Bei Ja: „Ist die Depression auch in den letzten 12 Monaten aufgetreten?“

Löwe et al. schlagen als Screening 4 Fragen/ Komplexe vor [28]:

- A) Fragen nach depressiver Verstimmung („Waren Sie in den letzten 12 Monaten depressiv herabgestimmt?“)
- B) In ähnlicher Weise Fragen nach Ängstlichkeit, Nervosität und Problemen
- C) Von sich aus berichtete drei und mehr beeinträchtigende somatische Symptome
- D) Schwierigkeiten in der Partnerschaft

Die Autoren sprechen von einer 100 % Spezifität und 86 % Sensitivität.

Das Ergebnis des Screenings wird durch die Verwendung von Fragebögen ergänzt. Viele Studien nutzen als Fragebogen die „Hamilton Anxiety and Depression Scale“ (HADS) [8, 29], das Philadelphia Questionnaire (PHQ-9) [15, 24, 30–34], die „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D) [34] oder die „Beck Depression Inventory“-Skala (BDI) [18]. Die genannten Skalen sind zum Ausfüllen durch den Patienten gedacht. Anders die „Hamilton Depression Rating Scale“ (HAMD, englisch: HDRS [35]), die zur Schweregradbestimmung nach erfolgter Depressionsdiagnose mittels strukturierten Interviews (s.o.) gedacht ist und vom Untersucher ausgefüllt wird.

Auswahl der Symptome

Formal

a) Komorbidität bedeutet nicht Kausalität. Nach Brieger und Marneros [36] ist Komorbidität nur ein zeitlich paralleles Auf-

Tabelle 1: Strategie für die Diagnosestellung (nach Brieger und Marneros [36])

Strategie	Erläuterung	Beispiel	Vor-/Nachteil
Inklusiv	Alle Symptome einer Depression nach ICD-10 oder DSM-IV werden in der psychiatrischen Diagnosestellung berücksichtigt, selbst wenn die Symptome somatischen Ursprungs sein können.	Appetitverlust, Schlafstörungen	Hohe Sensitivität, geringe Spezifität
Exklusiv	Symptome, die somatischen Ursprungs sein können, werden nicht für die Diagnose „Depression“ gewertet.	Fatigue und Gewichtsverlust = Rückzug auf die Hauptsymptome depressive Herabgestimmtheit und Interessen-/ Freudeverlust = depressives Kernsyndrom	Höhere Spezifität bei geringer Sensitivität
Ätiologisch	Es wird bei jedem Patienten neu entschieden, ob die Symptome der Depression oder der körperlichen Erkrankung zugeordnet werden.	Nur wenn eindeutig somatischen Ursprungs, werden Symptome nicht für die Diagnose „Depression“ verwendet.	Geringe Reliabilität
Substitutiv (Endicott [38])	Häufig verwendete unspezifische depressive Symptome werden durch spezifischere ersetzt.	Schlafstörung, Gewichtsverlust, Energieverlust und verminderte Konzentrationsfähigkeit werden ersetzt durch: sozialen Rückzug, Grübelneigung, depressives Erscheinungsbild und Freudlosigkeit.	Validität zweifelhaft

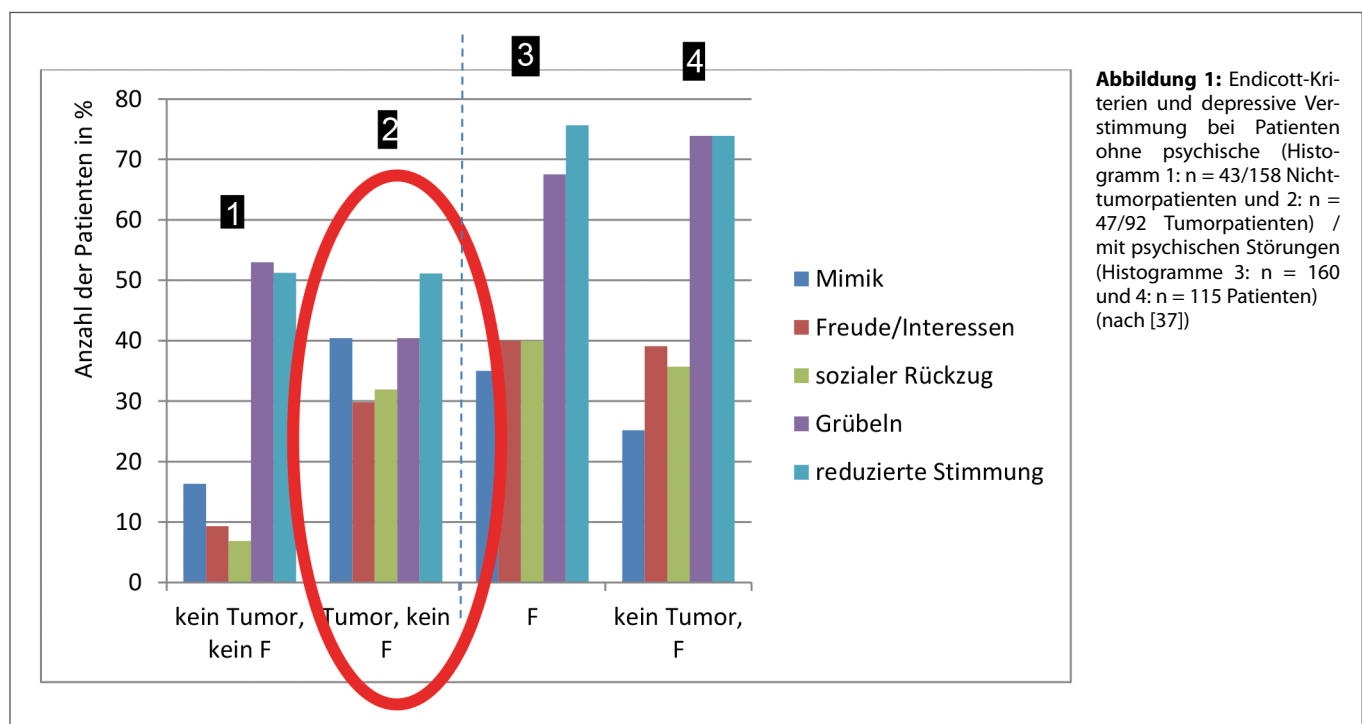
treten. Innerhalb dieses zeitlichen Zusammenhangs bestehen mehrere Möglichkeiten der Interaktion zwischen zwei Störungen:

- Kausale Beziehung
- Wechselseitige Beziehung: Zwei Störungen beeinflussen sich wechselseitig.
- Gemeinschaftlicher ätiologischer Faktor
- Mehrere gemeinschaftlich zugrunde liegende Faktoren
- Überlappende diagnostische Kriterien (Depression und Fatigue)
- Zu große Differenzierung (wenn ein zugrunde liegendes gemeinsames Syndrom in viele Untersyndrome aufgeteilt wird)
- Zufall

Welche Zusammenhänge bei den Komorbiditäten vorliegen, gilt es im Einzelfall herauszufinden.

b) In der Literatur werden verschiedene Strategien beschrieben, über welche Herangehensweise bei einer somatischen Erkrankung aufgrund welcher Symptome die Diagnose einer depressiven Störung gestellt werden kann (Tabelle 1).

Welcher Zugang für die Diagnosestellung gewählt wird, ist nicht unerheblich. Jede Art der Diagnosestellung beinhaltet nach Brieger und Marneros ein gewisses Maß an Unsicherheit [36]. Endicott beschrieb 1984 den Ersatz der somatischen Symptome durch nicht-somatische (substitutiver Ansatz). Dies sollte vermeiden, fälschlicherweise tumorbedingte somatische Symptome in der Depressionsdiagnostik zu berücksichtigen. Dabei werden somatische Symptome (Energieverlust, Schlafstörungen, Appetitstörung/ Gewichtsverlust und Konzentrationsschwierigkeiten) durch psychische Symptome (Grübelneigung, sozialer Rückzug, depressives Erscheinungsbild, Freudlosigkeit) ersetzt.



Eine eigene Untersuchung [37] hat zur Diagnosestellung den substitutiven Ansatz nach Endicott [38] gewählt (Abbildung 1). Bei der Untersuchung ging es um den Einfluss eines komorbiden Tumors. Wie der Vergleich zwischen den Histogrammen 1 und 2 zeigt, werden in der Gruppe der psychisch Unauffälligen von Tumorpatienten gegenüber den Nichttumorpatienten die einzelnen Items reduzierte Mimik, Interesse-/Freudlosigkeit und sozialer Rückzug signifikant häufiger angegeben (Mimik 0,012, Freud-/Interessenlosigkeit 0,015, Rückzug 0,003 [Pearson-Chi-Quadrat]). Die Ergebnisse zeigten, dass die Endicott-Kriterien für eine Differenzierung im subsyndromalen Bereich einer Depression zwischen psychisch unauffälligen Tumor- und Nichttumorpatienten nutzbar sind [37].

Rothenhäusler et al. schlagen vor, auch bei Herz-Erkrankungen die Endicott-Kriterien zur Diagnostik zu nutzen, die ursprünglich zur Depressionsdiagnostik bei Tumorpatienten vorgeschlagen wurden [12, 38].

Subsyndromal, subdiagnostisch, „subthreshold“

Subsyndromal sind zunächst die Depressionen, die das Zeitkriterium für die Diagnosestellung von 2 Wochen anhaltender Symptome nicht aufweisen. Daneben gibt es aber auch andere Kriterien. Eine Übersicht dazu existiert bei Pincus [39]. Das Entscheidende ist: Erst in der Literatur der letzten Jahre hat sich auch gezeigt, dass die Anwesenheit von nur wenigen Symptomen bereits eine Bedeutung für das Outcome der Patienten haben kann [40]. Auch bei subsyndromalen wie auch leichten Depressionen ist bereits das KHK-Risiko erhöht [18].

Subdiagnostische Störungen gehen ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher [41]. Subdiagnostische Depressionen gehen mit einem erhöhten Suizidrisiko einher [42]. Eine Nichtbehandlung könnte zur schleichenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten führen, sowie zu einer erschwerten Therapie mit erheblichen gesundheitsökonomischen Folgekosten [43]. Dies gilt auch dann, wenn die Diagnose erst durch das Vorhandensein der Vollkriterien und dann nach erheblichem Zeitverlust gestellt wird [44].

Psychische vs. somatische depressive Symptome

Nach Magni [45] kann eine Depressionsdiagnose nur über die psychischen Symptome gestellt werden. Dazu werden neben den Kernsymptomen aber auch die schon erwähnten Endicott-Kriterien gezählt. Von besonderer Bedeutung ist die Suizidalität bei Patienten mit Depressionen. In der Übersicht von Schneider et al. [10] ergaben sich aus 59,5 Mio. Abrechnungsdaten aller krankenversicherten Erwachsenen in Deutschland im Beobachtungszeitraum 2012 bis 2014 1,75 Mio. Todesfälle und 21.000 Suizide. Der Anteil schwerer psychischer Störungen (untersucht wurden Borderline-Persönlichkeitsstörung – BPO, psychotische Störungen, bipolare Störungen, schwere unipolare Depression) als Ursache der Suizide wurde auf 70 % = 14.700 geschätzt.

In der S3-LL Unipolare Depression wird empfohlen [21], dass bei jedem Patienten mit einer depressiven Störung die Suizidalität klinisch eingeschätzt/ exploriert werden sollte. Hilfsmittel dazu kann die Checkliste von Rudolph aus der psychiatrischen Notfallmedizin ([46], Seite 8) sein.

Die ICD-10 führt neben den psychischen Kern- und Zusatzsymptomen nur unspezifische somatische Symptome auf. Schwierigkeiten beim Atmen oder Herzrhythmusstörungen, aber vor allem Schmerzen werden nicht als Symptom aufgeführt. Und das obwohl nach Mayr et al. [47] im psychiatrischen Konsiliardienst die Behandlung von onkologischen Patienten und Schmerzpatienten am häufigsten als wichtiger Schwerpunkt über alle medizinischen Fächer genannt wird. Dabei wenden zunehmend Autoren ihre Aufmerksamkeit auch den somatischen Symptomen zu (Überblick Tabelle 2).

Es bestehen Hinweise, dass somatische Symptome zumindest mit der Schwere einer Depression korrelieren: je mehr somatische Symptome/ Schmerzen, desto schwerer die Depression [54–56]. Anders als die ICD-10 führt die Nationale Versorgungsleitlinie von 2015 [57] auf: „Das Erkennen einer Depression wird häufig dadurch erschwert, dass Patienten selten über

Tabelle 2: Somatische Symptome bei Patienten mit Depressionen (nach [48–53])

Symptome	Barkow 2004	Greco 2004	Vaccarino 2008	Bohmann 2010	Perugi 2011	Fornaro 2011	Simms 2012
Kopfschmerz		+	+	+	+	+	+
Brustschmerz		+	+		+	+	
Rückenschmerz	+	+	+				
Bauchschmerz				+	+	+	+
Extremitätenschmerz		+	+	+	+		+
Ohnmacht/Schwindel		+	+	+	+	+	
Schwierigkeiten beim Atmen		+		+	+	+	+
Schweregefühl Beine / Körper	+						+
Herzklopfen, Herzjagen		+		+	+	+	+
Stürze, Krämpfe	+						
Müdigkeit	+						
Schwitzen						+	

typische Symptome einer Depression berichten. Beschwerden, die auf eine depressive Störung hinweisen, sind:

- Magendruck,
- diffuser Kopfschmerz,
- Druckgefühl in Hals und Brust, Globusgefühl,
- Muskelverspannungen,
- diffuse Nervenschmerzen (neuralgiforme Schmerzen).“

Auch die S3-LL Unipolare Depression [21] gibt an, dass Patienten mit Depressionen nicht psychische, sondern eher körperliche Beschwerden wie Schmerzen angeben. Dem trägt die Skala nach Hung Rechnung, die als somatische Symptome bei Depression aufführt [58]:

- Kopfschmerzen (headache)
- Anspannung in der Brust (tightness in the chest)
- Muskelspannung (muscle tension)
- Rückenschmerzen (back pain)
- Schwindelgefühl (dizziness)
- Brustschmerz (chest pain)
- Nacken-/ Schulterschmerz (neck or shoulder pain)
- Kurzatmigkeit (shortness of breath or difficulty breathing)
- Muskelkater in mehr als der Hälfte der Muskeln (soreness in more than half of the body's muscle)
- Palpitationen oder erhöhte Herzfrequenz (palpitations or increased heart rate)

Somatische Symptome bei psychischen Störungen können zu Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber somatischen Symptomen der somatischen Komorbiditäten führen, so etwa Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust. Nach Hewer und Lederbogen [59] werden bei psychiatrischen Patienten im Vordergrund stehende somatische Beschwerden zu schnell den komorbiden somatischen Krankheiten zugeschrieben (und andersherum). Daran hat sich bis heute nicht viel geändert.

Psychopathologie, Pathophysiologie und Genetik der Depression

In der Übersichtsarbeit von Schneider et al. mit 59,5 Mio. Abrechnungsdaten aller krankenversicherten Erwachsenen in Deutschland [10] hatten 8,06 % der Patienten eine bösartige Neubildung und 47,39 % eine Krankheit des Kreislaufsystems. Innerhalb dieser Patienten wurden von den Autoren 130.000 Todesfälle auf die Komorbidität einer schweren psychischen Störung (hier: BPO, psychotische Störungen, bipolare Störungen, schwere unipolare Störungen) zurückgeführt. Von diesen wurden 61.500 Todesfälle auf Übersterblichkeit zurückgeführt. Bei 14.700 Selbstmorden (s.o.) heißt dies, dass 76 % der Übersterblichkeit nicht durch den Selbstmord zu erklären sind. Dies führt zur Gruppe der körperlichen Krankheiten selbst. Dies ist ein Komplex aus:

- ungesundem Verhalten der psychisch Erkrankten: zahlreiche Faktoren wie Diabetes oder vermehrtes Rauchen spielen hier eine Rolle,
- fehlender Adhärenz bei der Behandlung somatischer Krankheiten und
- gemeinsamen pathophysiologischen Faktoren.

Die folgende Abbildung 2 gibt eine grobe Übersicht zum Zusammenhang Depression / Herzinfarkt / Tumor.

Herzinfarkt

Bei Depressionen sind die gleichen Mechanismen beteiligt (siehe Abb. 2), die auch bei chronischem Stress aktiviert werden. Depression und emotionaler Stress können über verschiedene biologische Wege Einfluss auf eine körperliche Krankheit nehmen (vegetatives Nervensystem, Hypophyse, Kortisolspiegel, proinflammatorisches System) [13]. In der Abbildung 2 zeigt sich:

1) Akuter Stress (oberer Teil der Abbildung 2) beeinträchtigt das ZNS, führt zur Aktivierung des autonomen Nervensystems, der Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse (LC-NE-Achse) sowie zu einer zeitlich begrenzten Entzündungsreaktion. In der Folge kommt es zu Anpassungsversuchen der neurohumoralen Systeme, Neurotransmittersysteme und intrazellulären Signaltransduktionen. Im günstigen Fall führt dies zu einer Stressadaptation (blaues Kästchen).

2) Bei starkem oder lang andauerndem Stress (unterer Teil der Abbildung 2) dagegen kommt es zur dauerhaften zusätzlichen Aktivierung des zweiten Stresssystems (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse = HPA-System). Das System wird an den Rand des Kollaps gebracht – mit massiver Zerstörung Noradrenalin-produzierender Zellen im Gehirn [61]. Gleichzeitig wird über die Nebenniere massiv Kortisol ausgeschüttet, das toxisch auf Zellen des zentralen Nervensystems wirkt, sobald Noradrenalin seine Schutzfunktion gegenüber Kortisol verliert [13]. Daraus folgt:

- Eine massive Zerstörung des Gehirns durch Kortisol mit Volumenreduktion von Teilen des limbischen Systems [13, 27, 61].
- Die Überaktivität der HPA-Achse macht das Individuum empfindlich für neuen Stress – etwa Herzinfarkt oder Tumor [13].
- Zahlreiche Veränderungen im Körper entstehen: erhöhte Sekretion von Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6), Begünstigung kardialer Risikofaktoren (viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz) und vermehrte Thrombozytenaggregation [7, 13].

Der nicht adaptierbare Stress führt über den massiven Zelltod zur Depression [62] und über die Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen / Zytokine, Aktivierung der Thrombozyten [63] in die Herzerkrankung und begünstigt den Herzinfarkt.

Bei depressiven Patienten liegt fortan ein vermindertes Reaktionsvermögen der an den Stressreaktionen beteiligten Systeme auf äußeren Stress i. S. einer Erschöpfungsreaktion vor [7]. Dies macht die Patienten anfällig für komorbide Störungen.

Neben den Stresssystemen wurden auch genetische Biomarker (STMN1, p16lnk4a) als Zeichen der Vulnerabilität für Depression wie auch kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden [64].

Beide – Depression und Herzinfarkt – (zusammen mit dem Stress) wiederum können weitere Symptome generieren: So können sie durch Anspannung der langen Rückenstrecker zu Rückenschmerzen führen, dort auch Blockierungen auslösen, die ihrerseits zu Herzrhythmusstörungen führen oder diese zumindest begünstigen können [65–67].

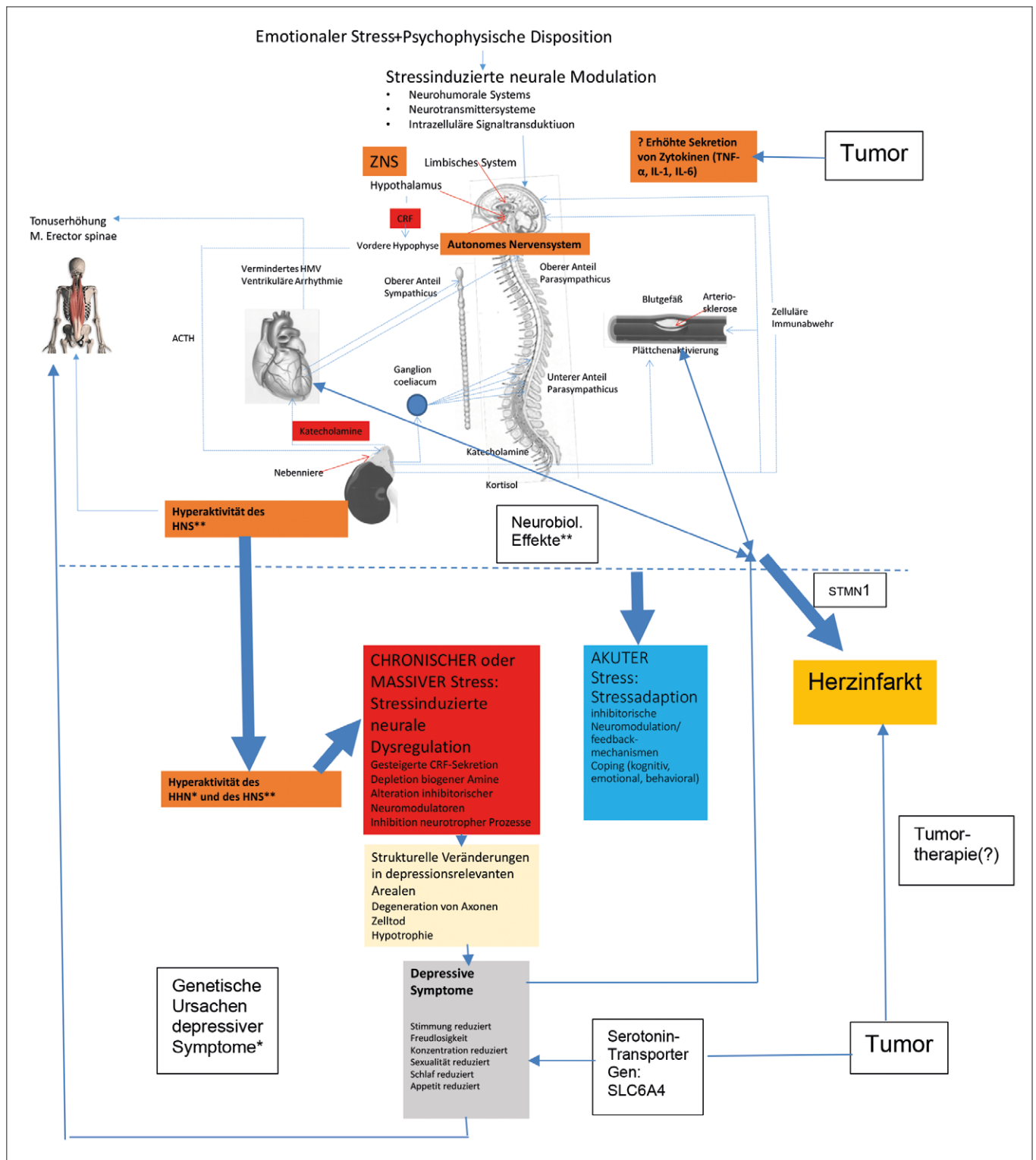


Abbildung 2: Zusammenhang Stressreaktionen, Depression, Herzinfarkt, Tumor. Oberer Teil: akute Stressreaktion mit den 4 wichtigen Faktoren (die vier dunkelorange Kästchen der oberen Abbildung): ZNS, Sympathicus = Locus-coeruleus-Norepinephrin (LC-NE-System), Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse (HNS), Entzündungsfaktoren/ Zytokine. Unterer Teil: chronischer Stress mit „Zuschaltung“ der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN).

*Genetische Ursachen depressiver Symptome: Variationen des Serotonintransportergens 5HTT, Variationen des Noradrenalintransportergens, Variationen des FKBP5-Gens, sowie der Enzyme des Monoaminstoffwechsels, der Monoaminoxidase oder der Catechol-O-Methyltransferase (Übersicht bei Stoppel [60]).

**Neurobiologische Effekte: reduzierte Endothelregeneration, erhöhte Vasokonstriktion, reduzierte elektrophysiologische Stabilität [9].

Nicht berücksichtigt sind weitere Faktoren, die bei Herzinfarktpatienten wie auch depressiven Patienten vorkommen können: Übergewicht, Rauchen, Diabetes, Hypertonie, negative Life-events.

Tumorerkrankungen

Bei Herzinfarktpatienten ist die unterschiedliche Auswirkung von Depressionen gegenüber depressiven Anpassungsstörungen seit den 1990er-Jahren gut untersucht. In den letzten Jahren

wurden auch zunehmend Untersuchungen zum Zusammenhang von Depression und Tumor veröffentlicht [68]. Ähnliches wie bei Herzinfarkten wurde auch bei Tumoren gefunden: Auf der physiologischen Ebene wurde der Zusammenhang von

Stress-induzierter Erhöhung von (z. B. proinflammatorischen) Substanzen und Depression bei Tumorpatienten untersucht. Von Su et al. 2009 [69] sowie Savas et al. 2012 [70] wurden erhöhte IL-6-Spiegel bei Patienten mit kolorektalem Tumor und erhöhten Depressivitätsleveln gefunden. Nicolson et al. fanden erhöhte IL-2-Level bei depressiven Patienten [71]. Aber auch erhöhte Kortisolspiegel (siehe Abb. 2) spielen eine Rolle, wobei durch Behandlung mit IFN- α induzierte erhöhte ACTH-Spiegel und Kortisol-Spiegel mit depressiven Symptomen bei Tumorpatienten korrelieren [35].

Im Einzelnen ist der negative Einfluss von Depressionen auf Tumore noch unklar. Jedoch hat eine Metaanalyse von Falagas et al. 2007 [72] beim Mamma-Karzinom gezeigt, dass die Prognose dadurch verschlechtert wird. Es kommt zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer sowie zu einer Verschlechterung der Therapiecompliance. Die Mortalität erhöht sich in den ersten 19 Monaten bei Patienten mit Mamma-, Kolon-, Lungen- und Prostata-Karzinom [14]. In einer Untersuchung an Patienten allein mit Lungentumoren ergab sich ebenfalls eine Erniedrigung der Überlebensrate [73].

Im Vergleich zu den Vorgängen bei Herzinfarkt bestehen jedoch drei Unterschiede:

- 1) Die Entzündungsfaktoren wie TNF- α , IL-1 und IL-6 als Teil einer akuten Stressreaktion stehen nicht am Anfang der Entwicklung hin zum Tumor, sondern werden vom Tumor selber verursacht (Abbildung 2 oberer Teil). Daneben wurden bei Tumoren weitere Faktoren beschrieben wie TNF-Rezeptor 2, NF- κ B, IL-2.
- 2) Es kann bei Tumoren auch zu Depressionen kommen – jedoch nicht durch die absolute Erschöpfung sämtlicher Stresssysteme (da vor allem der HPA-Achse), sondern als Folge von Variationen des Serotonin-Transporter-Gens *SLC6A4* [74]. Auch weitere Genvarianten wie beim Serotonintransporter 5HTT oder *FKBP5*-Gen (Übersicht bei Stoppel [60, 75]) wurden mit dem Auftreten depressiver Symptome in Zusammenhang gebracht.
- 3) Die Behandlung von Tumoren kann ebenfalls zu depressiven Symptomen führen. So ergaben Untersuchungen bei mit Interferon- α behandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Zelladhäsionsmolekül ICAM-1 und der Zahl depressiver Symptome [76].

Depression vs. Anpassungsstörung

Letztendlich ist Depression (nach F3 der ICD-10) als Endstrecke einer Überforderung der Stressreaktionen mit massiver Erhöhung von proinflammatorischen Substanzen und Kortisol zu verstehen. Der Weg zu dieser Endstrecke ist dabei verschieden.

Der Anteil von psychischen Störungen bei Tumorpatienten (akute Diagnosestellung oder zumindest Diagnose innerhalb der letzten 5 Jahre) liegt nach Derogatis et al. bei 50 %, davon 4 % unipolare Depressionen [16] bei 12 % depressiven Anpassungsstörungen. Dies wird in neueren Untersuchungen bestätigt: Bei Geue et al. hatten 46,7 % der Tumorpatienten eine psychische Diagnose; davon sind die Anpassungsstörungen nach den Ängsten (24,4 %) mit 14,1 % (4-Wochen-Prävalenz) die zweithäufigste Diagnose [24].

Bei den Anpassungsstörungen kommt es nur zu einer Aktivierung des sympathoadrenergen Systems mit erhöhtem Ruhepuls, vermehrtem Auftreten von Extrasystolen und einer verminderten Herzfrequenzvariabilität [11]. Zu den massiven Zerstörungen durch die HPA-Achsen-Überaktivierung wie bei den Depressionen kommt es dabei nicht. Laut Lespérance et al. neigt ein Großteil dieser milden Depressionen, bei denen es sich i. d. R. um Anpassungsstörungen handelt und die erstmalig nach dem kardialen Ereignis auftreten, zu relativ raschen spontanen Remissionen [3].

Für Anpassungsstörungen gilt nach Hsiao et al. im Vergleich zu Depressionen: Auch hier kann es infolge von Stress, z. B. durch die Erstdiagnose eines malignen Tumors, zu einem Anstieg des Kortisolspiegels kommen [77]. Dieser ist aber – im Sinne einer alleinigen Aktivierung des LC-NE-Systems (siehe Abb. 2) – niemals so groß wie bei einer Depression. In einer Studie konnten Hsiao et al. [77] zeigen, dass diese erhöhten Kortisolspiegel bei Anpassungsstörungen durch Psychotherapie behandelbar sind. Dies ist bei Depressionen nicht der Fall [14, 77].

■ Diskussion

Die Beurteilung der Mortalität bei Patienten mit Depressionen und schwerer somatischer Komorbidität (Herzinfarkt, Tumor) weist mehrere Schwierigkeiten auf. Folgende Punkte sind dabei thesenhaft zu diskutieren:

Das Stellen der Diagnose Depression erweist sich als komplex:

In einem Krankenhaus bekommen nur 3,0 % der Patienten ein psychiatrisches Konsil [78]. Es besteht also zunächst das Problem, dass viele Patienten vom Psychiater nicht gesehen werden können.

Depressive Syndrome sind nicht identisch mit Depressionen:

Mit einem strukturierten Interview (z. B. SCID) diagnostizierte Depressionen ergeben ein doppelt so hohes Risiko für Depression bei Tumor gegenüber Gesunden [25]. Gemessen mit einem vom Patienten auszufüllenden Fragebogen (PHQ-9) ergibt sich ein 5-fach erhöhtes Risiko für eine depressive Symptomatik (24 % der Tumorpatienten) [31, 32].

Die Zahl der Patienten mit einer Depression bei Tumor hat sich seit Derogatis (6 %) [16] deutlich erhöht. Während in der Allgemeinbevölkerung von einer 12-Monatsprävalenz von 6 % ausgegangen wird [15], wird in der neueren Literatur von einem doppelt so hohen Risiko im Vergleich zu gesunden Kontrollen ausgegangen [25]. Bei Langzeitüberlebenden nimmt der Anteil an Depressionen etwas zu und liegt mit 14,8 % dann im Bereich von Patienten mit chronischen Schmerzen (16,9 %) [17].

Die Identifikation von Depressionen über das Personal auf somatischen Stationen ist weniger genau als die Identifikation durch generelles Austeilen von Fragebögen:

Dies wird bestätigt durch eine Untersuchung von Singer et al. [22]. Dabei waren von 329 Patienten mit Tumor 28 Patienten mittels SCID als „major“ oder „minor depression“ identifiziert worden. Von diesen waren im Anschluss von Pflegekräften 19 Patienten als depressiv und von Ärzten 15 Patienten als depressiv identifiziert worden. Allein durch den Einsatz des HADS

konnten 27/28 identifiziert werden. Die Schlussfolgerung der Autoren: (somatische) Mediziner und Pflegekräfte sind oft nicht in der Lage, depressive Patienten (ohne ein Hilfsmittel) zu erkennen. So eindeutig ist die Literatur zu Fragebögen aber nicht immer. So führen Schellekens et al. [79] aus: Während der HADS ein guter Test ist, um Patienten ohne psychische Störung zu identifizieren, ist er weniger erfolgreich bei der Identifizierung von Depressionen: Dies führt dazu, dass nur 53 von 100 Patienten mit erhöhten HADS-Werten auch eine entsprechende psychische Störung diagnostiziert bekommen.

Beim Screenen wird zunächst auf psychische Symptome abgestellt und da häufig nur auf die depressive Verstimmung:

Die depressive Verstimmung als Indikator einer vorliegenden Depression alleine reicht aber nicht. Daten der Schmerzzambulanz am Universitätsklinikum Magdeburg (siehe Abb. 1) zeigen, dass reduzierte Stimmung (und Grübeln) auch von 50 % der Patienten ohne Tumor und ohne F-Diagnose angegeben werden [37]. Die Hinzuziehung des Symptoms „Stimmung“ scheint also bei komorbider somatischer Grundkrankheit ein untaugliches Kriterium für die Diagnostik einer Depression zu sein. Aus diesem Grund wird von der ICD-10 bereits für das Vorliegen von F32.0 ein weiteres Hauptsymptom neben der depressiven Verstimmung gefordert.

Dazu kommt, dass die Auswahl der Symptome, welche man zur Diagnose heranziehen möchte, trotz ICD-10 auch „Schulen-abhängig“ ist (Tab. 1).

Deutlich erhöhte Summenwerte im Screening werden bevorzugt weiter einer Diagnostik zugeführt:

In der S3-LL Unipolare Depression [21] wird empfohlen, bei im Screening erhöhten Depressionswerten dann vollständig die Haupt- und Nebensymptome zu erfragen. Die klassische Symptomatik zur Diagnosestellung Depression sind die psychischen Kernsymptome und Zusatzsymptome der ICD-10.

Dazu kommt: Patienten, bei denen die psychischen Symptome im Vordergrund stehen, haben eine größere Chance, dass die mentale Störung bereits in der Primärversorgung richtig diagnostiziert wird [5]. Ebenso gilt: Je stärker eine Depression psychisch ausgeprägt ist, umso eher wird sie richtig erkannt [5, 80]. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Stärke und Anzahl somatischer Symptome – leichte depressive Störungen haben mehr somatische Symptome [81] (vgl. [54–56]).

Die Schwierigkeit besteht also darin, wie mit leicht ausgeprägten Depressionen umgegangen wird. Depressionen unterscheiden sich von depressiven Anpassungsstörungen unter anderem dadurch, dass es schwer (auch mittelgradig) ausgeprägte Anpassungsstörungen nicht gibt.

In der Schmerzzambulanz der Uni Magdeburg weisen die Patienten mit einer F32.1 (bei nicht-tumorösen chronischen Schmerzen) im HAMD einen mittleren Wert von 17,4 + 6,6 (Min: 7, Max: 32) auf [82]. Nach Zimmermann et al. [83] entspricht das einer mäßigen Depression (leicht bis zu 16). Nach den Minimal- und Maximalwerten muss man aber damit rechnen, dass Patienten mit F32.1 im HAMD einen Wert für eine leichte Ausprägung (< 16) haben können, obwohl sie laut ICD-10 eine mittelgradige Depression aufweisen.

Eine Differenzierung allein anhand einzelner Symptome zwischen Depression und depressiver Anpassungsstörung ist nicht möglich:

Dies zeigen eigene Arbeiten [37, 82], aber auch etwa die Arbeit von Nikendei et al. [84]. Diese haben in ihrer Untersuchung ebenfalls gefunden, dass F3-Depressionen allein aufgrund der Symptome nicht von anderen psychischen Störungen (wie depressiven Anpassungsstörungen) unterscheidbar sind.

Dazu kommt, dass subsyndromale (F3-) Depressionen ebenso wie Anpassungsstörungen in die Gruppe der „minor depression“ eingeordnet werden [39]. Im klinischen Alltag zeigt sich, dass es unter den Herzkranken und Tumorkranken [68] viele Patienten gibt, die eine depressive Symptomatik unterhalb der Schwelle einer Diagnose nach ICD-10 aufweisen, also eine sogenannte subsyndromale Depression [18, 37]. Schon in diesem subsyndromalen Bereich besteht jedoch eine erhöhte Mortalität [18], so dass auch diesen Patienten erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Zusätzlich betont Lespérance [3], dass es sich bei subsyndromalen oder Minor-Depressionen um die symptomarmen Anfangsstadien oder Anzeichen eines Rückfalls einer Depression handeln kann und dass bei frühzeitigem Therapiebeginn die Ausprägung des Vollbildes der Depression verhindert werden kann [3].

Somatische Symptome sind ebenfalls zu berücksichtigen:

Von depressiven Patienten werden nur in 10 % der Fälle psychische Symptome im Vordergrund angegeben, die übrigen 90 % geben somatische Symptome an [85]. In der S3-LL Unipolare Depression [21] wird daher auch angegeben, dass Patienten selten spontan über typisch depressive Kernsymptome, sondern vielmehr unter anderem über Schmerzen und/oder körperliche Beschwerden berichten. Mehrere Arbeitsgruppen haben bereits aufgezeigt, dass F3-Depressionen auch somatische Symptome (schmerzhafte und nicht-schmerzhafte) verursachen können (s. Tab. 2) bzw. die Zahl somatischer Symptome mit der Schwere einer Depression korreliert [54–56].

Den hier aufgeführten somatischen Symptomen bei Depression wurde durch Hung et al. [58] durch die „Depression and somatic symptom scale“ (DSSS) Rechnung getragen. Schon im Screening wird daher auch nach Löwe [28] nach körperlichen Beschwerden gefragt, wobei für Depressionen mindestens 3 Symptome vorliegen sollten.

Die Berücksichtigung psychischer und somatischer Symptome sollte kein „Entweder / Oder“ sein. Zudem zeigt die Arbeit von Brieger und Marneros [36], dass auch die Verwendung depressiver Symptome, die nicht Bestandteil der ICD-10 sind (Endicott-Items), für die Diagnosestellung einer Depression hilfreich sein können.

Bei einer depressiven Komorbidität zu Tumoren oder Herzinfarkt besteht bei somatischen Symptomen aber oft die Schwierigkeit der Zuordnung:

So besteht im HAMD das Problem, dass Symptome wie Gewichtsverlust oder Appetitlosigkeit bei depressiven Patienten mit Tumor nicht so ohne weiteres einer der beiden Erkrankungen zuordenbar sind. Dabei werden die somatischen Symptome der Tabelle 2 häufig der somatischen Grundkrankheit zugeordnet, eine gleichzeitige depressive Verstimmung wird

dabei oft fälschlicherweise als normale Reaktion / Anpassungsstörung auf die somatische Krankheit fehlgedeutet [2, 3, 12].

Dies führt zu einer hohen Rate an nicht erkannten Depressionen außerhalb der Psychiatrie von bis zu ca. 50 % [8, 80]. Hinweisend ist in diese Richtung eine Untersuchung von Linden et al. [86]: Dabei ergab sich, dass der Gesamtwert im HAMD um die Hälfte sank, wenn alle jene Merkmale nicht gewertet wurden, bei denen Internisten eine internistische Grundlage für das von einem depressiven Patienten geklagte Merkmal als wahrscheinlich einschätzten [86].

Depression und depressive Anpassungsstörungen haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Mortalität:

Anpassungsstörungen sind leichtgradig, Depressionen können leichtgradig sein. Die Mortalität bei Depressionen wird durch die Suizidalität mitbestimmt. Während Depressionen nach F32.x sowohl bei Herzinfarkt [18] als auch bei Tumoren [14, 68] zu erhöhter Mortalität führen, ist dies bei Anpassungsstörungen nicht der Fall.

Dadurch verlagert sich bei Anpassungsstörungen auch der Blickpunkt von einer Depression als zusätzlicher Mortalitätsfaktor hin zu den Stressoren, die eine Anpassungsstörung auslösen. Bei Tumoren können diese nach Hund et al. [33] sein: Diagnosestellung Tumor, Diagnosestellung Rückfall, Diagnosestellung Metastasen, die Tumorbehandlung selber. Patienten, die deswegen mit dem HADS befragt wurden, hatten nur eine gering erhöhte Depressivität im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung [29].

Für die somatisch-psychische Komorbidität, wie hier vorgestellt, besteht von Seiten der Depression nicht nur über die Suizidalität eine gegenüber nicht-depressiven Patienten erhöhte Mortalität:

Besonders die Arbeiten von Lederbogen et al. [7] zum Zusammenhang von kardialen Erkrankungen und Depression zeigen: Die Depression stellt einen Risikofaktor für die Manifestation einer KHK dar. Das Ausmaß des Einflusses liegt in der Größenordnung klassischer Einflussfaktoren wie Hypertonie oder Rauchen [11]. Die Verkürzung der Lebenserwartung von Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen liegt in einem Bereich von 13 bis 30 Jahren gegenüber den Menschen ohne schwere psychische Störungen (das sind Schizophrenie, bipolare Störung und vor allem F3-Depressionen) [87]. Herzgesunde Menschen haben ein höheres Risiko für KHK, wenn bei Beobachtungsbeginn einzelne depressive Symptome vorlagen [88]. Daher sollte sich die Diagnosestellung laut Bush et al. nicht bis zur Ausprägung des Vollbildes einer Depression verzögern [18]. Vielmehr sollte schon auf das Vorliegen sub-syndromaler Störungen geachtet werden, da diese ebenso mit erhöhter Mortalität und schlechterem Outcome einhergehen [18].

Schneider et al. [10] haben 2019 errechnet, dass 76 % der Übersterblichkeit bei Depression + Tumor/ Herzinfarkt nicht durch Selbstmord zu erklären sind. Dies führt zu somatischen Gründen für die Übersterblichkeit. Diese sind komplex:

- Bekannt ist das ungesunde Verhalten der psychisch Erkrankten. Zahlreiche Faktoren wie Diabetes oder vermehrtes Rauchen spielen hier eine Rolle.

- Fehlende Adhärenz bei der Behandlung somatischer Krankheiten [89]: Schon dieser Punkt ist zwiespältig. Man kann hier diskutieren, was Irwin [90] über schizophrene Patienten geschrieben hat: Demnach antizipieren Patienten mit psychischen Störungen die Diskriminierung durch medizinisches Personal und suchen deswegen ungern medizinische Versorgung auf.

Zu beiden Punkten fügt Irwin zudem Fehler auf der Versorgerseite und der Systemseite auf [90]. Dabei spielt negative Gegenübertragung eine wichtige Rolle (Können psychotische Patienten überhaupt eine wichtige medizinische Entscheidung treffen?). Auf der Systemseite ist negativ anzumerken, dass die meisten psychiatrischen Patienten in Landeskrankenhäusern untergebracht sind, die oft getrennt von einem Allgemeinkrankenhaus sind [90].

- Der dritte Punkt ist: Gemeinsame pathophysiologische und genetische Faktoren, die der Patient selber nicht beeinflussen kann. Die Abbildung 2 führt dazu als gemeinsame Faktoren auf: Genvarianten wie beim Serotonintransportergen *SLC6A4* oder *STMN1* begünstigen das Auftreten oder zumindest die Vulnerabilität für Depression [69] bzw. Herzinfarkt [64].

Die Untersuchung von Patienten mit durch die Tumorthherapie ausgelösten depressiven Symptomen ergab einen Zusammenhang zwischen dem Adhäsionsmolekül ICAM-1 und der Zahl depressiver Symptome [76].

Die Abbildung 2 zeigt: Bei Herzinfarkt und Depression erweist sich die Überlastung der Stresssysteme als ein wichtiger Faktor der Genese (wobei die Depression zusätzlich eine Herzinfarkt-Entstehung begünstigt). Bei Tumoren spielt dieser Vorgang für das komorbide Auftreten von Depression oder Herzinfarkt eine untergeordnete Rolle. Vielmehr kommt es bei Tumor über genetische Faktoren wie die Variabilität des Serotonintransportergens zu Depressionen. Da die vermehrte Produktion von Zytokinen bei Tumoren (Tumor selber bzw. dessen Therapie) auftritt und Zytokine auch beim Herzinfarkt auftreten, ergibt sich die Frage, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes bei Tumor ist. In der jüngeren Literatur wird dieser Zusammenhang angenommen – als Therapieerfolge [91, 92].

■ Ausblick

Der Verdacht auf eine beginnende Depression ermöglicht ein frühes Hinzuziehen von Psychiatern und eine frühzeitige Behandlung mit Antidepressiva und/ oder Psychotherapie [21, 77]. Für SSRI ist aufgrund des niedrigen kardialen Nebenwirkungsprofils die Therapiesicherheit am besten belegt [11]. Sertralin (und Mirtazapin) werden als wirksam und sicher beschrieben, vor allem im Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen [93]. Ebenso als wirksam hat sich die Kombination von Psychopharmaka und Psychotherapie erwiesen [94].

Wichtig dafür wäre aber zuerst die Sensibilisierung somatischer Fächer für die hier beschriebenen Zusammenhänge: Je höher die Sensibilisierung, desto höher die zu erwartende Anzahl an Konsilen.

Durch adäquate Therapie der Depressionen lassen sich sowohl die depressiven Symptome und damit die Lebensqualität signi-

fikant verbessern als auch die Langzeitprognose der somatischen Grundkrankheit sowie die Mortalität der Komorbidität reduzieren [2, 11, 67, 93]. Die pathophysiologischen Grundlagen ihrerseits liefern neue mögliche Ansätze wie etwa die Gabe von antiinflammatorischen Substanzen bei Depressionen [95].

■ Limitationen

Die hier dargestellte erforderliche Verdachtsdiagnose von Depressionen durch somatische Mediziner wird über einen Anfangsverdacht nicht hinausgehen. Dies und die folgende Verständigung von Psychiatern (nur 6,5 % der erforderlichen Konsile werden auch angefordert – vgl. Windhager [78]) sind die Schwachstellen im System der Diagnostik einer Depression bei Herzinfarkt und Tumor (und damit auch der Bestimmung der Mortalität). Je mehr es gelingt, somatische Mediziner für die Diagnose affektiver Störungen zu sensibilisieren, desto mehr lassen sich die Negativkonsequenzen unerkannter Depressionen auf somatische Erkrankungen minimieren.

Der Zusammenhang Depression und Tumor wurde bisher an folgenden Tumorarten untersucht: kolorektal, Lunge, Pankreas, Mamma, Prostata, (Hauttumore).

Es ging in der vorliegenden Übersichtsarbeit um die Beziehung von Depressionen zu schweren somatischen Krankheiten. Dass auch Beziehungen zwischen Herzinfarkt und Tumorrisiko (z. B. über das Vorhofflimmern) bzw. Tumorthherapie und Herzinfarkt bestehen, konnte hier nicht weiter betrachtet werden.

Dr. med. Michael Brinkers



Studium der Medizin in Bonn. Seit 2000 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit 2001 als Liaisonspsychiater ganztätig in der Schmerzambulanz der Uni Magdeburg tätig. Seit 2006 Oberarzt in der Schmerzambulanz.

Forschungsthema: Wenn 40 % der Patienten eines Krankenhauses eine psychische Störung haben und nur 2,5 % ein Konsil erhalten: Wie kann man die Zahl der Konsile erhöhen? Meine These: Sensibilisierung somatischer Fächer für psychische Störungen hinter somatischen Symptomen. Dazu Originalarbeiten, Kasuistiken, Übersichten, z. B. [17].

Teilnahme an Kongressen der Inneren Medizin und Chirurgie in Deutschland und Österreich.

Mitarbeiter an der geplanten deutsch-schweizerisch-österreichischen Leitlinie für Konsil- und Liaisonspsychiatrie.

Literatur:

1. Rothenhäusler HB. [Mental disorders in general hospital patients]. *Psychiatr Danub* 2006; 18: 183–92.
2. Arolt V, Rothermundt M. Depressive Störungen bei körperlich Kranken. *Nervenarzt* 2003; 74: 1033–52.
3. Lesperance F, Frasure-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res* 2000; 48: 379–91.
4. Goebel S, Baumann B, Steinert A, Reppenhagen S, Faller H. Erhöhter postoperativer Schmerz nach orthopädischen Operationen. *Schmerz* 2010; 24: 54–61.
5. Kerper L F, Spies CD, Buspavanich P, Balzer F, Salz AL, Tafelski S, et al. Preoperative depression and hospital length of stay in surgical patients. *Minerva Anestesiol* 2014; 80: 984–91.
6. Kampe S, Wendland M, Welter S, Aigner C, Hachenberg T, Ebmeier U, Weinreich G. Independent predictors for higher postoperative pain intensity during recovery after open thoracic surgery: a retrospective analysis in 621 patients. *Pain Med* 2018; 19: 1667–73.
7. Lederbogen F, Strohle A. Stress, psychische Erkrankung und koronare Herzkrankheit. *Nervenarzt* 2012; 83: 1448–57.
8. Serpytis P, Navickas P, Lukaviciute L, Navickas A, Aranauskas R, Serpytis R et al. Gender-based differences in anxiety and depression following acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111: 676–83.
9. Härter M, Baumeister H. Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J (Hrsg). *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Springer, Heidelberg, 2007; 1–14.
10. Schneider F, Erhart M, Hewer W, Loeffler LA, Jacobi F. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill – a German registry study. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 405–11.
11. Lederbogen F. Depression – ein kardialer Risikofaktor. *Psychosom Konsiliarpsychiatr* 2007; 1: 10–8.
12. Rothenhäusler H-B, Stanzel R, Baranyi A, Stepan A, Krammer A, Kapfhammer HP. Diagnostik und Psychopharmakotherapie depressiver Erkrankungen bei Herz-Kreislauf-Patienten vor konsiliarpsychiatrischen Hintergrund – Teil 1: Überlegungen zur Diagnosestellung. *Psychosom Konsiliarpsychiatr* 2007; 1: 28–32.
13. Musselmann DL, zitiert nach Strain JJ: Psychiatric diagnostic dilemmas in the medical setting. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 764–71.
14. Stommel M, Given BA, Given CW. Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. *Cancer* 2002; 94: 2719–27.
15. Busch M, Maske U, Ryl, L, Schlack R, Hapke, U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 733–9.

■ Relevanz für die Praxis

- Die Beurteilung der Mortalität führt zunächst über die Diagnosestellung Depression: von der richtigen Erhebung psychischer (Suizidalität) wie somatischer (Schmerzen) Symptome, ein strukturiertes Interview (Fragebögen additiv) hin zu den psychosozialen Faktoren wie etwa somatische Begleiterkrankungen.
- Neben der Suizidalität spielen vor allem pathophysiologische (und genetische) Vorgänge, die bei Depressionen, aber auch bei Herzinfarkt und einigen Tumorarten auftreten, für die Mortalität eine Rolle.
- Depressionen (F3 nach ICD-10) greifen in die metabolischen Vorgänge des Menschen ein (Hyperkortisolismus, Insulinresistenz, Atherosklerose). Kommt es dann zu einer weiteren Schädigung etwa in Form eines Herzinfarktes, führen beide Krankheiten in der Summe rasch zum Tode (4-Monate-Überlebensrate: 50 %). Bei Anpassungsstörungen kann es zwar ebenfalls zu einem Anstieg des Kortisolspiegels kommen, aber nicht zu den weiteren Schädigungen wie bei Depressionen.
- Bei Tumoren kommt es meist zu Anpassungsstörungen, seltener zu Depressionen.
- Herzinfarkte können bei Tumoren im Rahmen der Tumorthherapie auftreten. Unterhalb der klinischen Definition von Depression und Anpassungsstörungen hat sich bei Herzinfarkten gezeigt, dass auch subsyndromale Depressionen für den Herzinfarktpatienten ein erhöhtes Sterberisiko bedeuten (1,6-fach) – auch hier gibt es Parallelen zu Tumorpatienten.
- Dies erfordert bei Herzinfarktpatienten wie Tumorpatienten ein frühzeitiges Screening mittels Fragebögen (HADS, PHQ-9, BDI) – eventuell auch mit Symptomen, die wie die Endicott-Kriterien nicht zu den Symptomen der ICD-10 gehören müssen. Je früher und je regelmäßiger ein Screening auf Depression bei Tumorpatienten und Patienten nach Herzinfarkt erfolgt, desto besser ist die Überlebensrate.

■ Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

16. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Pisetsky S, Schmale AM et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751–7.
17. Brinkers M, Pfau G, Toepffer AM, Meyer F, Kretzschmar M. The incidence of mental disorders increases over time in patients with cancer pain: data from a retrospective cohort study. *Pain Res Manag* 2021; 2021: 5515629.
18. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, Fauerbach JA. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337–41.
19. Dilling H, Mombour W, Schmidt M.H. Kapitel V (F), Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10. 9. Aufl., Hans Huber, Bern, 2014.
20. Härter M, Weißer B, Reuter K, Bengel J. Prävalenz und Risikofaktoren psychischer Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen – ein Review empirischer Studien. *Schmerz* 2003; 17: 50–9.
21. Harter M, Klesse C, Bermejo I, Schneider F, Berger M. Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 700–8.
22. Singer S, Brown A, Eikenkel J, Hauss J, Hinz A, Klein A et al. Identifying tumor patients' depression. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1687–703.
23. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 2014; 85: 77–87.
24. Geue K, Brähler E, Faller H, Härter M, Schulz H, Weis J et al. Prevalence of mental disorders and psychosocial distress in German adolescent and young adult cancer patients (AYA). *Psychooncology* 2018; 27: 1802–9.
25. Vehling S, Mehnert-Theuerkauf A, Philipp R, Härter M, Kraywinkel K, Kuhnert R, Koch U. Prevalence of mental disorders in patients with cancer compared to matched controls – secondary analysis of two nationally representative surveys. *Acta Oncol* 2022; 61: 7–13.
26. Brinkers M, Pfau G, Schneemilch C. Aspekte einer liaisonpsychiatrischen Betreuung von Patienten einer universitären Schmerzklinik. *Schmerz* 2018; 32: 115–20.
27. Schäfer M. Depressionen bei Patienten mit Tumorerkrankungen. *Onkologie* 2007; 13: 632–41.
28. Lowe B, Gräfe K, Kroenke K, Zipfel S, Quenter A, Wild B et al. Predictors of psychiatric comorbidity in medical outpatients. *Psychosom Med* 2003; 65: 764–70.
29. Hinz A, Herzberg PY, Lordick F, Weis J, Faller H, Brähler E et al. Age and gender differences in anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer* 2019; 28: e13129.
30. Hartung TJ, Friedrich M, Johansen C, Wittchen HU, Faller H, Koch U et al. The hospital anxiety and depression scale (HADS) and the 9-item patient health questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer. *Cancer* 2017; 123: 4236–43.
31. Hartung TJ, Brähler E, Faller H, Härter M, Hinz A, Johansen C et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer* 2017; 72: 46–53.
32. Esser P, Mehnert-Theuerkauf A, Friedrich M, Johansen C, Brähler E, Faller HP. Risk and associated factors of depression and anxiety in men with prostate cancer: results from a German multicenter study. *Psychooncology* 2020; 29: 1604–12.
33. Hund B, Reuter K, Härter M, Brähler E, Faller H, Keller M et al. Stressors, symptom profile, and predictors of adjustment disorder in cancer patients. Results from an epidemiological study with the composite international interview, adaptation for oncology (CIDI-O). *Depress Anxiety* 2016; 33: 153–61.
34. Saracino RM, Aytürk E, Cham H, Rosenfeld B, Feuerstahler LM, Nelson CJ. Are we accurately evaluating depression in patients with cancer? *Psychol Assess* 2020; 32: 98–107.
35. Capuron L, Gunnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 643–52.
36. Brieger P, Marneros A. Komorbidität bei psychiatrischen Krankheiten. *Nervenarzt* 2000; 71: 525–34.
37. Brinkers M, Dombrowsky S, Pfau G, Meyer F. Depressionen bei Tumor- und NichttumorpatientInnen, in: 7. Österreichischer Interprofessioneller Palliativkongress. Österreichische Palliativgesellschaft (OPG), Innsbruck; 2019.
38. Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53 (Suppl): 2243–9.
39. Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. "Sub-threshold" mental disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 288–96.
40. Grabovich A, Lu N, Tang W, Tu X, Lyness JM. Outcomes of subsyndromal depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 227–35.
41. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002; 72: 227–36.
42. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, Beautrais AL. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 66–72.
43. Cuijpers P, Smit F, Oostenbrink J, de Graaf R, Ten Have M, Beekman A. Economic costs of minor depression: a population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 229–36.
44. Helmchen H. Unterschwellige psychische Störungen. *Nervenarzt* 2001; 72: 181–9.
45. Magni G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain* 1987; 31: 1–21.
46. Rudolf GAE. Therapieschemata. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1992; 8.
47. Mayr H, Aigner M, Rießland-Seifert A. Versorgungsstrukturen und Qualität der psychiatrischen und psychosomatischen Konsiliar-Liaison-(CL-) Dienste in österreichischen Spitälern. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2015; 16: 138–48.
48. Barkow K, Heun R, Ustün TB, Berger M, Bermejo I, Gaebel W et al. Identification of somatic and anxiety symptoms which contribute to the detection of depression in primary health care. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 250–7.
49. Bohman H, Jonsson U, von Knorring AL, von Knorring L, Päären A, Olsson G. Somatic symptoms as a marker for severity in adolescent depression. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1724–30.
50. Fornaro M, Maremmani I, Canonico PL, Carbonatto P, Mencacci C, Muscettola G et al. Prevalence and diagnostic distribution of medically unexplained painful somatic symptoms across 571 major depressed outpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 217–21.
51. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 813–8.
52. Perugi G, Canonico PL, Carbonatto P, Mencacci C, Muscettola G, Pani L et al. Unexplained somatic symptoms during major depression: prevalence and clinical impact in a national sample of Italian psychiatric outpatients. *Psychopathology* 2011; 44: 116–24.
53. Simms LJ, Prisciandaro JJ, Krueger RF, Goldberg DP. The structure of depression, anxiety and somatic symptoms in primary care. *Psychol Med* 2012; 42: 15–28.
54. Jain R. The epidemiology and recognition of pain and physical symptoms in depression. *J Clin Psych* 2009; 70: e04.
55. Hung CI, Liu CY, Wang SJ, Huang YY, Yang CH. Somatic symptoms: an important index in predicting the outcome of depression at six-month and two-year follow-up points among outpatients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 125: 134–40.
56. Garcia-Compayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L, Romero I, Aragonés E, Rodríguez-Artalejo F et al. Relationship of somatic symptoms with depression severity, quality of life, and health resources utilization in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 355–62.
57. AWMF Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 2015, Registernummer nvl-005.
58. Hung CI, Weng LJ, Su YJ, Liu CY. Depression and somatic symptoms scale: a new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 700–8.
59. Hewer W, Lederbogen F. Internistische Probleme bei psychiatrischen Erkrankungen. Enke, Stuttgart, 1998.
60. Stoppel C, Bielau H, Bogerts B, Northoff G. Neurobiologische Grundlagen depressiver Syndrome. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 696–705.
61. Baumann B. Untersuchungen der Hirnstruktur von Patienten mit affektiven Störungen. Habilitationsschrift, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1999.
62. Seok J-H, Kim LS, Hong N, Hong HJ, Kim SJ, Kang HJ, Jon DI. Psychological and neuroendocrinological characteristics associated with depressive symptoms in breast cancer patients at the initial cancer diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 503–8.
63. Chauvet-Gelinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, Cottin Y, Bonin B. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 103–10.
64. Teyssier JR, Chauvet-Gelinier JC, Ragot S, Bonin B. Upregulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores. *PLoS One* 2012; 7: e49677.
65. Amoroso Borges B, Bortolazzo GL, Neto HP. Effects of spinal manipulation and myofascial techniques on heart rate variability: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther* 2018; 22: 203–8.
66. Budget B, Polus B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: a controlled crossover trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2006; 29: 603–10.
67. Carnevali L, Lombardi L, Fornari M, Sgoifo A. Exploring the effects of osteopathic manipulative treatment on autonomic function through the lens of heart rate variability. *Front Neurosci* 2020; 14: 579365.
68. Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 16–30.
69. Su S, Zhao J, Bremner JD, Miller AH, Tang W, Bouzyk M et al. Serotonin transporter gene, depressive symptoms, and interleukin-6. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 614–20.
70. Savas S, Hyde A, Stuckless SN, Parfrey P, Younghusband HB, Green R. Serotonin transporter gene (SLC6A4) variations are associated with poor survival in colorectal cancer patients. *PLoS One* 2012; 7: e38953.
71. Nicolson SE, Miller AH, Lawson D, Musselman DL. Neuropsychiatric effects of IL2: Mechanism and treatment implications. *Depress Mind Body* 2006; 2: 120–9.
72. Falagas ME, Zarkadoulia EA, Ioannidou EN, Peppas G, Christodoulou C, Rafailidis PI. The effect of psychosocial factors on breast cancer outcome: a systematic review. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R44.
73. Faller H, Bülzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 756–62.
74. Bley D, Luyten P, Soenens B, Claes S. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: a meta-analytic update. *J Affect Disord* 2018; 226: 339–45.
75. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–9.
76. Schäfer M, Horn M, Schmidt F, Schmidt-Wendner MH, Volkenandt M, Ackenheil M et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon- α . *Brain Behav Immun* 2004; 18: 555–62.
77. Hsiao FH, Lai YM, Chen YT, Yang TT, Liao SC, Ho RT et al. Efficacy of psychotherapy on diurnal cortisol patterns and suicidal ideation in adjustment disorder with depressed mood. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 214–9.
78. Windhager E, Thaler K, Selberis-Vahl WV, Friedl-Wörgetter P, Windhager I, Zauner K. Möglichkeiten der psychosozialen Konsiliarversorgung im Schwerpunkt Krankenhaus. Quantitative Leistungsdarstellung und Personalaufwand. *Neuropsychiatr* 2015; 29: 84–7.
79. Schellekens MPJ, van den Hurk DGM, Prins JB, Molema J, van der Drift MA, Speckens AEM. The suitability of the Hospital anxiety and depression scale, distress thermometer and other instruments to screen for psychiatric disorders in both lung cancer patients and their partners. *J Affect Disord* 2016; 203: 176–83.
80. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 374: 609–19.
81. Linde K, Schumann I, Meissner K, Jamil S, Kriston L, Rücker G et al. Treatment of depressive disorders in primary care – protocol of a multiple treatment systematic review of randomized controlled trials. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 127.
82. Hof C. Chronischer Schmerz und Depression: Stellenwert der somatischen Symptome bei chronischen Schmerzpatienten mit Depression. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2014.
83. Zimmermann M, Martinez JH, Young D, Chelminski I. Severity classification of the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord* 2013; 150: 384–8.

84. Nikendei C, Terhoeven V, Ehrenthal JC, Maatouk I, Wild B, Herzog W, Friederich HC. Depression profile in cancer patients and patients without a chronic somatic disease. *Psychooncology* 2018; 27: 83–90.
85. Ebel H, Beichert K. Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: 129–34.
86. Linden M, Borchelt M, Barnow S, Geiselmann B. The impact of somatic comorbidity on the Hamilton Depression Rating Scale in the very old. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 150–4.
87. Lederbogen F, Schwarz P, Häfner S, Schweiger U, Bohus M, Deuschle M. Kardiale und metabolische Risikofaktoren bei schweren psychischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 2015; 86: 866–71.
88. Deuschle M, Lederbogen F, Borggrefe M, Ladwig KH. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A3332–8.
89. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 112–26.
90. Irwin KE, Henderson DC, Knight HP, Pirl WF. Cancer care for individuals with schizophrenia. *Cancer* 2014; 120: 323–34.
91. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019; 40: 3889–97.
92. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse cardio-oncology: cancer development in patients with cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013754.
93. Lange-Asschenfeldt C, Lederbogen F. Antidepressive Therapie bei koronarer Herzkrankheit. *Nervenarzt* 2011; 82: 657–64.
94. Guidi J, Fava GA. Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 261–9.
95. Wallnöfer EA, Juckel G. Antiinflammatorische Therapien bei psychiatrischen Erkrankungen. *Psychopharmakotherapie* 2021; 28: 230–42.

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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

Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

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

Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x 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.

**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**

**Wenn jede
Minute zählt!**

Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Grünenthal Informations-Service
für medizinische Fachkräfte.

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



Schnelle Wirkung^{1,2,3}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



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

Fachkurzinformation: Zomig 5 mg Nasenspray Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. Sonstige Bestandteile: Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** 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.

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.

■ Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study

Schott Andersen AS, et al. *Lancet Neurol* 2022; 21: 994–1003

Summary

Background: Trigeminal neuralgia is a severe facial pain disorder that is difficult to treat. Erenumab, a monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor, has proven efficacy in migraine. Erenumab modulates sensory processing in peripheral trigeminal pain pathways in mice and was reported to be effective for patients with trigeminal neuralgia in open-label studies. We aimed to evaluate the efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia.

Methods: We did a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in adults (aged 18–85 years) with idiopathic or classic trigeminal neuralgia as defined by the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders. The trial was based at the Danish Headache Center, Copenhagen University Hospital. Eligible participants had no clinically significant cerebrovascular or cardiovascular disease, had self-reported pain intensity of at least 4 on the 11-point Numeric Rating Scale (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable), and had at least three daily pain paroxysms. After a 1-week

pre-screening period, patients entered a 4-week baseline period. Participants who met pain inclusion criteria at the end of the baseline period were randomly assigned (1:1) to receive subcutaneous injections of either erenumab 140 mg or placebo and entered the 4-week follow-up period. Randomisation was done in blocks of 10 using a computer-generated schedule by a third party company. Participants and assessors were masked to treatment allocation, and erenumab and placebo were packed in identical prefilled syringes. The primary outcome was the number of responders, defined as patients who had a reduction of at least 30% in mean average daily pain intensity during the follow-up period compared with during the baseline period, analysed in the intention-to-treat population. This trial is registered with the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, EudraCT number 2019-000848-95.

Findings: We assessed 860 patients for suitability and excluded 741 between Oct 28, 2019, and Sept 13, 2021. 119 participants entered a 1-week pre-

screening period and 26 were excluded, 93 participants entered a 4-week baseline period with 13 excluded before randomisation, and 80 participants were randomly assigned to erenumab 140 mg (n = 40) or placebo (n = 40). There was no difference between groups in the number of responders at 4 weeks in the intention-to-treat population (14 [35%] of 40 with erenumab vs 18 [45%] of 40 with placebo; estimated effect size –10% [95% CI –31 to 11]; p=0.36). 20 (50%) of 40 participants reported adverse events in each group. The most common adverse events were constipation (28%) and headache (10%) in the erenumab group, and headache (13%), constipation (10%), and abdominal pain (10%) in the placebo group.

Interpretation: Erenumab did not reduce pain intensity compared with placebo in patients with trigeminal neuralgia and CGRP probably does not have an important role in paroxysmal pain. Well tolerated, effective treatments in trigeminal neuralgia are still needed.

Funding: Novartis.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die Trigeminusneuralgie stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von 0,3 % die häufigste Form von Gesichtsnervenschmerzen dar [1]. Gemäß der 3. Auflage der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen (ICHD-3) werden idiopathische, klassische und sekundäre Formen der Trigeminusneuralgie unterschieden [2]. Die Trigeminusneuralgie ist mit einem mittleren Erkrankungsalter von 52,9 Jahren und einem durchschnittlichen Alter der Erkrankten von 62,3 Jahren eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind [3].

Nachdem bisher keine für die Trigeminusneuralgie spezifische medikamentöse Therapie existiert, stellen unterschiedliche Antiepileptika nach wie vor Mittel der ersten und zweiten Wahl dar [4]. Diese Medikamente sind aber speziell bei älteren Patienten häufig mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert [4]. Monoklonale Antikörper gegen „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) bzw. seinen Rezeptor stellen eine neue, hochwirksame und gut verträgliche Substanzklasse in der Migräneprophylaxe dar [5]. Eine Reihe von tierexperimentellen

Studien ergab Hinweise, dass CGRP auch eine Rolle in der Vermittlung von peripheren trigeminalen Schmerzimpulsen über Aδ-Fasern haben könnte und CGRP-Antikörper hier einen modulierenden Effekt ausüben könnten [6–9]. Tatsächlich konnte in einer kleinen retrospektiven Studie an 10 Patienten mit therapierefraktärer idiopathischer oder klassischer Trigeminusneuralgie eine hohe Wirksamkeit von Erenumab, einem Antikörper gegen CGRP-Rezeptor, gefunden werden [10]. Methodische Einschränkungen dieser Studie waren allerdings die kleine Fallzahl, dass keine Definition der Therapierefraktarität erfolgte und dass eine Kontrollgruppe fehlte. In einer retrospektiven Studie in 14 Patienten mit chronischer Migräne und koexistierender peripherer Neuropathie kam es unter einer Therapie mit CGRP-Antikörpern zu einer Reduktion der neuropathischen Schmerz-Scores [11]. Allerdings waren diese Resultate das Ergebnis einer Post-hoc-Analyse und auch diese Studie war nicht placebokontrolliert. In einer Studie, in der Plasmaproteine und biochemische Marker bei Patienten mit klassischer Trigeminusneuralgie vor und nach mikrovaskulärer Dekompression untersucht wurden, zeigte sich kein Unterschied in den CGRP-Konzentrationen vor und

nach der Operation [12]. Allerdings waren die CGRP-Konzentrationen vor und nach der neurochirurgischen Intervention bei den Patienten mit Trigeminusneuralgie signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass CGRP unabhängig von den Schmerzwegen bei Trigeminusneuralgie ist.

Die vorliegende Studie war die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CGRP-Antikörpern in der Behandlung von Trigeminusneuralgien [13]. Nach einer 1-wöchigen Pre-Screening-Periode erfolgte eine 4-wöchige Baseline-Periode. Die Studienteilnehmer, die in dieser Baseline-Periode die Schmerz-Einschlusskriterien erfüllten, wurden 1:1 in eine Verum-Gruppe (140 mg Erenumab subkutan) bzw. eine Placebo-Gruppe randomisiert und traten in die 4-wöchige Follow-up-Periode ein. Der primäre Outcome-Parameter war die Anzahl der Responder, definiert als Patienten, bei denen eine mindestens 30 %-ige Reduktion der mittleren täglichen Schmerzintensität in der Follow-up-Periode, verglichen mit der Baseline-Periode, zu beobachten war. 860 Patienten wurden hinsichtlich der möglichen Teilnahme an der Studie evaluiert, 741 mussten ausgeschlossen werden. 119 Patienten gingen in die Pre-Screening-Periode, während derer 26 Patienten ausgeschlossen wurden. Somit erreichten 93 Patienten die 4-wöchige Baseline-Periode, wobei 13 weitere Patienten vor der Randomisierung ausgeschlossen werden mussten. Schließlich konnten 80 Patienten randomisiert werden (40 Patienten erhielten Erenumab subkutan, 40 Patienten Placebo).

In der Intention-to-Treat-Population zeigte sich kein Unterschied in der Zahl der Responder zwischen den beiden Gruppen (14/40 [35 %] in der Erenumab-Gruppe versus 18/40 [45 %] in der Placebo-Gruppe; geschätzte Effektgröße: -10 % [95 % Konfidenzintervall -31 bis 11]; $p = 0,36$). In beiden Gruppen berichteten jeweils 20 Studienteilnehmer (50 %) über Nebenwirkungen: Die häufigsten Nebenwirkungen in der Erenumab-Gruppe waren Obstipation (28 %) und Kopfschmerzen (10 %), in der Placebo-Gruppe Kopfschmerzen (13 %), Obstipation (10 %) und Bauchschmerzen (10 %). Es zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit bei Patienten mit klassischer und idiopathischer Trigeminusneuralgie, sodass CGRP auch in der letzteren Subgruppe keine Rolle spielen dürfte.

Bemerkenswert in der Studie war auch die hohe Responderate von 35 %, wobei 18 % der Teilnehmer unter Placebo eine mehr als 50 %-ige Reduktion der mittleren täglichen Schmerzintensität hatten. Diese Placebo-Response-Rate ist vergleichbar mit den Ergebnissen in Studien zu Migräneprophylaxe [14–16]. Die niedrigste Placebo-Response-Rate fand sich bei den am schwersten betroffenen Patienten (mittlere tägliche Schmerzintensität ≥ 7).

Zusammenfassend zeigte Erenumab im Vergleich zu Placebo keine signifikante Wirksamkeit in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. CGRP dürfte somit keine wesentliche Rolle in der Schmerzvermittlung bei paroxysmalen Schmerzen haben. Es besteht somit nach wie vor ein dringender Bedarf für wirksame und gut verträgliche medikamentöse Behandlungsmethoden bei der Trigeminusneuralgie.

Literatur:

1. Mueller D, Obermann M, Yoon MS et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1542–8.
2. Headache Classification Committee X. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
3. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J et al. Trigeminal neuralgia – a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54: 1574–82.
4. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol* 2020; 19: 784–96.
5. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383: 1866–76.
6. Melo-Carrillo A, Nosedá R, Nir RR et al. Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: a humanized monoclonal anti-CGRP antibody. *J Neurosci* 2017; 37: 7149–63.
7. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR et al. Fremanezumab – a humanized monoclonal anti-CGRP antibody inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci* 2017; 37: 10587–96.
8. Romero-Reyes M, Pardi V, Akerman S. A potent and selective calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, MK-8825, inhibits responses to nociceptive trigeminal activation: Role of CGRP in orofacial pain. *Exp Neurol* 2015; 271: 95–103.
9. Schou WS, Ashina S, Amin FM et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain* 2017; 18: 34.
10. Parascandolo E, Levinson K, Rizzoli P et al. Efficacy of erenumab in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective case series. *Neurol Clin Pract* 2021; 11: 227–31.
11. Kang SA, Govindarajan R. Anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for neuropathic pain in patients with migraine headache. *Muscle Nerve* 2021; 63: 563–7.
12. Farajzadeh A, Bathaie SZ, Arabkheradmand J et al. Different pain states of trigeminal neuralgia make significant changes in the plasma proteome and some biochemical parameters: a preliminary cohort study. *J Mol Neurosci* 2018; 66: 524–34.
13. Schott Andersen AS, Maarbjerg S, Noory N et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2022; 21: 994–1003.
14. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–32.
15. Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 382–90.
16. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–34.

Korrespondenzadresse:

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



■ Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies

Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 281–5

Abstract

Promotion of good mental health, prevention, and early intervention before/at the onset of mental disorders improve outcomes. However, the range and peak ages at onset for mental disorders are not fully established. To provide robust, global epidemiological estimates of age at onset for mental disorders, we conducted a PRISMA/MOOSE-compliant systematic review with meta-analysis of birth cohort/cross-sectional/cohort studies, representative of the general population, reporting age at onset for any ICD/DSM-mental disorders, identified in PubMed/Web of Science (up to 16/05/2020) (PROSPERO: CRD42019143015). Co-primary outcomes were the proportion of individuals with onset of mental disorders before age 14, 18, 25, and peak age at onset, for any mental disorder and across International Classification of Diseases 11 diagnostic blocks. Median age at onset of specific disorders was additionally investigated. Across 192 studies (n = 708,561) included, the proportion of individuals with onset of any mental disorders

before the ages of 14, 18, 25 were 34.6%, 48.4%, 62.5%, and peak age was 14.5 years (k = 14, median = 18, interquartile range (IQR) = 11–34). For diagnostic blocks, the proportion of individuals with onset of disorder before the age of 14, 18, 25 and peak age were as follows: neurodevelopmental disorders: 61.5%, 83.2%, 95.8%, 5.5 years (k = 21, median = 12, IQR = 7–16), anxiety/fear-related disorders: 38.1%, 51.8%, 73.3%, 5.5 years (k = 73, median = 17, IQR = 9–25), obsessive-compulsive/related disorders: 24.6%, 45.1%, 64.0%, 14.5 years (k = 20, median = 19, IQR = 14–29), feeding/eating disorders/problems: 15.8%, 48.1%, 82.4%, 15.5 years (k = 11, median = 18, IQR = 15–23), conditions specifically associated with stress disorders: 16.9%, 27.6%, 43.1%, 15.5 years (k = 16, median = 30, IQR = 17–48), substance use disorders/addictive behaviours: 2.9%, 15.2%, 48.8%, 19.5 years (k = 58, median = 25, IQR = 20–41), schizophrenia-spectrum disorders/primary psychotic states: 3%, 12.3%, 47.8%, 20.5 years (k = 36, median = 25, IQR = 20–34), personality disorders/related traits: 1.9%, 9.6%,

47.7%, 20.5 years (k = 6, median = 25, IQR = 20–33), and mood disorders: 2.5%, 11.5%, 34.5%, 20.5 years (k = 79, median = 31, IQR = 21–46). No significant difference emerged by sex, or definition of age of onset. Median age at onset for specific mental disorders mapped on a time continuum, from phobias/separation anxiety/autism spectrum disorder/attention deficit hyperactivity disorder/social anxiety (8–13 years) to anorexia nervosa/bulimia nervosa/obsessive-compulsive/binge eating/cannabis use disorders (17–22 years), followed by schizophrenia, personality, panic and alcohol use disorders (25–27 years), and finally post-traumatic/depressive/generalized anxiety/bipolar/acute and transient psychotic disorders (30–35 years), with overlap among groups and no significant clustering. These results inform the timing of good mental health promotion/preventive/early intervention, updating the current mental health system structured around a child/adult service schism at age 18.

Alter bei Beginn psychischer Störungen weltweit: groß angelegte Metaanalyse von 192 epidemiologischen Studien

Die Förderung einer guten psychischen Gesundheit, Prävention und frühzeitige Intervention vor/bei Beginn psychischer Störungen verbessern die Ergebnisse. Der Bereich und das Spitzenalter bei Beginn psychischer Störungen sind jedoch nicht vollständig bekannt.

Um robuste, globale epidemiologische Schätzungen des Alters bei Beginn psychischer Störungen bereitzustellen, wurde eine PRISMA/MOOSE-konforme systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Geburtskohorten-/Querschnitts-/Kohortenstudien durchgeführt, die repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung ist und das Alter bei Beginn für alle ICD/DSM-psychischen Störungen angibt, identifiziert in PubMed/Web of Science (bis 16.05.2020) (PROSPERO: CRD42019143015). Ko-primäre Endpunkte waren der Anteil der Personen mit Beginn psychischer Störungen vor dem 14., 18., 25. Lebensjahr und dem Spitzenalter bei Beginn für jede psychische Störung und über die 11 Diagnoseblöcke der Internationalen Klassifi-

kation der Krankheiten hinweg. Zusätzlich wurde das mediane Alter bei Auftreten spezifischer Erkrankungen untersucht.

In den 192 eingeschlossenen Studien (n = 708.561) betrug der Anteil der Personen mit Beginn einer psychischen Störung vor dem 14., 18., 25. Lebensjahr 34,6 %, 48,4 %, 62,5 %, das Spitzenalter betrug 14,5 Jahre (k = 14, Median = 18, Interquartilbereich (IQR) = 11–34). Für diagnostische Blöcke war der Anteil der Personen mit Beginn der Störung vor dem 14., 18., 25. Lebensjahr und dem Höchstalter wie folgt: neurologische Entwicklungsstörungen: 61,5 %, 83,2 %, 95,8 %, 5,5 Jahre (k = 21, Median = 12, IQR = 7–16), Angst/angstbedingte Störungen: 38,1 %, 51,8 %, 73,3 %, 5,5 Jahre (k = 73, Median = 17, IQR = 9–25), Zwangsstörungen/verwandte Störungen: 24,6 %, 45,1 %, 64,0 %, 14,5 Jahre (k = 20, Median = 19, IQR = 14–29), Ernährungsstörungen/-probleme: 15,8 %, 48,1 %, 82,4 %, 15,5 Jahre (k = 11, Median = 18, IQR = 15–23), Zustände, die speziell mit Belastungsstörungen assoziiert sind:

16,9 %, 27,6 %, 43,1 %, 15,5 Jahre ($k = 16$, Median = 30, IQR = 17–48), Substanzgebrauchsstörungen/Suchtverhalten: 2,9 %, 15,2 %, 48,8 %, 19,5 Jahre ($k = 58$, Median = 25, IQR = 20–41), Schizophrenie-Spektrum-Störungen/primäre psychotische Zustände: 3 %, 12,3 %, 47,8 %, 20,5 Jahre ($k = 36$, Median = 25, IQR = 20–34), Persönlichkeitsstörungen/verwandte Merkmale: 1,9 %, 9,6 %, 47,7 %, 20,5 Jahre ($k = 6$, Median = 25, IQR = 20–33) und Stimmungsstörungen: 2,5 %, 11,5 %, 34,5 %, 20,5 Jahre ($k = 79$, Median = 31, IQR = 21–46). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied nach Geschlecht oder Definition des Erkrankungsalters. Das mediane Alter bei Ausbruch spezifischer psychischer Störungen, abgebildet auf einem Zeitkontinuum, reicht von Phobien/Trennungsangst/Autismus-Spektrum-Störung/Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung/soziale Angst (8–13 Jahre) bis Anorexia nervosa/Bulimia nervosa/Zwangssucht/Essanfälle /Cannabiskonsumstörungen (17–22 Jahre), gefolgt von Schizophrenie, Persönlichkeits-, Panik- und Alkoholkonsumstörungen (25–27 Jahre) und schließlich posttraumatischen/depressiven/generalisierten Angstzuständen/bipolaren/akuten und vorübergehenden psychotischen Störungen (30–35 Jahre), mit Überschneidungen zwischen den Gruppen und ohne signifikante Häufung.

Diese Ergebnisse informieren über den Zeitpunkt einer guten Förderung/Prävention/frühen Intervention im Bereich der psychischen Gesundheit und aktualisieren das derzeitige Gesundheitssystem, das um eine Trennung der psychiatrischen Kind/Erwachsenen-Versorgung im Alter von 18 Jahren herum strukturiert ist.

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



Fazit für die Praxis

Die Meta-Analyse von Solmi et al. (2022) zeigt auf, wie wichtig die Transitionszeit vom Kindesalter bis zum Erwachsenenalter für die Prävention und Therapie psychiatrischer Erkrankungen ist. Und wie problematisch die Spaltung der Versorgung in eine Kinder-/Jugendpsychiatrie und eine Erwachsenenpsychiatrie ist. Die Ergebnisse der Meta-Analyse über die globalen Daten stellen das derzeitige System der psychischen Gesundheitsversorgung in Frage, das künstlich die psychiatrische Versorgung für Kinder/Jugendliche und Erwachsene trennt. Die epidemiologischen Daten liefern Hinweise für die weltweite Umsetzung integrierter Modelle von Förderung der psychischen Gesundheit und präventive/frühe Intervention sowie Pflege für junge Menschen in der Gemeinde, für diejenigen, die gefährdet sind und für solche mit manifesten psychiatrischen Erkrankungen.

Etwa ein Drittel der Personen mit einer psychischen Störung ist bereits vor dem 14. LJ erkrankt, etwa zwei Drittel bis zum 25. LJ. Bei neurologischen Entwicklungsstörungen und Essstörungen sind bis zum 18. LJ über 80 % bereits erkrankt. Bei Angststörungen sind etwa 75 % und bei Zwangsstörungen etwa zwei Drittel der Betroffenen bis zum 25. LJ erkrankt. Im 25. LJ liegt auch der Median bei den Substanzgebrauchsstörungen/Suchtverhalten, d.h. bis dahin ist die Hälfte erkrankt, die andere Hälfte erkrankt erst danach. Dies ist auch bei den Schizophrenie-Spektrum-Störungen bzw. den primär psychotischen Störungen der Fall. Bei den Belastungsstörungen liegt der Median etwas später im 30. LJ, bei den affektiven Störungen liegt der Median im 31. LJ.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied nach Geschlecht oder Definition des Erkrankungsalters. Das mediane Alter bei Ausbruch spezifischer psychischer Störungen auf der Zeitachse aufgetragen stellt sich wie folgt dar: von Phobien/Trennungsangst/Autismus-Spektrum-Störung/Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung/soziale Angst (8–13 Jahre), Anorexia nervosa/Bulimia nervosa/Zwangssucht/Essanfälle /Cannabiskonsumstörungen (17–22 Jahre), gefolgt von Schizophrenie, Persönlichkeits-, Panik- und Alkoholkonsumstörungen (25–27 Jahre) und schließlich posttraumatische/depressive/generalisierte Angstzustände/bipolare/akute und vorübergehende psychotische Störungen (30–35 Jahre), mit Überschneidungen zwischen den Gruppen und ohne signifikante Häufung.

Update der EAN-/MDS-ES-Behandlungsguidelines bei Parkinsonkrankheit

Mit weltweit mehr als sechs Millionen Patienten ist Morbus Parkinson eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Typische Symptome sind Verlangsamung der Motorik, Tremor und Steifheit. Regelmäßig veröffentlicht die Europäischen Akademie für Neurologie (EAN) und Europäische Sektion der Movement Disorder Society (MDS-ES) Guidelines für die Behandlung der Parkinson-Krankheit. Im aktuellen Update der Behandlungs-Guidelines [1] wurden acht Empfehlungen publiziert (Abbildung 1):

Empfehlung 1: Subthalamic-Nucleus (STN-) Tiefe Hirnstimulation (THS) bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson, wenn die Fluktuationen mit Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert werden oder wenn der Tremor mit Medikamenten nicht kontrolliert werden kann, anbieten (15 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 2: Bei Patienten mit frühem (Early) Parkinson und frühen Fluktuationen STN-THS in Betracht ziehen (15 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 3: Patienten mit frühem (Early) Parkinson ohne Fluktuationen keine THS anbieten (16 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 4: Zur Behandlung der Symptome des fortgeschrittenen Parkinsons mit Fluktuationen kann sowohl STN-THS als auch Globus-Pallidus-Internus- (GPI-) THS angeboten werden. Bei der STN-THS können dopaminerge Medikamente mehr reduziert werden (16 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 5: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson und durch die Medikation unzufriedenstellend kontrollierten Fluktuationen kann eine Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel-In-

fusion (LCIG) in Betracht gezogen werden (15 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 6: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson und durch die Medikation unzufriedenstellend kontrollierten Fluktuationen kann eine Apomorphin-Pumpe in Betracht gezogen werden (15 Stimmen, 100 %).

Empfehlung 7: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson, für welche die THS oder Pumpentherapie keine Behandlungsoption ist, kann bei schwerwiegenden Fluktuationen die unilaterale Palidotomie mit Radiofrequenz-Thermokoagulation in Betracht gezogen werden (16 Stimmen).

Empfehlung 8: Bei Patienten mit ausgeprägtem unilateralem Parkinson kann, ausschließlich innerhalb von Studien oder Registries, bedingt durch die limitierten vorliegenden Daten eine unilaterale Behandlung mit MRI-Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) des STN in Betracht gezogen werden (16 Stimmen, 100 %).

Wie die Autoren der Guidelines festhalten, sollten die aufgeführten invasiven Behandlungsmethoden nur für die geeigneten, ausgewählten Patientengruppen genutzt werden, können aber in diesen das Leben der Menschen mit der Parkinsonkrankheit deutlich verändern.

Literatur:

1. Deuschl G et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. Movement Disorders 2022; 37: 1360–74.

Weitere Information:

Mag. (FH) Michael Riebel
Boston Scientific
A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11
E-Mail: Michael.Riebel@bsci.com
www.bostonscientific.de/THS

		Advanced PD with resistant fluctuations	Early PD with early fluctuations	Early PD without fluctuations	PD with treatment refractory tremor	PD with predominant unilateral symptoms
Non-lesional	DBS of the subthalamic nucleus					
	DBS of the globus pallidum internum					
	L-dopa/Carbidopa intestinal gel infusion					
	Apomorphine infusion					
lesional	Radiofrequency pallidotomy					
	Radiofrequency thalamotomy					
	Radiofrequency lesioning of subthalamic nucleus					
	Radiosurgery (Vim, Gpi, STN)					
	MRg-focused ultrasound					

with incision ■ Offer to eligible patients (e.p.) ■ Consider offering to e.p. with strong limitations ■
 incisionless ■ Consider offering to e.p. ■ Do not offer ■ Not applicable or no studies ■
 parenteral ■ Clinical practice statements: not recommended ■ or with limitations ■ Details: see text

Abbildung 1: Empfehlungen für invasive Therapien, getestet in verschiedenen Patientengruppen mit Randomized Controlled Trials (Details hierfür finden sich im vollen Report [1]). Für eine vereinfachte Darstellung sind sie zusammen mit den abgekürzten Empfehlungen für die verschiedenen Interventionen aufgeführt. (DBS – Deep Brain Stimulation; Gpi – Pallidum Internum; L-Dopa – Levodopa; PD – Parkinson's Disease; STN – Subthalamic Nucleus; Vim – Ventralis Intermedius; MRg – Magnetic resonance imaging guided) (Reprint with permission of Wiley from [1])

Tiefe Hirnstimulation ist eine nachgewiesene effektive Therapie^{1,2} 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 kontrollieren³, 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

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

² Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 50ff. 2016. Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet.

³ 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.

Esogno® – das Next-Generation-Hypnotikum

Das Originalprodukt von Gerot Lannach ist eine Innovation für Insomnie-Patienten. Seit Oktober 2022 ist Esogno® in einer zusätzlichen 2 mg-Wirkstärke verfügbar [1]. In einer Netzwerk-Metaanalyse (Lancet 2022) erreichte Eszopiclon das beste Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil, auch in der Langzeitbehandlung* [2].



Esogno® (Eszopiclon) ist das S-Enantiomer des Wirkstoffs Zopiclon und gehört zur Klasse der Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika bzw. der Z-Substanzen [3]. 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 zur Behandlung von Durchschlafstörungen geeignet [3, 4]. 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 [5, 6].

Bestes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil, auch in der Langzeitbehandlung* [2]

Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse (Lancet 2022) vergleicht 30 Wirkstoffe zur Behandlung von Schlaflosigkeit und zeigt, dass Eszopiclon von allen in Österreich zugelassenen Hypnotika das beste Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil in der Kurz- und Langzeitbehandlung hat. Eszopiclon weist nicht nur eine signifikante Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung, sondern auch eine hohe Patientenakzeptanz auf* [2].

Vorteilhafte Alternative zu Benzodiazepinen

Eine Umstellungsstudie von Benzodiazepinen auf Eszopiclon zeigt, dass eine überlappende Umstellung zu einer signifikanten Verbesserung des Schweregrades der Schlaflosigkeit bei Patienten mit „Major Depression“ führte, die trotz einer mehr als zweiwöchigen Benzodiazepin-Behandlung an Schlaflosigkeit litten. Zusätzlich verbesserte sich die Symptomatik der Angststörung signifikant. Eszopiclon ist demnach eine vorteilhafte Alternative zu Benzodiazepinen in dieser Patientengruppe [7].

Wirksam in der niedrigsten Dosierung aller Z-Substanzen (1–3 mg) [8]

Die üblicherweise wirksame Dosis von Esogno® liegt bei 2 bis 3 mg. Für Patienten > 65 Jahren bzw. für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird eine maximale Dosis von 2 mg empfohlen [3]. Insbesondere für diese Patienten ist Esogno® seit Oktober 2022 auch in der 2 mg-Wirkstärke verfügbar [1].

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 [8].

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 [9].

Esogno® als Innovation für Insomnie-Patienten

Zusammenfassend ist Esogno® als Hypnotikum sowohl für Ein- als auch für Durchschlafstörungen gut geeignet und kann bei chronischen Schlafstörungen über einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten verordnet werden. Bei speziellen Patientengruppen, z. B. bei älteren Patienten oder bei Patienten mit komorbider Insomnie, ist Esogno® sehr gut untersucht [3, 10–13]. Was sturzbedingte Verletzungen angeht, könnte Eszopiclon bei der Insomnie-Behand-

lung von älteren Patienten eine sicherere Alternative darstellen [9].

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 [12, 13].

Literatur:

1. WVZ 10/2022.
2. De Crescenzo F, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022; 400: 170–84.
3. Fachinformation Esogno®, Stand 08/2021.
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (Hrsg.). Vergleichstabelle Benzodiazepinhypnotika und Benzodiazepinrezeptagonisten. Stand 19.02.2021. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1/>
5. Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst. Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebahrung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>
6. International Narcotics Control Board (Hrsg.). List of Psychotropic Substances under International Control. Verfügbar unter: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10458/Green_list_ENG_V18-02416.pdf (download am 03.05.2022)
7. Shigetura Y, et al. Assessment of suvorexant and eszopiclone as alternatives to benzodiazepines for treating insomnia in patients with major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2022; 45: 52–60.
8. Austria Codex Fachinformationen, Stand 10/2022.
9. Rösner S, et al. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010703.
10. 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)
11. Tom SE, et al. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep* 2016; 39: 1009–14.
12. Pollack M, et al. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 551–62.
13. 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 siehe Seite 205.

Weitere Information:

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

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

Esogno®

Eszopiclon

NEUE WIRKSTÄRKE:
Jetzt auch Esogno® 2 mg[#]

**Wirksam in der niedrigsten Dosierung
aller Z-Substanzen¹**

Signifikante Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung^{*,2}

- Keine psychotrope Substanz³
- Umstellung von Benzodiazepinen möglich⁴
- Hohe Patientenakzeptanz²

Wirkstärken und Packungsgrößen

1 mg

2 mg

3 mg

NEU[†]



Filmtabletten zu
10 und 30 Stück

**Bestes Wirksamkeits-
und Verträglichkeitsprofil,
auch in der Langzeitbehandlung^{*,2}**

GEROT  LANNACH

Quellen: * Ausdehnung des Behandlungszeitraums in bestimmten Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, auf maximal 6 Monate; [#] Esogno® 2 mg: Eintritt in das WVZ mit 10/2022; [†] Austria Codex Fachinformationen, Stand 10/2022; ² Netzwerk-Metaanalyse mit 154 doppelblinden RCTs, Ergebnisse: Eszopiclon und Lemborexant (in Österreich nicht zugelassen) wiesen das beste Profil in Bezug auf Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit auf, Eszopiclon könnte substanzspezifische Nebenwirkungen (z.B. Schwindel, Nausea) hervorrufen, De Crescenzo F, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022;400(10347):170-184. doi:10.1016/S0140-6736(22)00878-9; ³ Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst, Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebahrung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997; <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>, download am 03.11.2020; ⁴ Randomisierte Open-Label-Studie, überlappende Umstellung von Benzodiazepinen auf Eszopiclon oder Suvorexant (in Österreich nicht zugelassen) bei 18 Patienten mit Major Depression; Shigetsura Y, et al. Assessment of suvorexant and eszopiclone as alternatives to benzodiazepines for treating insomnia in patients with major depressive disorder. Clin Neuropharmacol 2022;45:52-60. doi: 10.1097/WNF.0000000000000499.

Cannabidiol-Fertigarzneimittel (Epidyolex®): Neue Behandlungsoption bei seltenen Epilepsieformen*)

Lennox-Gestaut-Syndrom (LGS), Dravet-Syndrom (DS) und Tuberöse Sklerose (TSC) sind seltene, schwer behandelbare Epilepsiesyndrome, die in der frühen Kindheit beginnen und einen personalisierten Therapieansatz erfordern. Das im klinischen Studienprogramm GWPCARE untersuchte Epidyolex® ist in der Lage, die Anfallsfrequenz sowohl von pädiatrischen als auch erwachsenen Patientinnen und Patienten mit LGS, DS und TSC signifikant zu senken – Ergebnisse, die sich im Praxisalltag bestätigen.

Das körpereigene Endocannabinoid-System reguliert über CB1- und CB2-Rezeptoren eine Reihe neurophysiologischer Prozesse wie die Neurogenese, Nozizeption, Stimmung, Motivation und Belohnung, aber auch Prozesse wie den Lipid- und Glukosestoffwechsel, Entzündungsprozesse und die Zellproliferation [1, 2]. Cannabinoide der Hanfpflanze wie Cannabidiol (CBD) und Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) interagieren mit diesem System. Während THC als partieller Agonist fungiert, bindet CBD primär nicht an CB1- und CB2-Rezeptoren, sondern moduliert diese allosterisch, was erklärt, wieso es im Unterschied zu THC nicht psychoaktiv ist. Für seine antikonvulsiven Eigenschaften sind ferner noch andere molekulare Targets von Bedeutung. Dazu gehören unter anderem der ENT-Transporter, der GPR55-Rezeptor, Serotonin-Rezeptoren, PPAR-Rezeptoren und der TRPM8-Kanal [1, 3, 4].

Klinische Daten bei DS

Im Rahmen der Studien GWPCARE-1 und -2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® bei Patientinnen und Patienten mit DS und hoher Anfallsfrequenz (10–15 Anfälle/28 Tage) zusätzlich zu einer bereits bestehenden antikonvulsiven Basistherapie untersucht [5, 6]. GWPCARE-1 schloss dafür Kinder und junge Erwachsene mit DS-bedingten arzneimittelresistenten Krampfanfällen ein, die randomisiert entweder Epidyolex® oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Anfallsfrequenz über einen 14-wöchigen Behandlungszeitraum. Dabei zeigte sich, dass Epidyolex® die monatliche Anfallshäufigkeit vs. Pla-

cebo hochsignifikant um 22,8 % senkte (95 % CI; -41,1 bis -5,4; $p = 0,01$). Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens 50 %iger Anfallsreduktion lag bei 43 % [5].

Auch in der ähnlich designten multizentrischen GWPCARE-2-Studie gelang es Epidyolex®, die monatliche Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo zu reduzieren (29,8 % in der Gruppe mit 10 mg/kg/KG Epidyolex® pro Tag, 25,7 % in der Gruppe mit 20 mg/kg/KG/Tag) und die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle um 48,7 % bzw. 45,7 % zu verringern [6]. Im Vergleich zu Placebo berichteten Betreuer*innen öfter von einem verbesserten Gesamtzustand gemäß „Caregiver Global Impression of Change“- (CGI-) Skala. Rezente Langzeitdaten über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 444 Tagen ergaben einen Trend hin zu einer Zunahme der Ansprechraten sowie der Anfallsreduktion [7].

Effektivität bei LGS und TSC

Die randomisierten Multicenterstudien GWPCARE-3 und -4 prüften den Einsatz von Epidyolex® bei Patientinnen und Patienten mit LGS [8, 9]. Zu Studienende zeigte sich die Add-on-Therapie mit Epidyolex® gegenüber Placebo überlegen: Es senkte die Sturzanfallshäufigkeit, definiert als ein Rückgang der Stürze um zumindest die Hälfte, deutlich besser (gesamte Kohorte 44 % vs. 24 %; $p = 0,0043$). Die Interimsanalyse der Extension-Study GWPCARE-5 untermauert die langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über einen mittleren Zeitraum von 263 Tagen [10].

GWPCARE-6 prüfte Epidyolex® bei 224 TSC-Patientinnen und Patienten vs. Placebo und demonstrierte nach 16 Wochen eine signifikant bessere Reduktion der TSC-assoziierten Anfallsfre-

quenz um 30,1 % (95 % CI; 13,9–43,3 %; $p < 0,001$) [11]. Bei rund 40 % konnte die Anfallshäufigkeit um 50 % und bei etwa 15–20 % sogar um 75 % gesenkt werden [12]. Dieser Effekt blieb in der Langzeit-Nachbeobachtung erhalten.

Fazit

Epidyolex® ist seit September 2019 das erste und bisher einzige CBD-Medikament für Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gestaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und Tuberöser Sklerose, das von der EMA offiziell als Zusatztherapie ab 2 Jahren zugelassen ist – bei LGS und DS in Verbindung mit Clobazam und bei TSC ohne Clobazam. In Österreich erfolgt die Verordnung aus der dunkelgelben Box. Epidyolex® wird im pädiatrischen Setting sehr gut angenommen und spielt auch bei Erwachsenen mit seltenen Epilepsieformen zunehmend eine wichtige Rolle.

Literatur:

- Hillard CJ. The endocannabinoid signaling system in the CNS: a primer. *Int Rev Neurobiol* 2015; 125: 1–47.
- Stasiulewicz A et al. A guide to targeting the endocannabinoid system in drug design. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2778.
- Cristino L et al. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 9–29.
- Morales P et al. Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017; 103: 103–31.
- Devinsky O et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011–20.
- Miller I et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613–21.
- Scheffer IE et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505–17.
- Devinsky O et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888–97.
- Thiele EA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–96.
- Thiele EA et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019; 60: 419–28.
- Thiele EA et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285–92.
- Thiele EA et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022; 63: 426–39.

Fachkurzinformation siehe Seite 195

Weitere Informationen:

Dr. Maria Heinrich
Tel. 0664 1372 759
E-mail: maria.heinrich@jazzpharma.com
GW Pharmaceuticals,
part of Jazz Pharmaceuticals
GW Pharma (International) B.V.,
Zweigniederlassung Österreich
A-1100 Wien, Gertrude-Fröhlich-
Sandner-Straße 2–4, Tower 9, Floor 7, 8, 9

*) Bericht: Mag. Christopher Waxenegger; Erstpublikation psychopraxis neuropraxis 2022; 25: 231.

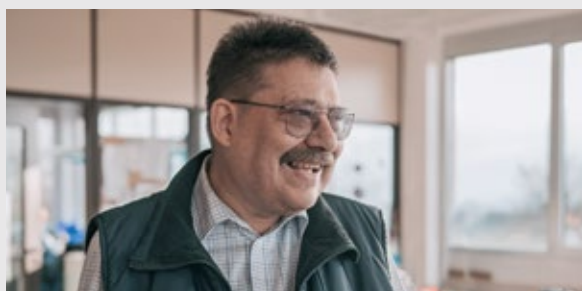
Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.¹

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

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

DAS LEBEN VON PATIENTEN VERBESSERN

- FLEXIBLE DOSIERUNG¹
- SIGNIFIKANT WENIGER ANFÄLLE¹
- GUTE VERTRÄGLICHKEIT¹



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

Epidyolex® ist seit 1.4.2021
in der dunkelgelben Box.



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at



¹ Epidyolex® Fachinformation. Stand 01/22
Datum der Erstellung: September 2022. AT-EPX-2200197

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 AI, 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 Informationen kontaktieren Sie bitte:** medinfo@gwpharm.com

 **Jazz Pharmaceuticals.**

Jazz Pharmaceuticals Austria GmbH, Gertrude-Fröhlich-Sandner-Straße 2-4, Turm 9/9, 1100 Wien; Kontakt für Österreich: Dr. Maria Heinrich, Tel.: + 43 664 1372 758, E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

Peripherer neuropathischer Schmerz: Expertenpaper empfiehlt wiederholte Anwendung des Capsaicin-Pflasters

Das Schmerzpflaster Qutenza® enthält einen Wirkstoff aus der Chilischote (Capsaicin 179 mg) in synthetischer Form, in hoher Dosierung und ist für die lokale Behandlung aller Arten peripherer neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen. Eine Post-Hoc-Auswertung der Daten von zwei multizentrischen klinischen Studien zeigte, dass bei Patienten, die auf die erste Applikation keine ausreichende Reduktion der Schmerzintensität erfahren haben, wiederholte Anwendungen den gewünschten Therapieerfolg bringen können. Eine Gruppe von Schmerzmedizinerinnen aus Österreich und Deutschland¹⁾ spricht daher eine Empfehlung für die wiederholte Anwendung von Qutenza® bei nicht adäquatem Ansprechen auf die erste Behandlung aus.

Neuropathische Schmerzen werden laut Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) durch eine Läsion oder Erkrankung des peripheren und/oder zentralen Nervensystems verursacht [1]. In der medikamentösen Versorgung stehen sowohl systemische als auch topische Therapien zur Verfügung, wobei Substanzen auch kombiniert werden können [2]. Der große Vorteil einer topischen Behandlung ist, dass kaum systemische Nebenwirkungen auftreten.

Qutenza® enthält den Wirkstoff aus der Chilischote (Capsaicin) in synthetischer Form sowie hoher Dosierung (179 mg) und ist für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wirksam und etabliert. Mit dem kutanen Pflaster kann bei vielen Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen eine klinisch relevante und lang anhaltende Schmerzlinderung erreicht werden, die mit einer deutlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität verbunden ist [3, 4]. Der therapeutische Effekt ist mit

jenem von oralen systemischen Medikamenten vergleichbar [2]. Gemäß Leitlinie sollte das Schmerzpflaster als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden [2]. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist jedoch auch der primäre Einsatz empfohlen [2, 5].

Wiederholen bitte!

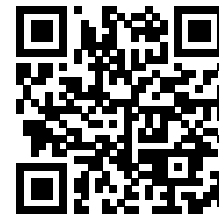
Ist der therapeutische Erfolg nach der ersten Applikation nicht ausreichend, so lautet die aktuelle Empfehlung einer Expertengruppe, die Anwendung zu wiederholen. Evidenz dazu liefert eine Post-Hoc-Analyse der Daten der PACE-3- und der STRIDE-Studie [4]: In die PACE-Studie waren Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PDPN) und in die STRIDE-Studie mit nicht diabetischen peripheren neuropathischen Schmerzindikationen wie neuropathischem Schmerz nach Herpes Zoster, HIV oder Operationen/Traumata eingeschlossen. Insgesamt waren mehr als 700 Patienten in diese beiden Studien involviert.

Das Ergebnis der Post-Hoc-Analyse: Mehr als ein Drittel der initialen Non-Responder werden bei wiederholter Anwendung von Capsaicin 179 mg-Pflaster Responder und erreichen eine mit primären Respondern vergleichbare

Verbesserung verschiedener Endpunkte. Nach 12 Monaten lag die Responderrate bei jenen, die initial nicht angesprochen hatten, etwa 10 % unter der Responder-rate der gesamten Studienpopulation.

Damit gibt es eine Rationale, bei initialen Non-Respondern weitere Applikationen durchzuführen, so das Fazit der Expertenrunde.

Download des Expertenpapers



Peripherer neuropathischer Schmerz.
Wiederholte Anwendung von Capsaicin
179 mg kutanes Pflaster

Literatur:

1. IASP Task Force on Taxonomy 2017; <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>
2. Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019; <https://dgn.org/leitlinien/II-030-114-diagnose-und-nicht-interventionelle-therapie-neuropathischer-schmerzen-2019>
3. Vinik AI et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. BMC Neurol 2016; 16: 251.
4. Galvez R et al. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Non-diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study. Clin J Pain 2017; 33: 921–31.
5. ÖSG. Chronische periphere neuropathische Schmerzen: Diagnose und Therapie in der Praxis. Schmerz Nachrichten 2020; 1.

Weitere Information:



Grünenthal Informations-Service für
medizinische Fachkräfte:
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie
informiert.

¹⁾ Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Freynhagen (DE), OÄ Dr. Gabriele Graggober (AT), OÄ Dr. Gabriele Grögl-Aringer (AT), Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff (AT), Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc (AT), Prim. PD Dr. Nenad Mitrovic (AT), Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator (AT), OÄ Dr. Waltraud Stromer (AT)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: Wirkstoff: 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. Sonstige Bestandteile: Pflaster: Matrix: Silikonklebstoffe, 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, Carborner 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumdetat (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.

QUTENZA®

LOKALE ANWENDUNG. LOKALE WIRKUNG.¹

Topische Therapie mit breiter
Zulassung bei allen peripheren
neuropathischen Schmerzätiologien

- Schneller Wirkeintritt^{2*} & langanhaltende Schmerzlinderung³
- Gute Verträglichkeit²
- Bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen ist der primäre Einsatz zu erwägen⁴
- Möglichkeit der Krankheitsmodifikation durch Nervenregeneration^{5,6}



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

**RESPONSIBLE
USAGE**
opioid-info.com



Janssen lanciert kostenlose Patienten-App „Express MS“

Multiple Sklerose (MS) gilt als die Krankheit mit tausend Gesichtern, da sie sich durch sehr unterschiedliche Symptome in unterschiedlicher Ausprägung zeigen kann. Somit ist sie nicht nur schwer zu behandeln, sondern auch zu verstehen – für Patienten und Angehörige. Die neue kostenlose App „Express MS“ von Janssen, die zum heutigen Welt-MS-Tag gelauncht wird, soll Menschen mit MS dabei helfen, die richtigen Worte zur Beschreibung ihrer unsichtbaren Symptome zu finden – mit der weltweit ersten Handytastatur mit Autovervollständigung speziell für MS-Patienten.

Wien, 30. Mai 2022 – MS gilt als häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit österreichweit rund 13.500 Betroffenen [1]. Die Erkrankung tritt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, wobei Frauen etwa dreimal so häufig betroffen sind wie Männer [1]. Die Symptome sind sehr vielseitig und können alle Gehirn- und Rückenmarksfunktionen betreffen: Häufig zeigen sich Einschränkungen der Motorik, also der Bewegungsfähigkeit und Koordination, aber auch des Tastsinns sowie der Funktion des Auges (z. B. Sehstörungen). Auch die so genannte „MS-Fatigue“, eine abnorme Ermüdbarkeit, bei der ein normaler Tagesablauf nur erschwert bewältigt werden kann, zählt zu den Symptomen [1].

Unsichtbare Symptome

Viele dieser Symptomatiken, zum Beispiel Schmerzen oder Schwächegefühl, sind unsichtbar und werden darum von Außenstehenden kaum wahrgenommen. Wenn MS-Betroffene versuchen zu beschreiben, wie sie sich fühlen, ist es oft schwierig, die richtigen Worte zu finden. „Selbst für Medizinerinnen und Mediziner wirft die Erkrankung MS trotz intensiver Forschung viele Fragen auf.

Für Betroffene ist noch schwieriger, die Erkrankung und alle Einschränkungen, die sie mit sich ziehen kann, zu erklären. Auch wenn die Symptome nicht sichtbar sind, tragen sie doch wesentlich zu einer verminderten Lebensqualität bei und können zum Verlust von Freundschaften, Isolation und Einsamkeit führen“, erklärt **Dr. Holger Bartz**, Medical Director von Janssen Austria. Darum ist es so wichtig, für MS-Patienten eine Möglichkeit zu schaffen, ihre Gefühle und Befindlichkeiten in Worte zu fassen – mit der Janssen Express MS-App.

„Zusammen sprechen wir MS“

Die App „Express MS“ ist im Zuge einer EMEA-weiten Initiative in enger Zusammenarbeit mit Patienten und deren Organisationen in der Region Europa, Mittlerer Osten und Afrika entstanden. „Die App beleuchtet die Auswirkungen der unsichtbaren MS-Symptome und befähigt Betroffene dazu, neue Worte für ihre Befindlichkeit zu finden. Sie soll das Selbstvertrauen stärken, tiefer gehende, umfassende Gespräche über die Belastung im Alltag zu führen – mit dem Ziel, mehr Verständnis und Unterstützung durch Freundinnen und Freunde, Familie und medizinisches Fachpersonal

zu erreichen“, betont **Mag. Christoph Slupetzky**, Patient Engagement and Advocacy Lead bei Janssen Austria.

Um das Bewusstsein für die Erkrankung und ihre Symptome maßgeblich voranzutreiben, hat Janssen nun die weltweit erste Handytastatur mit Autovervollständigung entwickelt. Die Autokorrektur liefert Vorschläge zum aktuellen Befinden – sowohl psychisch als auch physisch –, die ganz einfach auf dem Keyboard ausgewählt werden können. So können MS-Patienten angeben, sich zu fühlen, als „stünde mein Körper in Flammen“, als „wären alle Farben verschwunden“ oder zum Beispiel als „hätte mein Gehirn gerade Sendepause“.

Die App ist kostenlos zum Download für Apple unter <https://apps.apple.com/de/app/expressms/id1568312646> und Android unter <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.janssen.emea.de.de.expressms> verfügbar und in den Sprachen Deutsch und Englisch verwendbar.

Unterstützung abseits medikamentöser Therapien

Janssen setzt bereits seit rund 70 Jahren auf die Gesundheitsversorgung durch Forschung, Entwicklung und Aufklärung sowie die Zusammenarbeit mit Patienten- und medizinischen Fachorganisationen. Die Forschungsschwerpunkte schließen viele wichtige Gesundheitsbereiche wie MS, aber auch Krebserkrankungen und seltene Erkrankungen wie Lungenhochdruck mit ein.

„Unsere Innovationen sollen das individuelle Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten verbessern. Mit Hilfestellungen auch abseits medikamentöser Therapien – wie der neuen App – wollen wir Betroffene umfassend unterstützen und begleiten. Denn egal, gegen welche Erkrankung ein Mensch kämpft: Jede und jeder hat die bestmögliche Behandlung und Unterstützung verdient“, ergänzt **Ramez Mohsen-Fawzi**, Managing Director von Janssen Austria.

Über MS

Multiple Sklerose gilt bis heute als unheilbare Erkrankung, deren Auslöser bislang nicht umfassend geklärt werden konnte. Sie ist durch Entzündungen des zentralen Nervensystems gekennzeichnet und zählt zur Gruppe der Autoim-





PONVORY® — DIE SMARTE KOMBINATION AUS ÜBERLEGENER WIRKSAMKEIT[§] & STEUERBARKEIT^{2,3}



Hochwirksame Erstlinientherapie durch schnelle Reduktion der Lymphozyten.²⁻⁵



Flexibel auf unerwartete Situationen reagieren durch schnelles Wash-out und Lymphozytenreversibilität innerhalb einer Woche.^{2,*}



Langfristiger Einsatz mit Zulassung und Erstattung für RMS (RRMS & SPMS).^{1,3}

PONVORY® ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.² PONVORY® eignet sich für DMT-naïve Patient:innen als Erstlinientherapie und für Patient:innen, die bereits eine andere DMT erhalten haben.[#]

¹ Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand Februar 2022. ² Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021; 78(5):558-567. ³ Aktuelle PONVORY® (Ponesimod) Fachinformation (Stand Mai 2021). ⁴ Olsson T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:1198-1208. ⁵ Wiendl H, et al. Ther Adv Neurol Disord 2021, Vol. 14: 1-39 DOI: 10.1177/17562864211039648.

[§] PONVORY® vs Teriflunomid. * Nach Absetzen eines S1PR-Modulators wurde selten über schwere Exazerbationen der Erkrankung, einschließlich Rebound der Erkrankung, berichtet. Die Patient:innen sollten nach dem Absetzen von PONVORY® auf eine schwere Exazerbation oder das Wiederauftreten einer hohen Krankheitsaktivität hin beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.³ [#] 57% der Patienten, die in die zulassungsrelevante OPTIMUM-Studie (n = 1133) eingeschlossen wurden, hatten zuvor keine DMT gegen Multiple Sklerose erhalten.²

DMT = Disease-Modifying Therapy (krankheitsmodifizierende Therapie).

Fachkurzinformation siehe Seite 200

munerkrankungen. Ein einheitliches Krankheitsbild gibt es nicht, auch der Erkrankungsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. MS ist, je nach Verlauf, durch unregelmäßige bis häufige Schübe gekennzeichnet, die moderat bis hochaktiv sein können. Eine ursächliche Therapie ist derzeit leider nicht bekannt [2].

Aber es gibt Behandlungsmethoden. Ziel ist es, das Ausmaß der Entzündungsreaktionen und funktionellen Einschränkungen zu reduzieren sowie die Begleitsymptome zu verbessern. Durch

eine Reihe von Therapieformen ist es möglich, dass die Erkrankung gebremst und Beschwerden, die den Alltag beeinträchtigen, gelindert werden können [3].

Einen **Patientenratgeber** zu MS finden Sie unter: <https://www.janssenwithme.at/de-at/multiple-sklerosis/mehr-zu-ms#>

Literatur:

1. Österreichische Multiple Sklerose Gesellschaft (OEMSG): Multiple Sklerose unter <https://www.oemsg.at/multiple-sklerose/> (zuletzt aufgerufen am 24.05.2022)

2. Neurologen und Psychiater im Netz. Ursachen und Risikofaktoren einer Multiplen Sklerose unter <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/multiple-sklerose-ms/ursachen/> (zuletzt aufgerufen am 24.05.2022)

3. Österreichische Multiple Sklerose Gesellschaft (OEMSG): Therapieformen bei Multipler Sklerose unter <https://www.oemsg.at/multiple-sklerose/therapieformen/> (zuletzt aufgerufen am 24.05.2022)

Weitere Information:

Klara Mayer

Janssen-Cilag Pharma GmbH

A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206B

E-mail: kmayer@its.jnj.com

www.janssen.com/austria

AT_CP-320783

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 199

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 H₂O (E172). **Ponvory 4 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172). **Ponvory 5 mg Filmtabletten:** Eisen (II,III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 7 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 8 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172). **Ponvory 9 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 10 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 20 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Immunsupprimierter Zustand. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben. Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher. Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen. 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

Neue Migräneprophylaxe Vyepti® (Eptinezumab) ab 1. Jänner 2023 in der Grünen Box

Der neue, speziell für die Anwendung als Kurzinfusion entwickelte CGRP-Antikörper Vyepti® (Eptinezumab) überzeugt durch starke, schnelle und langanhaltende prophylaktische Wirkung und stellt eine weitere wichtige Option in der Therapie der Migräne dar: Studien (PROMISE 1 und PROMISE 2) zeigen, dass Vyepti® bei einer quartalsweisen Gabe die monatlichen Migränetage von Patienten mit episodischer und chronischer Migräne sowie Patienten mit Migräne und Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz (MOH) um mehr als 50 % reduzieren kann. Ab 1. Jänner 2023 ist Vyepti® in der Grünen Box.

Erste Infusion zur Migräneprophylaxe bald frei verschreibbar

Dank des zunehmenden Wissens über die Pathomechanismen der Migräne weiß man heute, dass das Neuropeptid „Calcitonin-Gen-Related-Peptide“, kurz „CGRP“, beim Entstehen von Migräne eine wichtige Rolle spielt. CGRP wird bei Migräneattacken von Nervenzellen freigesetzt und wirkt vasodilatatorisch sowie inflammatorisch. Bei Patienten mit chronischer Migräne ist der CGRP-Wert im Blut erhöht. Der Wirkstoff Eptinezumab verhindert die Aktivierung der CGRP-Rezeptoren und damit die nachgeschaltete Kaskade physiologischer Abläufe, die mit der Entstehung von Migräne verbunden sind. Eptinezumab hemmt somit α - und β -CGRP-vermittelte neurogene Entzündungen und Vasodilatation [1].

Mit dem neuen CGRP-Antikörper Vyepti® (Eptinezumab) wird ab 1. Jänner 2023 eine neue wirksame und gut verträgliche Therapieoption frei verschreibbar sein, von der besonders Patienten mit hochfrequenter Migräne profitieren können, sowie jene, die durch den zunehmenden Einsatz von Akutmedikation ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzes (MOH) haben oder schon an einem MOH leiden [1–6].

Migräneprophylaxe 1 × pro Quartal: stark und schnell wirksam dank Kurzinfusion

Vyepti® (Eptinezumab) ist der erste und einzige speziell zur Infusions-Gabe entwickelte CGRP-Antikörper. Die Vorteile der intravenösen Anwendung: sofortige Bioverfügbarkeit, sehr schneller Wirkeintritt sowie eine starke und langanhaltende prophylaktische Wirkung gegen Migräne.

Die Bioverfügbarkeit beträgt 100 %, die maximale Plasmakonzentration wird bereits am Ende der Kurzinfusion (ca. 30 Min) erreicht; dies ist auch Grundlage für den raschen Wirkeintritt [1, 7]. Die hohe Bindungsaffinität und die langsame Dissoziation von Vyepti® in Verbindung mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von 27 Tagen ermöglichen, dass die Infusion des CGRP-Antikörpers nur alle 12 Wochen, also quartalsweise, verabreicht werden muss [1, 7].

Gemäß Regeltext erfolgt die Ersteinstellung durch die Fachärztin / den Facharzt. Die Infusionen können auch durch die Ärztin / den Arzt für Allgemeinmedizin weiter verschrieben und verabreicht werden. Während und nach der 30-minütigen intravenösen Kurzinfusion ist kein spezielles Monitoring erforderlich [1].

Erstattung in Grüner Box ab 1. Jänner 2023

Vyepti® wird von den Kassen unter den gleichen Bedingungen erstattet, die bereits von den bestehenden CGRP-Antikörpern bekannt sind: Es müssen mindestens drei (erfolgreiche) medikamentöse Migräneprophylaxeversuche erfolgt sein, ausreichendes Ansprechen (d.h. Reduktion der Migränetage um zumindest 50 %) muss gegeben sein, der Patient muss ein Kopfschmerztagebuch führen und die Ersteinstellung und Diagnose müssen durch die Fachärztin bzw. den Facharzt erfolgen*.

Vorteile der neuen Therapie

In der PREVAIL-Studie [8] wurden mittels MIDAS-Fragebogen die Auswirkungen von migränebedingten Einschränkungen und der Einfluss von

Kopfschmerzen auf den Alltag der Patienten mit chronischer Migräne (CM) über 2 Jahre erhoben. Waren zu Beginn der Studie noch 9 von 10 Studienteilnehmern schwer beeinträchtigt, so waren es nach dem ersten Infusionsintervall von 12 Wochen nur noch 5 von 10, nach 2 Jahren sogar nur noch 4 von 10 Patienten.

- Starke Wirksamkeit und schneller Wirkeintritt: Die Zulassungsstudien PROMISE-1 und PROMISE-2 zeigten, dass Vyepti® bereits am Tag 1 nach der ersten Verabreichung wirksam war: Der Anteil der Patienten mit Migräne am ersten Tag nach der Infusion reduzierte sich gegenüber dem Ausgangswert ca. um die Hälfte [2, 3].
- Auch die RELIEF-Studie belegt den frühen Wirkeintritt [9]. Wird die Migräneprophylaxe mit Vyepti® während einer akuten Migräneattacke verabreicht, so zeigt sich, dass die Behandlung mit Eptinezumab – verglichen mit Placebo – zu einem schnelleren Rückgang der Kopfschmerzen und der Begleitsymptome führen kann [9].
- Lang anhaltende prophylaktische Wirkung: Die positive Prophylaxe-Wirkung von Vyepti® bestand über die gesamte Beobachtungsphase der Zulassungsstudien PROMISE-1 und PROMISE-2 (48 Wochen bei PROMISE-1 und 24 Wochen bei PROMISE-2) [10, 11]. Eine anhaltende Wirkung auf die Verbesserung von migränebedingten Beeinträchtigungen zeigte sich auch über einen Zeitraum von 2 Jahren [8].
- Überzeugend auch bei CM mit MOH: Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse der PROMISE-2-Studie konnte zeigen, dass Vyepti® auch bei jenen Patienten wirksam war [5], die bei Studienbeginn (Screeningvisite) an CM und einem MOH litten.
- Gut verträglich [1]: Vyepti® wird im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis und Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei diese meist während der Infusion auftraten und nicht schwerwiegend waren. Der CGRP-Antikörper zeigte eine gute Verträglichkeit an der Einstichstelle: Unerwünschte Ereignisse an der Infusionsstelle waren selten und vergleichbar mit denen nach Gabe von Placebo (< 2 %).

* Erstattungskodex

Fazit für die Praxis

Ab 1. Jänner 2023 wird Vyepti® in Österreich in der Grünen Box sein. Damit steht ein neuer monoklonaler CGRP-Antikörper als weitere wichtige wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

Literatur:

1. Aktuelle Fachinformation Vyepti®, Stand: Juni 2022.
2. Ashina M et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 40: 241–54.
3. Lipton RB et al. Efficacy and safety of Eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94: e1365–e1377.

4. Dodick et al. Eptinezumab demonstrated efficacy in sustained prevention of episodic and chronic migraine beginning on day 1 after dosing. *Headache* 2020; 60: 2220–31.
5. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021; 61: 125–36.
6. Marmura MJ et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache* 2021; 61: 1421–31.
7. Baker B et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect* 2020; 8: e00567.
8. Kudrow et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase-3 trial. *BMC Neurol* 2021; 21: 126.
9. Winner PK et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 2348–56.

ed during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 2348–56.

10. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain* 2020; 21: 120.

11. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, et al. Eptinezumab for the prevention of episodic migraine: sustained effect through 1 year of treatment in the PROMISE-1 study [published correction appears in *Clin Ther* 2021; 43: 791]. *Clin Ther* 2020; 42: 2254–65.e3.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH

A-1190 Wien, Leopold-Ungar-Platz 2

E-mail: austria@lundbeck.com

www.lundbeck.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Vyepti® / 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. ATC-Code: N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in *Pichia-pastoris*-Hefezellen produziert wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml. Sonstige Bestandteile: Sorbitol (E420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Vyepti wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **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. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. Örtl. Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

▼ 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.

Stand der Information:

Juni 2022

IND: Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest drei medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.

Die Migräneprophylaxe mit Eptinezumab ist nach drei Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Eptinezumab) fortzuführen.

Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Eptinezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle.

Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch Fachärztinnen / Fachärzte für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

Dabigatran (Pradaxa®) – die Prinzipien der NOAK-Therapie kurzgefasst

Bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) verringern die NOAK^{*)} signifikant das Risiko für Schlaganfall um 19 %, für die Gesamtmortalität um 10 %, zeigen allerdings ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko (25 %) [1]. Was ist also zu beachten, um die orale Antikoagulation bestmöglich und individualisiert auf den jeweiligen Patienten/Patientin anzupassen?

Um das Ziel der NOAK-Therapie, eine optimale Schlaganfallprävention bei geringstmöglichem Blutungsrisiko, zu erreichen, sind folgende Maßnahmen entscheidend:

- Korrekte Indikationsstellung auf Basis des jährlichen Schlaganfallrisikos, evaluiert mit dem CHA₂DS₂-Vasc-Score [2].
- Beurteilung des Blutungsrisikos beispielsweise anhand des HASBLED-Scores. ACHTUNG: Ein erhöhtes Blutungsrisiko ist kein zwingender Grund, Patienten eine Schlaganfallprophylaxe mit einer NOAK-Therapie vorzuenthalten. Das Blutungsrisiko muss immer gegen das Schlaganfallrisiko abgewogen werden und sollte regelmäßig reevaluiert werden [2].
- Patientenadaptierte Auswahl des NOAK: Es gibt gewisse Unterschiede zwischen den NOAK. Nur Dabigatran wurde auch in der niedrigeren Dosis (110 mg) in Studien gleichwertig geprüft und nur für Dabigatran steht mit Idarucizumab ein substanzspezifisches Antidot zur Verfügung, das die Wirkung rasch, vollständig und irreversibel antagonisiert [3, 4]. Im Hinblick auf die unterschiedlichen Risiken von gastrointestinalen Blutungen oder Blutungen im Allgemeinen sollte dies bei der Substanzwahl mit berücksichtigt werden.
- Korrekte Dosierung: Je nach NOAK kann bei höherem Alter, geringem Körpergewicht, eingeschränkter Nierenfunktion und Komedikation eine Dosisreduktion erforderlich sein. ACHTUNG: NOAK-Dosisreduktion nur bei entsprechender Indikation durchführen. Denn dies erhöht das Risiko für thromboembolische Er-

eignisse, **ohne** das Blutungsrisiko zu senken oder erhöht das Blutungsrisiko sogar [5, 6].

- Blutungsrisiko minimieren: Maßnahmen wie eine gute Blutdruckeinstellung, die Behandlung einer Anämie und einer Niereninsuffizienz, die Vermeidung von Komedikation, die das Blutungsrisiko erhöht, aber auch von exzessivem Alkoholkonsum und von riskanten Hobbys sowie eine Sturzprophylaxe verringern das Blutungsrisiko. ACHTUNG: Ein geringfügig erhöhtes Sturzrisiko wie z. B. bei Patienten mit Morbus Parkinson oder bei gebrechlichen Patienten ist kein Grund, eine Schlaganfallprophylaxe mit NOAK vorzuenthalten [2]. Der Netto-Nutzen einer NOAK-Therapie sinkt erst bei > 295 Stürzen pro Jahr [7].
- Motivation zu guter Compliance: Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die regelmäßige Einnahme des NOAK eine Grundvoraussetzung für die Schutzwirkung ist.
- Rasche Antagonisierbarkeit des NOAK bei schweren Blutungen und vor Akut-Operationen bzw. -Interventionen: Die Wirkung von Dabigatran kann mit Idarucizumab unkompliziert, rasch und anhaltend antagonisiert werden. Das ermöglicht im Falle eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei entsprechender Indikation die Applikation einer systemischen Lysetherapie, welche das klinische Outcome verbessert. Zudem ist bei Akut-Operationen bzw. -Interventionen eine nachhaltig normalisierte Gerinnung nach Antagonisierung von großem Vorteil [8, 9].
- Adäquates perioperatives Management: Entscheidend ist bei elektiven Eingriffen die korrekte Pausierung

der NOAK-Therapie. Die Dauer der Therapieunterbrechung richtet sich nach dem interventionsspezifischen Blutungsrisiko, dem thrombo-embolischen Risiko und der individuellen Risikosituation des Patienten/der Patientin (v.a. Nierenfunktion beachten!) [10, 11]. ACHTUNG: Kein Bridging mit niedermolekularem Heparin während der NOAK-Pause! Bei Akutoperationen mit hohem Blutungsrisiko sollte die Antagonisierung der NOAK-Wirkung überlegt werden [2].

Literatur:

1. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
2. 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
3. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
4. Fachinformation Praxbind. Stand 2020.
5. Lee KN et al. Effectiveness and safety of off-label dosing of non-vitamin K antagonist anticoagulant for atrial fibrillation in asian patients. *Sci Rep* 2020; 10: 1801.
6. Steinberg BA et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2597–604.
7. Man-Son-Hing M et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159: 677–85.
8. Kermer JP et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – Updated series of 120 cases. *Int J Stroke Assoc* 2020; 15: 609–18.
9. Oberladstätter D et al. Idarucizumab in major trauma patients: a single centre real life experience. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021; 47: 589–95.
10. Weltermann A et al. Dabigatran in patients with atrial fibrillation: perioperative and periinterventional management. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 340–7.
11. Weltermann A. Medizinische Leitlinie: Bridging Antikoagulation: Periinterventionelles und perioperatives Management einer antithrombotischen Dauertherapie. Gespag Elisabethinen, Tumorzentrum, Linz, 2016.

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

^{*)} Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien

Herausforderungen beim Management von Erwachsenen mit Lennox-Gastaut-Syndrom

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine meist in der Kindheit beginnende, besonders schwer behandelbare Form der Epilepsie. Die vielfach bis ins Erwachsenenalter persistierenden Anfälle erfordern allerdings auch im späteren Leben einen individuell abgestimmten Therapieplan. Mit Cannabidiol (Epidyolex®) ist ein neuer medikamentöser Ansatz verfügbar, der die Anfallsfrequenz von pädiatrischen und erwachsenen LGS-Patienten nachweislich reduziert.

LGS ist Teil der seltenen und komplexen Epilepsie-Syndrome mit einem Altersgipfel von drei bis fünf Jahren bei Erstmanifestation [1]. In der Literatur beschriebene Fallberichte zu Erstmanifestationen im Jugend- und frühen Erwachsenenalter sind selten, zeigen jedoch, dass bei atypischen Absencen mit generalisierter diffuser Slow-Spike-Wave- (SSW-) Aktivität im EEG, langsamer bzw. rückläufiger Entwicklung und tonischen Anfällen auch in der Adoleszenz an LGS gedacht werden muss [2]. „LGS ist das Chamäleon unter den Epilepsien. Die korrekte Diagnose ist schwierig, aber absolut essenziell, um eine syndromspezifische Therapie einzuleiten“, betont **Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka**, Christian-Doppler-Universitätsklinik Salzburg (Österreich). Die weiterführende Betreuung erfolgt optimalerweise in darauf spezialisierten Zentren.

■ LGS wird unterschätzt

In seinem Referat macht Prof. Trinka noch auf ein weiteres Problem aufmerksam: „LGS ist bei Erwachsenen nicht so selten, wie Sie vielleicht denken.“ In einer Untersuchung am Universitätsklinikum für Neurologie in Innsbruck wurden im Zeitraum von 1972 bis 2003 5.373 Patienten in einer Computer-gestützten Datenbank registriert [3]. 151 erfüllten die Kriterien der „International League Against Epilepsy“ (ILAE) für LGS, davon ein beträchtlicher Anteil (n = 52) mit einem Erkrankungsbeginn nach

dem 6. Lebensjahr [3]. Bei 80–90 % der Betroffenen bestehen die Anfälle im Erwachsenenalter weiter fort [4]. Hinzu kommt, dass diese Patienten auf eine oft lange, von Fehlschlägen geprägte Krankengeschichte zurückblicken. **Dr. Mar Carreño Martínez**, Barcelona, Spanien, zufolge ist es deshalb unumgänglich, die veränderten Therapieziele, Komorbiditäten und Bedürfnisse im höheren Alter zu berücksichtigen.

Viele dieser Patienten haben zudem keine angemessene genetische Evaluation erhalten. Da bei 25–30 % eine genetische Ursache vorliegt, sei bei der Erstvorstellung auch an diesen Aspekt zu denken [5]. Eine Testung ist speziell dann von Vorteil, wenn bis dato keine offensichtlichen strukturellen Gehirnormititäten festgestellt wurden.

■ „New Tool“ Cannabidiol

Medikamentöse Ansätze bei Erwachsenen mit LGS richten sich grundsätzlich nach denselben Prinzipien wie in der Kindheit [5]. Hierzu zählen neben der Erstlinientherapie Valproat die ebenfalls in randomisiert kontrollierten Studien geprüften Substanzen Lamotrigin, Topiramat, Felbamate, Clobazam und Rufinamid [5]. Mit Cannabidiol (CBD) ist nun ein weiteres Antiepileptikum zur Zusatztherapie von LGS-bedingten Krampfanfällen in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab zwei Jahren zugelassen [6].

Cannabidiol zeichnet sich durch einen multimodalen Wirkungsmechanismus aus, der es von anderen Medikamenten abgrenzt [7–9]. Laut **Priv.-Doz. Dr. Felix von Podewils**, MHBA, Universitätsklinikum Greifswald, Deutschland, inhibiert es präsynaptisch GPR55 und ENT1, was eine aktivitätsabhängige

retrograde Blockade der Transmitterfreisetzung durch Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Folge hat [7]. Zu seinen postsynaptischen Effekten gehören die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle sowie die Desensitivierung von TRPV1-Kanälen [7, 9].

■ Klinische Daten

Der Nachweis zur Sicherheit und Effektivität von CBD bei LGS wurde in den beiden multizentrischen Studien GWPCARE-3 und -4 erbracht [10, 11]. Die Add-on-Therapie mit CBD verringerte dabei die Sturzanfallshäufigkeit, definiert als ein Rückgang der Stürze um > 50 %, signifikant stärker als Placebo (gesamte Kohorte 44,2 % vs. 23,5 %; p = 0,0043) – Resultate, die in der Open-Label-Verlängerungsstudie GWPCARE-5 untermauert werden, wo CBD zu einem anhaltenden Rückgang der Sturz- und Anfallshäufigkeit über einen Zeitraum von bis zu 156 Wochen führt [12]. Über alle zwölfwöchigen Visitationen hinweg berichten 87 % oder mehr der Patienten und Betreuer über eine Verbesserung des Gesamtzustands auf der „Patient / Caregiver Global Impression of Change scale“.

Literatur:

1. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1001–19.
2. Kerr M et al. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 2011; 13 (Suppl 1): S15–26.
3. Bauer, Unterberger, Luef, Trinka. Unpublished Data, available upon request.
4. Bourgeois BF et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* 2014; 55 (Suppl 4): 4–9.
5. Samanta D. Management of Lennox-Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021; 114 (Pt A): 107612.
6. Fachinformation Epidyolex®. Aktueller Stand.
7. Gray RA et Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; 22 (S1): 10–5.
8. Morano A et al. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: current status and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 381–96.
9. Sait LG et al. Cannabidiol interactions with voltage-gated sodium channels. *eLife* 2020; 9: e58593.

Bericht: Mag. Christopher Waxenegger

Quelle: 14th International Epilepsy Colloquium; Symposium: Key Change: Challenges in the management of adults with Lennox-Gastaut syndrome – a focus on diagnosis and treatment with cannabidiol, 14. September 2022, Lausanne, Switzerland (on site & on demand).

10. Devinsky O et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888–97.

11. Thiele EA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase-3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–96.

12. Patel AD et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228–39.

Weitere Informationen:

Dr. Maria Heinrich

Tel. 0664 1372 759

E-mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 192 und zum Inserat auf Seite 193

Esogno 1 mg bzw. 2 mg bzw. 3 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 1 mg bzw. 2 mg bzw. 3 mg Eszopiclon. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenfilm:** Hypromellose, Talkum, Titaniumdioxid (E 171), Macrogol 3350; 1 mg und 3 mg: 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! Stand der Information:** 08/2021

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum **ATC Code:** N05AX12 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** **Pulver:** Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information** Oktober 2021



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

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

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



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

Fachkurzinformation siehe Seite 205

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

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