

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E

Grüne Box IND



**ENDLICH
WIEDER
DABEI!**

i.v.-Migräneprophylaxe mit VYEPTI®

- ▼ **STARK:** Reduziert signifikant die MMDs gegenüber Placebo ^{1,2}
- ▼ **SCHNELL:** Wirkt bereits an Tag 1 ¹⁻⁴
- ▼ **LANG WIRKSAM:** Anwendung 1x alle 12 Wochen ⁵



Migräneprophylaxe mit VYEPTI®

- ▼ **STARK:** Reduziert signifikant die MMDs gegenüber Placebo^{1,2}
- ▼ **SCHNELL:** Wirkt bereits an Tag 1¹⁻⁴
- ▼ **LANG WIRKSAM:** Anwendung 1x alle 12 Wochen⁵

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:** Nov. 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-0035_05/2023



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

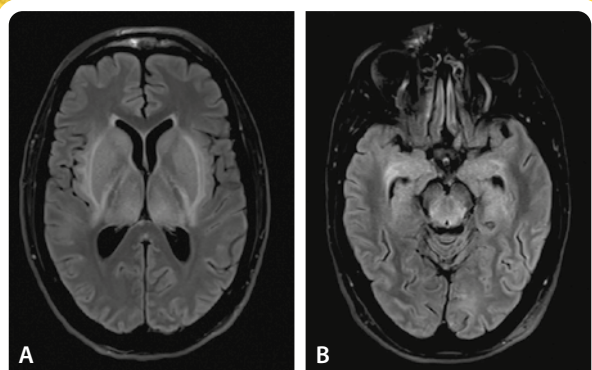


Abbildung 1: cMRT Aufnahme: T2 dark fluid axial; T2-Hyperintensität im Bereich der Basalganglien, Thalami und des Mittelhirns als Ausdruck des vasogenen Ödems

TRENDS & PERSPEKTIVEN IN DER PSYCHIATRIE

Pflanzliche Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie

S. Kasper

NEUROLOGIE

Intoxikation mit Ethylenglykol – „mind the gap“

L. Bernhofer, S. Blechinger, E. Fertl

RUBRIKEN

Letter to the editor

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Fallbericht

Pharma-News

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

Vydura® 75 mg

Rimegepant orales Lyophilisat

AKUT. PROPHYLAKTISCH. ORAL. PRAKTISCH.¹



LEBENSLUST STATT MIGRÄNEFRUST^{1,2}

- **AKUT SCHNELL WIRKSAM**
gegen die Migränesymptomatik^{1,*}
1 Schmelztablette bei Bedarf 1x pro Tag^{1,#}
- **PROPHYLAKTISCH NACHHALTIG WIRKSAM**
mit effektiver Reduktion der Migränetage^{1,*}
1 Schmelztablette jeden 2. Tag^{1,#}
- **ORALE SCHMELZTABLETTE**
Einnahme ohne Flüssigkeit¹
- **DUALE INDIKATION**
für die Akut- & Prophylaxetherapie zugelassen*

Die häufigste Nebenwirkung in der Akuttherapie und in der Migräneprophylaxe war Übelkeit (1,2 % bzw. 1,4 %). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Überempfindlichkeit, einschließlich Dyspnoe und starkem Ausschlag, traten bei weniger als 1 % der behandelten Patient*innen auf.¹

* Zugelassen für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen, sowie zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.¹ # max. Tagesdosis: 1 Schmelztablette Rimegepant 75 mg

1. Vydura® Fachinformation in der aktuell gültigen Version 2. Johnston KM et al. Adv Ther 2021 38:5209–5220

Fachkurzinformation siehe Seite 80

INHALT

Trends & Perspektiven in der Psychiatrie

- 79 Pflanzliche Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie**
S. Kasper

Neurologie

- 82 Intoxikation mit Ethylenglykol – „mind the gap“**
L. Bernhofer, S. Blechinger, E. Fertl

Rubriken

Letter to the editor

- 88 Hysterie – ein obsoleter Begriff auch bei der Leistungsbeurteilung im Rentenverfahren von Patienten mit chronischen Schmerzen? Eine Zusammenschau von 50 Sozialgerichtsgutachten**
M. Brinkers, P. Ulrich, A. Vogt, M. Kretzschmar, G. Pfau

- 90 News-Screen Psychiatrie**

- 92 News-Screen Neurologie**

Fallbericht

- 94 Erstlinientherapie mit Kesimpta® bei einer jungen Patientin mit hochaktiver Multipler Sklerose nach COVID-Impfung**
S. Salhofer-Polanyi

- 97 Pharma-News**

- 100 Impressum**

Titelbild: Abbildung 1 aus L. Bernhofer et al., Intoxikation mit Ethylenglykol – „mind the gap“, Seite 82

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



Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Neurorehabilitation e. V.
zusammen mit der OeGNR und der SGNR

14.–16. Dezember 2023

AUGSBURG

Erstaunliche Möglichkeiten

www.dgnr-tagung.de

Das Programm finden Sie
stets aktuell hier



ANMELDUNG JETZT MÖGLICH!

FRÜHBUCHERDEADLINE: 31.10.2023

© dhanu3182 | stock.adobe

Der schnelle Weg¹⁻³ bei Migräne



Schnell

Wirkeintritt nach
10–15 Min. möglich¹⁻³



Einfach

Direkt anwendbar,
auch unterwegs^{2,3}



Vorteilhaft

Auch bei migränebedingter
Übelkeit³⁻⁵



Nasal ↑



Zomig[®] Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Referenzen: 1 Gawel M et al. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine – results from phase 1 of the REALIZE Study. Headache. 2005;45(1):7–16. 2 Dodick D et al. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. CNS Drugs. 2005;19(2):125–136. 3 Fachinformation Zomig® Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray Stand 08/2020. 4 Diener H-C et al. Effectiveness and satisfaction with zolmitriptan 5 mg nasal spray for treatment of migraine in real-life practice: results of a postmarketing surveillance study. Clin Drug Investig. 2007;27(1):59–66. 5 Rapoport A et al. Nasal delivery of antimigraine drugs: clinical rationale and evidence base. Headache. 2006;46(4):192–201.

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 Migränepflichtschmerzen 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:** Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten. **ATC-Code:** NO2CC03. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal Ges.m.b.H., 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:** Juni 2023

Pflanzliche Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie

S. Kasper

Die Verwendung von Arzneipflanzen, die die Psyche und das Nervensystem beruhigen und ausgleichen, hat eine lange Tradition und ist heute aufgrund der vielfältigen psychischen Belastungen möglicherweise so aktuell wie nie zuvor, wie von Kasper vor kurzem zusammenfassend berichtet wurde [1]. Es gibt Hinweise, dass bereits die Neandertaler vor 50.000 Jahren Pflanzen zur Behandlung von Krankheiten verwendeten. In Indien, China, Mesopotamien und Ägypten wurden mehrere tausend Jahre alte Aufzeichnungen über die Anwendung von Heilpflanzen gefunden. In Europa begannen die Benediktiner etwa im 8. Jahrhundert n. Chr. Überlieferungen zur therapeutischen Anwendung von Pflanzen zu sammeln. Im Mittelalter hüteten vor allem Klöster wie die Abtei der Hildegard von Bingen (1098–1179) die Heilgeheimnisse der Kräuter und Pflanzen. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit pflanzlichen Zubereitungen als Therapeutika geht im Wesentlichen auf Hippokrates (ca. 460–370 v. Chr.) zurück. Den Grundstein für die moderne Phytotherapie legte Paracelsus (1493–1541), indem er Extraktionsverfahren einsetzte, um „der Pflanze die Seele zu entlocken“. Er beschrieb Johanniskraut als Kraut gegen „Geister und tolle Phantasien, die den Menschen in Verzweiflung bringen“.

Nach dem Prinzip der rationalen Phytotherapie wird jahrhundertealtes Erfahrungswissen in die moderne evidenzbasierte Medizin überführt. Traditionsreiche Empirie muss dabei durch klinische Studien bestätigt werden. Die rationale Phytotherapie integriert jahrhundertealtes Erfahrungswissen in die moderne evidenzbasierte Medizin und bedient sich dabei der gleichen wissenschaftlichen Methoden, die auch bei der Prüfung chemisch-synthetischer Wirkstoffe zur Anwendung kommen. Dies schließt die Verifizierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit mithilfe kontrollierter klinischer Studien ein. Dem hohen Stellenwert von evidenzbasierten Phytopharmaka zur Behandlung von psychischen Erkrankungen tragen die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und des Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Rechnung [2]. Präparate, die im Rahmen einer rationalen evidenzbasierten Phytotherapie infrage kommen, müssen daher folgenden Anforderungen genügen:

Anforderungen an Präparate für die evidenzbasierte Phytotherapie

- Definierter Extrakt in nachweislich gleichbleibender Qualität



em. o. Univ.-Prof. Dr. hc. mult.
Dr. med. Siegfried Kasper

- Klinische Wirksamkeit in randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studien belegt; evtl. zusätzlich Vorliegen von systematischen Reviews und Metaanalysen
- In der Europäischen Union als Arzneimittel zugelassen

Nicht zuletzt wegen der Bedenken von Patienten bezüglich möglicher Nebenwirkungen synthetischer Psychopharmaka besteht ein Interesse an pflanzlichen Präparaten als gut verträgliche Alternativen. Die vorliegenden Übersichtsarbeiten (siehe [1]) lassen

erkennen, dass für Angststörungen und Depressionen, neuropsychiatrische Symptome von Demenzerkrankungen und Stresssymptome qualitativ hochwertige Phytotherapeutika verfügbar sind, die – bei vergleichbarer Wirksamkeit – gegenüber synthetischen Präparaten eine teilweise bessere Verträglichkeit aufweisen und die sich daher als wichtige therapeutische Optionen anbieten. Das Lavendelöl Silexan® zur Behandlung von Angststörungen, Ginkgo biloba-Spezialextrakt EGb 761® bei neuropsychiatrischen Symptomen im Rahmen einer Demenz, methanolischer Hypericumextrakt wie WS® 5570 bei leichten bis mittelschweren Depressionen und mit klinischer Evidenz, d. h. ohne Vorliegen von placebokontrollierten Studien, Rhodiolaextrakt bei stressbedingten mentalen und körperlichen Beschwerden erfüllen diese Anforderungen und sind in EU-Ländern als Arzneimittel zugelassen.

Einschränkend ist anzumerken, dass nicht für alle interessierenden Patientengruppen Daten zur Verfügung stehen. So fehlt beispielsweise Evidenz zur Anwendung bei Schwangeren und Stillenden oder bei Kindern und Jugendlichen. Andererseits zeigt die Übersichtsarbeit von Kasper [1], dass Silexan®, WS® 5570 und EGb 761® auch bei Patienten über 60 Jahren wirksam und gut verträglich sind. Dies ist auch insofern von besonderem Interesse, als ältere Patienten häufig besonders empfindlich auf Nebenwirkungen reagieren können.

Moderne Phytopharmaka sind Naturprodukte, aber auch Arzneimittel, die im Rahmen der guten pharmazeutischen Herstellungspraxis nach streng standardisierten Prozessen unter engmaschiger Qualitätskontrolle und behördlicher Überwachung hergestellt und für eine spezifische therapeutische Anwendung optimiert werden. Zwar unterliegt ihr Ausgangsmaterial einer natürlichen Variabilität, jedoch lässt sich durch definierte Herstellungsprozesse das erforderliche Maß an Gleichförmigkeit erzielen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich unterschiedliche Extrakte in ihren Inhaltsstoffen zum

Teil ganz erheblich voneinander unterscheiden, so dass sie keineswegs untereinander austauschbar sind. Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus Studien sind daher nicht ohne weiteres auf anders hergestellte Extrakte übertragbar. Interessanterweise gibt es bei pflanzlichen Wirkstoffen im Gegensatz zu chemisch definierten keine „Phytogenerika“.

Von Bedeutung ist auch die Unterscheidung zwischen Phytopharmaka einerseits und Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) andererseits. Bedauerlicherweise wird im europäischen Markt bis heute eine einheitliche klare Abgrenzung zwischen den unterschiedlichen Produktkategorien von den Behörden nicht durchgesetzt, so dass NEM teilweise ebenfalls mit Heilaussagen beworben werden und vom Patienten von Phytopharmaka kaum zu unterscheiden sind. Eine gleichbleibende, standardisierte und regulatorisch überwachte Qualität kann jedoch nur bei Arzneimitteln sichergestellt werden, die zur evidenzbasierten Therapie von psychischen Erkrankungen in Frage kommen.

Bei psychiatrischen Störungen entspricht die Anwendung von Phytotherapeutika häufig der Patientenpräferenz für eine nebenwirkungsarme Behandlung und wirkt sich daher positiv für die Compliance aus. In ärztlicher Hand stellen diese Präparate daher einen wertvollen Baustein der Psychopharmakotherapie dar.

Literatur:

1. Kasper S. Evidenzbasis pflanzlicher Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie: Eine Übersicht. *Psychopharmakotherapie* 2023; 30: 11–20.
2. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge J, McIntyre RS, et al. Clinician Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders with Nutraceuticals and Phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 2022; 23: 424–55.

Korrespondenzadresse:

em. o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Hirnforschungszentrum
Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften
A-1090 Wien, Spitalgasse 4
E-mail: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Tulln
PD Dr. Lucie Bartova, Wien

Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Wien

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Binder, Wien

Univ.-Prof. Dr. Thomas Brücke, Wien

Assoc.-Prof. PD Dr. Christian Dorfer, Wien

Prim. PD Dr. Dr. Andreas Erfurth, Wien

Prim. PD Dr. Michael Feichtinger,

Bruck / Mur

Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Fertl, Wien

PD Dr. Gernot Fugger, St. Pölten

DDr. Anna Höflich, Tulln

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien

Prim. Dr. Adelheid Kastner, Linz

Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Wien

Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer, Wien

Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Wien

PD Dr. Lukas Pezawas, Wien

Dr. Christa Rados, Villach

PD Dr. Franz Riederer, Wien

Univ.-Prof. Dr. Karl Rössler, Wien

Prof. Dr. med. Dan Rujescu, Wien

Univ.-Doz. Dr. Manfred Schmidbauer, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Innsbruck

Assoc.-Prof. PD Dr. Dietmar Winkler, Wien

ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Zimprich, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält Rimegepanthemisulfat-Sesquihydrat entsprechend 75 mg Rimegepanth. Liste der sonstigen Bestandteile: Gelatine, Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Minz-Aroma, Sucralose. **Anwendungsgebiete:** VYDURA wird angewendet zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen und zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten. ATC-Code: N02CD06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Juni 2023. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 81

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

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 02/2021

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

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

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

Intoxikation mit Ethylenglykol – „mind the gap“

L. Bernhofer, S. Blechinger, E. Fertil

Kurzfassung: Die Vergiftung mit Ethylenglykol (EG) verursacht ein Koma, das mit spezifischer Therapie reversibel ist. Diagnostisch wegweisend sind – bei oft fehlender Anamnese – die Laborbefunde: eine erweiterte osmotische Lücke, gefolgt von schwerer metabolischer Azidose mit ausgeprägter Anionenlücke und stark erhöhtes Laktat. Bildgebend ist ein vasogenes Hirnödem in symmetrischer Verteilung in Basalganglien, Thalamus und Hirnstamm charakteristisch.

Differentialdiagnosen mit ähnlicher bildgebender und teilweise auch laborchemischer Präsentation sind Intoxikationen durch Methanol, Kohlenmonoxid oder Zyanid. Therapeutisch sind bei entsprechendem Vergiftungsverdacht umgehend eine Behandlung mit einem ADH-Antagonisten (Ethanol oder Fome-

pizol), ein Azidose-Ausgleich und ggf. Hämodialyse durchzuführen. Eine rasche Diagnose und Therapie sind entscheidend für die Prognose.

Schlüsselwörter: Ethylenglykol, Intoxikation, Koma unklarer Ursache, metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Abstract: Intoxication with ethylene glycol – mind the gap! Intoxication with ethylene glycol (EG) is a potentially reversible cause of coma with specific treatment. Important diagnostic clues include an elevated osmolar gap, severe metabolic acidosis with marked anion gap and elevated lactate, as information of ingestion of EG is usually lacking in

the acute setting. A characteristic imaging finding is a symmetrical vasogenic cerebral edema in the basal ganglia, thalami and brainstem.

Differential diagnoses with similar imaging and sometimes also laboratory findings are methanol, carbon monoxide and cyanide poisoning. Treatment with ADH antagonist (ethanol or fomepizole), compensation of acidosis and if indicated haemodialysis should be performed immediately in case of suspicion of an intoxication. Prompt diagnosis and treatment are crucial for the patient's prognosis. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2023; 24 (3): 82–6.**

Keywords: ethylene glycol intoxication, coma of uncertain cause, raised anion gap acidosis

Kasuistik

Ein 37-jähriger Patient wurde mit Bewusstseinsstrübung an die Notaufnahme der Klinik Landstraße in Wien gebracht. Bei Koma ohne Herdzeichen (GCS 4) erfolgte umgehend eine Intubation und Aufnahme an der Intensivstation. Im Akutlabor zeigte sich eine metabolische Azidose (pH 7,0) mit vergrößerter Anionen- und osmotischer Lücke mit einem Serum-Laktat von über 20 mmol/l, zudem wurde ein akutes Nierenversagen diagnostiziert. Im CCT fand sich zunächst keine Auffälligkeit. Aufgrund eines generalisierten epileptischen Anfalls im Rahmen des Aufwachversuches und in weiterer Folge bilateraler Mydriasis erfolgte eine akute cMRT. Hier zeigte sich nun ein symmetrisches Hirnödem im Bereich der Basalganglien, Mittelhirn und Tegmentum pontis, sowie eine kleine Diffusionsstörung periventriculär links (Abb. 1 und 2). Bereits aufgrund der Laborkonstellation erfolgte bei Verdacht auf Methanol- oder Ethylenglykolintoxikation die Gabe des Antidots Ethanol per i.v.-Bypass sowie Hämodilution und Azidose-Ausgleich. Außenanamnestisch waren schließlich zwei frühere Suizidversuche zu erheben, weiters konnte im Verlauf eine leere Frostschutzmittelflasche in der Wohnung des Patienten sichergestellt werden.

Nach 11 Tagen Intensivaufenthalt wurde der Patient wach und orientiert auf die Normalstation verlegt; die Nierenersatztherapie wurde im weiteren Verlauf bei gebesserter Nierenfunktion beendet. Die cMRT 14 Tage nach Aufnahme zeigte eine vollständige Rückbildung des vasogenen Ödems (Abb. 3). Klinisch neurologisch bestanden zunächst noch eine Dysarthrie, kognitive Verlangsamung, sowie ein ataktisch-breitbasiges Gangbild. Die anfallssupprimierende Medikation wurde bei anhaltender Anfallsfreiheit und unauffälligen EEG-Kontrollen ausgeschlichen.

Eingelangt am: 06.04.2023, angenommen am: 05.06.2023, Pre-Publishing Online am 10.07.2023

Aus der Neurologischen Abteilung, Klinik Landstraße Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Laura Bernhofer, Neurologische Abteilung, Klinik Landstraße, A-1030 Wien, Juchgasse 25, E-Mail: Laura.Bernhofer@gesundheitsverbund.at

Eigenanamnestisch konnte schließlich die Ingestion von Frostschutzmittel in suizidaler Absicht als Ursache der Intoxikation gesichert werden. Der Patient wurde nach insgesamt dreiwöchigem Aufenthalt mit ergänzender psychiatrischer und psychotherapeutischer Betreuung im Habitualzustand nach Hause entlassen.

Einleitung

Ethylenglykol ist ein farb- und geruchloser Alkohol mit süßlichem Geschmack, der als Frostschutzmittel, aber auch in Brems- und Hydraulikflüssigkeit sowie in manchen Haushaltsreinigern eingesetzt wird [1, 2]. Vergiftungen mit Ethylenglykol sind häufig Folge der Ingestion in suizidaler Absicht bzw. der Beimengung zu Ethanol aufgrund des süßlichen Geschmackes. Bei Kindern steht eine akzidentielle Einnahme als Vergiftungsursache im Vordergrund [1].

Die geschätzte minimale tödliche Dosis liegt etwa bei 1,4–1,5 ml/kg KG (ca. 100 ml Ethylenglykol für eine Person mit 70 kg KG), es wurden jedoch Todesfälle mit niedrigerer, aber auch ein Überleben mit höherer Dosis dokumentiert [3]. Ver-

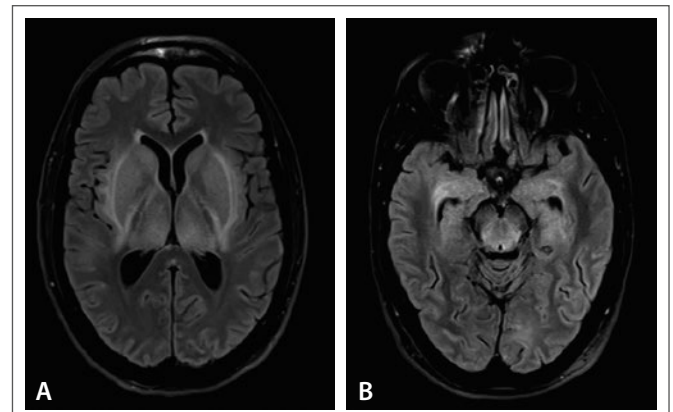


Abbildung 1: cMRT Aufnahme: T2 dark fluid axial; T2-Hyperintensität im Bereich der Basalganglien, Thalami und des Mittelhirns als Ausdruck des vasogenen Ödems

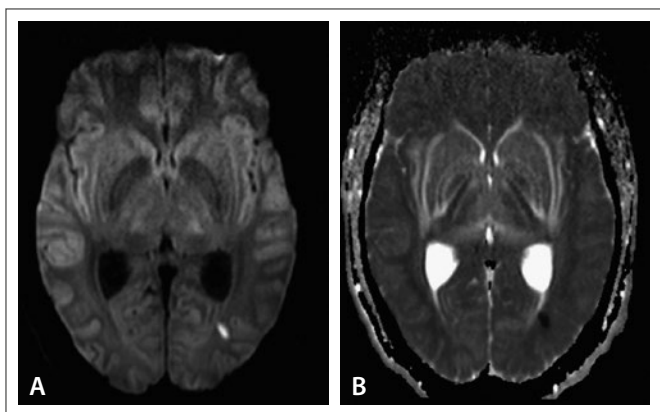


Abbildung 2: cMRT Aufnahme: DWI und ADC axial; periventriculäre Diffusionsstörung mit Signalabsenkung in der ADC-Karte

giftungen mit Ethylenglykol führen zeitabhängig zu Organschädigung v.a. des Gehirns und der Nieren. Eine rasche, korrekte Diagnose der Intoxikation und umgehende Einleitung der spezifischen Therapie führen zu einer signifikanten Reduktion von Morbidität und Mortalität [4, 5].

■ Pharmakologie und Toxizität

Ethylenglykol (EG) wird nach oraler Zufuhr rasch vollständig enteral resorbiert; die maximale Serumkonzentration wird nach 1–2 Stunden erreicht [4]. EG selbst führt zu einem rauschähnlichen Zustandsbild mit Verlangsamung und Sedierung. Erst die Akkumulation toxischer Metaboliten verursacht meist 4–12 Stunden nach Einnahme schwere Vergiftungssymptome und in der Folge Endorganschäden [1, 6].

Die Metabolisierung von EG erfolgt über die Leber, in erster Linie wird es über Alkoholdehydrogenase (ADH) und Aldehyddehydrogenase (ALDH) in Glykolaldehyd und weiter in Glykolsäure umgewandelt. Die anschließende Oxidation u.a. in Glyoxylsäure und Oxalat erfolgt langsam; eine Akkumulation von Glykolsäure ist die Folge (Abb. 4) [1].

Insbesondere Glykolsäure – wie die übrigen Metaboliten (u.a. Oxalat) eine starke organische Säure – ist hauptverantwortlich für die Entstehung der metabolischen Azidose mit hoher Anionenlücke. Glykolsäure hemmt darüber hinaus die zelluläre Atmung und führt somit zu einer anaeroben Stoffwechsellaage und folglich zur Produktion von Laktat. Zudem hat Glykolsäure zytotoxische Eigenschaften und bildet Sauerstoffradikale [2, 4]. Der Glykolsäurespiegel korreliert direkt mit der Schwere der klinischen Symptome [5].

Eine Akkumulation von Oxalat führt zum Ausfallen von Kalziumoxalatkristallen, welche sich in Gewebe, unter anderem den Nieren, Gehirn und Herzen ablagern und dort zu Organschädigungen führt. Dieser Prozess kann laborchemisch mit einer Hypokalziämie einhergehen. Eine Detektion der Kristalle im Harn ist 4–8 Stunden nach EG-Ingestion theoretisch möglich; der Nachweis der Kalziumoxalatkristalle ist jedoch weder sensitiv noch spezifisch für eine Ethylenglykolvergiftung [4, 7].

Ethylenglykol folgt einer Eliminationskinetik 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit von 3–9 Stunden bei normaler Nierenfunktion und ohne spezifische Therapie. Es wird zu ca. 80 %

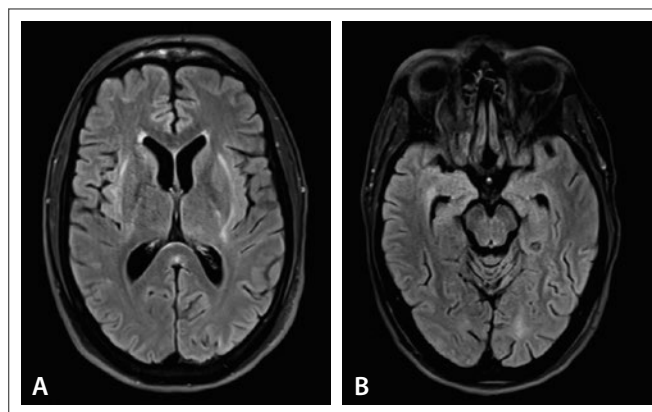


Abbildung 3: cMRT 14 Tage nach Aufnahme: T2 dark fluid axial; vollständige Rückbildung der T2-Hyperintensität

über den hepatischen Weg verstoffwechselt und zu etwa 20 % unverändert renal ausgeschieden [1].

■ Klinische Präsentation

Die klinische Symptomatik einer Ethylenglykolvergiftung ist heterogen, spiegelt die beschriebenen metabolischen Prozesse wider und wird traditionell in drei aufeinanderfolgende Phasen – eine neurologische, eine kardiopulmonale und eine renale – unterteilt. In der Praxis sind diese in der Dauer jedoch sehr variabel, überlappen einander zumeist und die Patienten werden naturgemäß zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes oft bewusstseinsgetrübt aufgefunden.

In den ersten Stunden nach Ingestion ähnelt das klinische Bild durch die direkte ZNS-Wirkung von EG einer Ethanolvergiftung mit Dysarthrie, Ataxie sowie Nausea mit Emesis. Erst später führt die Akkumulation von Kalziumoxalatkristallen in Gehirngefäßen und -parenchym zu Enzephalopathie, Hirn-ödem, epileptischen Anfällen bis hin zu Status epilepticus [1, 8].

Zusätzlich treten 6–36 Stunden nach Ingestion durch die Anhäufung toxischer Metaboliten in diversen Organen und folglich ausgeprägter metabolischer Azidose zunehmend kardiopulmonale Symptome in den Vordergrund [9]. Tachypnoe, u.a. zur respiratorischen Kompensation im Rahmen

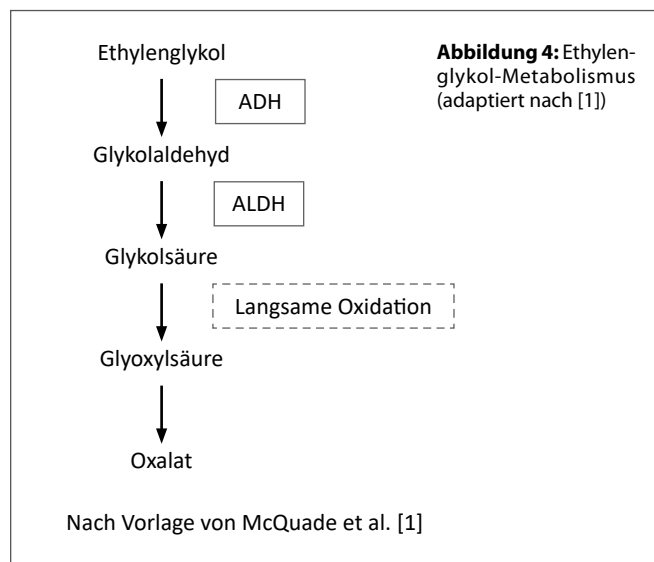


Tabelle 1: Berechnung der osmotischen Lücke (adaptiert nach [1, 4])

1. Messen der Osmolalität aus Serum:
Normwerte: OSMmeas 285–290 mosmol/l
2. Berechnung der Serumosmolalität: $OSM_{calc} \text{ (mosmol/l)} = 2 \times Na \text{ (mosmol/l)} + Urea \text{ (mg/dl)} / 2,8 + Glukose \text{ (mg/dl)} / 18$
3. Berechnung der Serumosmolalität, wenn Ethanol vorliegt:
 $OSM_{calc} \text{ (mosmol/l)} = 2 \times Na \text{ (mosmol/l)} + Urea \text{ (mg/dl)} / 2,8 + Glukose \text{ (mg/dl)} / 18 + Ethanol \text{ (mg/dl)} / 4,25$
4. Berechnung der osmotischen Lücke:
 $OSM_{meas} - OSM_{calc} = \pm 10 \text{ mosmol/l}$ (häufiger Referenzbereich)

einer Kussmaul-Atmung, Tachykardie, Hypertonie gefolgt von Hypotonie, Herzversagen, Lungenödem und Nierenversagen sind möglich. In dieser Phase ist die Letalität aufgrund von Multiorganversagen am höchsten [2, 10].

Das akute, progrediente Nierenversagen, u.a. durch Oxalatakkumulation verursacht, tritt meist nach 24–72 Stunden auf und kann mit Flankenschmerzen, Proteinurie, Hämaturie sowie Oligo-/Anurie einhergehen [1, 4].

Neben den beschriebenen neurologischen Symptomen sind auch bis zu 20 Tage nach Ingestion aufgetretene Hirnnervenausfälle (bilaterale Fazialisparese, seltener N. glossopharyngeus und N. vagus), aber auch Radikulopathien und Neuropathien beschrieben. Es finden sich auch Fallberichte zu einem akut aufgetretenen Parkinsonsyndrom nach Ethylenglykolintoxikation, welches auf dopaminerge Therapie ansprach [11–14].

Da es, wie erörtert, durch Akkumulation der toxischen Metaboliten zeitabhängig zu irreversiblen Schäden kommt, ist eine rasche Diagnose und Therapieeinleitung von zentraler Bedeutung.

■ Diagnostik, inkl. laborchemischer und bildgebender Veränderungen und ihre Differentialdiagnosen

Idealerweise führt eine detaillierte Anamnese rasch zur korrekten Diagnose. Besonders im Falle eines komatösen Zustandsbildes („Koma unklarer Genese“) mit einer Vielzahl an Differentialdiagnosen ist eine gründliche Außenanamnese entscheidend, um eine Intoxikation im Allgemeinen und eine Ethylenglykolvergiftung im Speziellen umgehend zu diagnostizieren. Zentrale Fragen sind dabei neben der eingenommenen Substanz (z. B. Frostschutzmittel) der genaue Zeitpunkt, die eingenommene Menge, sowie die Einnahme von weiteren potenziell toxischen Substanzen. Besonders relevant ist hier die zusätzliche Ingestion von Ethanol, da es dabei durch die höhere Affinität von Ethanol zu ADH zu einer verzögerten Verstoffwechselung und somit Toxizität von Ethylenglykol kommt [1].

Der Goldstandard zum direkten Nachweis von EG im Blut und somit Diagnosesicherung ist die Gaschromatographie, welche jedoch kaum rasch verfügbar ist. Aufgrund der Dringlichkeit einer kausalen Therapie ist diese daher für die Notfalldiagnostik in der klinischen Praxis ungeeignet [4]. Es gibt jedoch indirekte laborchemische Hinweise, die eine Vergiftung mit einem toxischen Alkohol oder Ethylenglykol im Speziellen nahelegen. Neben metabolischer Azidose, erhöhtem Serum-

laktat und akutem Nierenversagen sind dies die drei Lücken – osmotische Lücke, Anionenlücke und „Laktatlücke“ –, welche jedoch allesamt eine unterschiedliche zeitliche Dynamik im Verlauf der Ethylenglykolintoxikation zeigen [2, 4].

Osmotische Lücke

Unverstoffwechseltes EG ist eine osmotisch wirksame Substanz und führt nach Resorption zu einer Vergrößerung der osmotischen Lücke [15]. Diese beschreibt die Differenz zwischen gemessener und berechneter Osmolalität, welche je nach Formel aus Natrium, Glukose, Harnstoff und Ethanol errechnet wird (Tabelle 1) [4]. Die Grenzwerte sind uneinheitlich, liegen jedoch meist bei $\pm 10 \text{ mosmol/l}$. Die vergrößerte osmotische Lücke ist jedoch weder hoch spezifisch noch sensitiv für eine Ethylenglykolintoxikation. Die verminderte Sensitivität der osmotischen Lücke ergibt sich aus interindividuell sehr unterschiedlichen – naturgemäß stets unbekannten – Ausgangswerten vor Intoxikation [15]. Zum Beispiel würde eine osmotische Lücke von -5 mosmol/l vor Intoxikation durch einen Blut-Ethylenglykolspiegel von 50 mg/l , der mit einer schweren Vergiftung einhergehen kann, auf einen Wert von $+5 \text{ mosmol/l}$ steigen, aber noch im Normbereich liegen [1].

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Gründe für eine erweiterte osmotische Lücke. So wird sie durch Methanol und Ethanol sogar stärker beeinflusst und kann genauso bei Niereninsuffizienz, Sepsis oder Schock, durch eine Mannitol-Therapie, im Rahmen einer alkoholischen oder diabetischen Ketoazidose, einer Laktatazidose anderer Ursache oder auch Hyperglykämie vergrößert sein [1, 15].

Durch die Verstoffwechselung von Ethylenglykol in seine Metaboliten, die selbst kaum osmotisch wirksam sind, kommt es zu einer Abnahme bzw. Normalisierung der osmotischen Lücke [2]. Diese Metaboliten führen jedoch zu einer zunehmenden metabolischen Azidose mit Anionenlücke, sodass im Krankheitsverlauf u.U. eine inverse Beziehung von osmotischer Lücke und metabolischer Azidose mit Anionenlücke beobachtet werden kann [4].

Metabolische Azidose mit Anionenlücke

Etwa drei Stunden nach Ingestion von EG akkumulieren toxische Metaboliten und es entsteht eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke [1]. Im Falle einer gleichzeitigen Einnahme von Ethanol bewirkt die deutlich höhere Affinität von ADH zu Ethanol eine verzögerte Metabolisierung und somit auch eine verzögerte Entstehung der metabolischen Azidose mit Anionenlücke [16].

Die Anionenlücke ist die Differenz der im Blut gemessenen Kationen und Anionen: $Anionenlücke = (Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$ und somit ein rechnerisches Maß für das Vorliegen von nicht im Routinelabor gemessenen Anionen im Blut (Grenzwert $< 12 \text{ mmol/l}$) [5]. Ein Akronym für die wichtigsten Ursachen einer vergrößerten Anionenlücke bei metabolischer Azidose lautet: KUSMAUL (Ketone, Urämie, Salicylate, (A)Ethylenglykol, Urämie, Laktat). Bei unklarer metabolischer Azidose mit Anionenlücke ist daher eine weitere differentialdiagnostische Abklärung für die ätiologische Zuordnung nötig (u.a. Harnanalyse für Ketone, Blutzucker- und Nierenfunktionsmessung, Laktatbestimmung etc.). Da eine Ethylenglykolvergiftung

meist auch mit stark erhöhtem Serumlaktat einhergeht, kann auch dieses zur Anionenlücke beitragen.

„Laktatlücke“

Dieser hohe Laktatwert kann über drei Mechanismen zustande kommen. Zum einen kommt es durch die toxischen Metaboliten zur Hemmung der oxidativen Phosphorylierung und Entstehung von Laktat über den anaeroben Stoffwechsel [4]. Zum anderen können hämodynamische Störungen im Rahmen der Ethylenglykolvergiftung durch Gewebhypoxie zu einem Laktatanstieg beitragen [1].

Ein weiterer Grund für den häufig beobachtbaren stark erhöhten Laktatwert bei Ethylenglykolvergiftung ist aber die strukturelle Ähnlichkeit von toxischen Metaboliten des Ethylenglykols, vor allem Glykolsäure, mit Laktat [17]. Diese falsch hohen Laktatwerte werden vor allem von Point-of-Care-Geräten in Notaufnahmen gemessen und sind meist im Routinelabor nicht reproduzierbar. Diese „Laktatlücke“ kann ein hilfreicher Hinweis auf eine Ethylenglykolvergiftung sein [18] und sollte bei sehr hohen Laktat-Messwerten an Point-of-Care-Geräten zur Blutgasanalyse bedacht werden, um Diagnose und Therapie nicht zu verzögern.

Ein weiterer charakteristischer laborchemischer Befund als Folge der Intoxikation ist ein akutes Nierenversagen, wobei die massive Verlängerung der Halbwertszeit von EG selbst, aber auch von Glykolsäure bei eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten ist [10].

Bildgebung

Neben charakteristischen Laborveränderungen sind auch typische bildgebende Veränderungen im Rahmen einer Ethylenglykolintoxikation beobachtbar. Die CCT zeigt klassischerweise etwa 24–48 Stunden nach Einnahme ein diffuses Hirnödem sowie im Verlauf 2–3 Tage nach Einnahme hypodense Strukturveränderungen der Basalganglien, Thalamus, Mesenzephalon und Pons [19]. Im cMRT sind bilaterale symmetrische T2-Hyperintensitäten der Basalganglien, Thalamus, Amygdala, Hippokampus und/oder Hirnstamm beschrieben. Auch Blutungen im Putamen und Globus pallidus sowie Diffusionsstörungen können vorkommen.

Pathophysiologisch liegen diesen Veränderungen vermutlich die Ablagerung von Oxalatkristallen im Endothel der Gefäße und im Parenchym mit entzündlich zellulärer Infiltration und eine direkte zytotoxische Wirkung der Metaboliten zugrunde [8, 20]. Das Zeitintervall, in dem diese bildgebenden Veränderungen zu detektieren sind, scheint in den ersten drei Tagen nach Einnahme zu liegen [19]. Als mögliche Differentialdiagnosen ähnlicher radiologischer und teilweise auch laborchemischer Veränderungen sind Vergiftungen mit Kohlenmonoxid, Methanol oder Zyanid zu bedenken.

Zusammenfassend deutet das Vorhandensein einer osmotischen Lücke, einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke sowie eines stark erhöhten Laktatwertes bzw. einer Laktatlücke nur indirekt auf die Einnahme von Ethylenglykol hin. Die Außenanamnese ist somit entscheidend für die rasche Diagnosestellung. Darüber hinaus empfiehlt sich bei Verdacht auf eine Intoxikation auch die umgehende Kontaktaufnahme

mit der Vergiftungsinformationszentrale (Telefon rund um die Uhr in Österreich: 01/406 43 43).

■ Therapie

In Anbetracht der zeitabhängig potenziell irreversiblen Toxizität ist es bei oben genannter Laborkonstellation und klinischem Verdacht entscheidend, an eine mögliche EG-Intoxikation zu denken und im Zweifel eine Therapie zeitnah einzuleiten. Neben der allgemeinen Notfall- bzw. intensivmedizinischen Behandlung umfasst die spezifische Behandlung der Ethylenglykolvergiftung die i.v.-Gabe eines ADH-Antagonisten (Ethanol oder Fomepizol) zur Hemmung der weiteren Verstoffwechselung zu toxischen Metaboliten, den Ausgleich der Azidose und ggf. eine Hämodialyse zur Beschleunigung der Elimination des toxischen Alkohols und seiner Metaboliten [21]. Aufgrund der raschen gastrointestinalen Resorption von EG sind eine Magenspülung oder die Gabe von Aktivkohle zum Zeitpunkt der Erstbegutachtung meist nicht sinnvoll und daher nicht empfohlen [22].

Aktuell stehen mit Ethanol und Fomepizol zwei ADH-Antagonisten als Antidot zur Verfügung mit 20- bzw. 1000-fach höherer Affinität zur ADH als Ethylenglykol. Durch deren Einsatz wird die Halbwertszeit des toxischen Alkohols deutlich verlängert. Beide sind am effektivsten, wenn sie vor Verstoffwechselung des toxischen Alkohols verabreicht werden [21, 22]. Zur Ethanol-Dosierung ist eine Ethanol-Serumkonzentration von 100 mg/dl empfohlen, welche z. B. mittels Aufsättigung von 10 ml/kg einer 10 % Ethanol-Lösung i.v. über eine Stunde, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 ml/kg/h der 10 % Ethanol-Lösung erreicht werden kann. Die Bestimmung der Serum-Ethanolkonzentration und Dosisanpassung ist alle 1–2 Stunden empfohlen. Bei gleichzeitiger Hämodialyse kann die benötigte Erhaltungsdosis bis zu 50 % ansteigen. Diese kann auch durch chronischen Alkoholabusus aufgrund von Toleranzeffekten erhöht sein [21, 23]. Alternativ zur intravenösen Gabe wäre auch die enterale Applikation über eine Nasogastrolsonde möglich [23].

Fomepizol ist seit 2002 in Österreich als zweiter ADH-Antagonist zugelassen [24]. Fomepizol wird intravenös mit einer Aufsättigungsdosis von 15 mg/kg über 30–45 Minuten verabreicht, gefolgt von 10 mg/kg alle 12 Stunden mit Dosisanpassungen bei Hämodialyse und nach zwei Tagen [21]. Es wird empfohlen, die Therapie mit Ethanol und Fomepizol bis zur Normalisierung des Serum-pH-Wertes und einer Serumkonzentration von EG < 20 mg/dl (3,2 mmol/l) beizubehalten [23].

Aufgrund der im Vergleich zu Ethanol einfacheren Handhabung mit standardisierter Dosierung, geringerem Monitoring, weniger Nebenwirkungen, wie Sedierung, Leber- und Pankreas-Toxizität, empfehlen die Leitlinien der American Academy of Toxicology primär den Einsatz von Fomepizol [21]. In der klinischen Praxis wird jedoch wegen der leichteren Verfügbarkeit, meist größeren Erfahrungswerten, aber auch wegen der niedrigeren Kosten weiterhin Ethanol als ADH-Antagonist der Wahl eingesetzt [22].

Die Hämodialyse ist ebenso ein zentraler Eckpfeiler der Therapie der Ethylenglykolintoxikation. EG selbst, aber auch Gly-

Tabelle 2: Empfehlungen zur Einleitung einer Hämodialyse bei EG-Intoxikation (vereinfacht nach [10])

Antidot-Therapie	EG-Konzentration	Osmo-Gap
Fomepizol	> 50 mmol/l (310 mg/dl)	> 50 mosmol/l
Ethanol	> 20 mmol/l (124 mg/dl) (Kann-Empfehlung)	> 20 mosmol/l (Kann-Empfehlung)
	> 50 mmol/l (310 mg/dl) (Soll-Empfehlung)	> 50 mosmol/l (Soll-Empfehlung)
Keine	> 10 mmol/l (62 mg/dl)	> 10 mosmol/l

Klinische Indikation: Soll-Empfehlung bei Koma, epileptischen Anfällen oder akutem Nierenversagen (KDIGO 2 oder 3), Kann-Empfehlung bei Niereninsuffizienz (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

kolsäure und Oxalat sind dialysierbar, gleichzeitig ersetzt die Hämodialyse die verschlechterte Nierenfunktion und ermöglicht den Ausgleich einer metabolischen Azidose und Elektrolytstörung. Detaillierte Empfehlungen zur Anwendung der Nierenersatztherapie bei Ethylenglykolvergiftung wurden im Februar 2023 publiziert (siehe Tabelle 2) [10].

Zusammenfassend wird die intermittierende Hämodialyse gegenüber anderen Dialyseverfahren empfohlen und die Indikation wird in Abhängigkeit von Klinik, aber auch dem Ausmaß der osmotischen Lücke, falls verfügbar der Ethylenglykol- oder Glykolat-Konzentration im Serum, der metabolischen Azidose mit Anionenlücke und Nierenfunktionseinschränkung, sowie der begleitenden ADH-Antagonisten-Therapie gestellt [10]. Nach Einführung und zunehmender Erfahrung mit Fomepizol wurde zuletzt in einigen Studien gezeigt, dass bei ausgewählten Patienten (ohne Nachweis eines schweren Nierenversagens, normalem Säure-Basen Haushalt, ohne schwere neurologische Symptomatik) eine Monotherapie mit Fomepizol ohne Hämodialyse effektiv war [22, 25].

Die im Rahmen der Ethylenglykolvergiftung entstehende metabolische Azidose begünstigt das Eindringen der toxischen Metaboliten in das Gewebe der Endorgane. Die Behandlung mit Natriumbikarbonat führt zu einer Deprotonierung der toxischen Metaboliten und erschwert dadurch deren Eindringen

in das Organewebe. Eine Behandlung mit Natriumbikarbonat wird daher ab einem Serum-pH-Wert < 7,3 empfohlen, mit dem Zielwert > 7,35 [21]. Als weitere unterstützende Maßnahmen fördern Pyridoxin und Thiamin den Metabolismus von Glykolsäure zu weniger toxischen Substraten [26].

Relevanz für die Praxis

Eine Ethylenglykolvergiftung ist unbehandelt lebensbedrohlich. Da schwere zerebrale und andere Endorganschäden bei umgehender Durchführung der spezifischen Therapie reversibel sein können, ist eine rasche Diagnose entscheidend.

Bei Koma unklarer Genese und fehlender Anamnese sind laborchemisch die drei „Lücken“ – osmotische Lücke, schwere metabolische Azidose mit Anionenlücke und stark erhöhter Laktatwert/ „Laktatlücke“ – wegweisend. Bildgebend ist ein symmetrisches vasogenes Hirnödem in Basalganglien, Thalamus und Hirnstamm charakteristisch, auch Diffusionsrestriktionen und Blutungen sind möglich.

Bei entsprechendem Verdacht wird aufgrund der zeitabhängigen Toxizität ein umgehender Therapiebeginn empfohlen. Unsere Kasuistik zeigt, dass auch ein schwerstes Zustandsbild mit Koma, epileptischem Anfall, ausgedehntem Hirnödem und akutem Nierenversagen bei rechtzeitiger und adäquater Therapie vollständig reversibel ist.

Dr. med. univ. Laura Bernhofer



2018 Abschluss des Humanmedizinstudiums an der Medizinischen Universität Wien. Seit Mai 2020 Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie an der Klinik Landstraße Wien.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur:

- McQuade DJ, Dargatzis PI, Wood DM. Challenges in the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Ann Clin Biochem* 2014; 51: 167–78.
- Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin* 2012; 28: 661–711.
- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208–25.
- Gallagher N, Edwards FJ. Diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article. *Adv J Emerg Med* 2019; 3: e28.
- Porter WH. Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2012; 413: 365–77.
- Wollerssen H, Musshoff F, Madea B. Vermutliche Intoxikation mit Ethylenglykol – eine systematische Analyse? In: Pragst F, Aderjan R (Hrsg). Tagungsband XV. GTFCH-Symposium 2007; Bad Vilbel, 2008; 244–52.
- Hodgman M, Marraffa JM, Wojcik S, Grant W. Serum Calcium concentration in ethylene glycol poisoning. *J Med Toxicol* 2017; 13: 153–7.
- Corr P, Szólics M. Neuroimaging findings in acute ethylene glycol poisoning. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 442–4.
- Hess R, Bartels MJ, Pottenger LH. Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data. *Arch Toxicol* 2004; 78: 671–80.
- Ghannoum M et al. Extracorporeal treatment for ethylene glycol poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Crit Care* 2023; 27: 56.
- Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Philad)* 2010; 48: 967–73.
- Spillane L, Roberts JR, Meyer AE. Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 208–10.
- Palmer BF, Eigenbrodt EH, Henrich WL. Cranial nerve deficit: A clue to the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Am J Med* 1989; 87: 91–2.
- Reddy NJ, Lewis LD, Gardner TB, Osterling W, Eskey CJ, Nierenberg DW. Two cases of rapid onset Parkinson's syndrome following toxic ingestion of ethylene glycol and methanol. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 114–21.
- Kraut JA. Diagnosis of toxic alcohols: limitations of present methods. *Clin Toxicol (Philad)* 2015; 53: 589–95.
- McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. *Adv Emerg Nurs J* 2009; 31: 206–13.
- Morgan TJ, Clark C, Clague A. Artifactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Crit Care Med* 1999; 27: 2177–9.
- Brindley PG, Butler MS, Cembrowski G, Brindley DN. Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ* 2007; 176: 1097–9.
- Boukoba M, Baud FJ, Gourlain H, Champion S, Malissin I, Mégarbane B. Neuroimaging findings and follow-up in two cases of severe ethylene glycol intoxication with full recovery. *J Neurol Sci* 2015; 359: 343–6.
- Malhotra A et al. Ethylene glycol toxicity: MRI brain findings. *Clin Neuroradiol* 2017; 27: 109–13.
- McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 505–15.
- Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med* 2014; 72: 73–9.
- Silvilotti MLA, Traub SJ, Ganetsky M. Methanol and ethylene glycol poisoning: Management. *Uptodate* 2021; last updated: Jul 29, 2021, Uptodate Inc., Waltham, 2021 [angesehen 15.02.23].
- Österreichisches Arztnetzregister; Fomepizol [angesehen am 06.03.2023].
- Beaulieu J et al. Treating ethylene glycol poisoning with alcohol dehydrogenase inhibition, but without extracorporeal treatments: a systematic review. *Clin Toxicol* 2022; 60: 784–97.
- Kraut JA, Mullins ME. Toxic Alcohols. *N Engl J Med* 2018; 378: 270–80.

RE1
Neuer
Regeltext
ab
01.02.2023

Erstverordnung jetzt auch durch kardiologische
und neurologische Abteilungen


Praluent®
Alirocumab

MACHEN SIE PRALUENT® ZU IHRER WAHL

Der einzige PCSK9-Inhibitor
mit **monatlicher*** Dosierung in **einem Fertigpen**



NEU#

Praluent® 300 mg

JETZT ERSTATTET[§]

EINFACH, PRAKTISCH, EFFEKTIV^{1,2}



Zentren für die Erstverordnung
von PRALUENT®

Erstattungskriterien finden Sie auf
www.erstattungskodex.at



Formular zur Erstverordnung
von PRALUENT®

Siehe Praluent® FKI auf Seite 93

Praluent® Fachinformation, Stand 12/2022; ♥ Subkutane Injektion von 300 mg alle vier Wochen (monatlich).

§ Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand 01.02.2023, gilt für die 300 mg, 150 mg und 75 mg Fertigpens.

FKI = Fachkurzinformation; PCSK9 = Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9.

1. Frias JP et al. Clinical Therapeutics 2020;42(1):94-107.e5;

2. Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018;379(22):2097-107.

Sanofi-Aventis GmbH, Wienerbergstraße 11, Turm A, 29. OG, A-1100 Wien

sanofi

MAT-AT-2200818-2.0-02/2023

Hysterie – ein obsoleter Begriff auch bei der Leistungsbeurteilung im Rentenverfahren von Patienten mit chronischen Schmerzen? Eine Zusammenschau von 50 Sozialgerichtsgutachten

M. Brinkers¹, P. Ulrich², A. Vogt¹, M. Kretschmar¹, G. Pfau¹

Zu den häufigsten im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen verwendeten Diagnosen gehören die somatoformen Störungen (anhaltende somatoforme Schmerzstörung F45.40 und chronische Schmerzen mit somatischen und psychischen Faktoren F45.41). In manchen Veröffentlichungen ergeben sich für somatoforme Störungen Anteile von 86 % des Patientengutes [1]. Diese Zahlen sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass in Deutschland 3,5 % eine somatoforme Störung erhalten haben [2].

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie häufig F45.40 und F45.41 im Verlaufe von Rentengutachten vorkommen, wie häufig darauf eine verminderte/ aufgehobene Leistungsfähigkeit begründet wird und ob es alternative psychische Diagnosen gäbe.

Wir haben zu diesem Zwecke retrospektiv (aus den Jahren 2014 bis 2019) die Daten von 50 Sozialgerichtsgutachten ausgewertet. Der Erstautor ist selber Liaisonpsychiater und Schmerztherapeut in einer universitären Schmerzzambulanz. Daneben ist er als Gutachter für Sozialgerichte zur Leistungsbeurteilung im Rentenverfahren bei Patienten mit chronischen Schmerzen tätig.

Von 50 aufeinander folgenden Gutachten waren bei n = 29 Probanden im Vorfeld von niedergelassenen Ärzten (ohne

psychischen Befund) die psychischen Diagnosen F 45.40, F45.41 sowie bei 5 weiteren Probanden die Diagnose Somatisierungsstörung (F45.0/1 0 = 10 % der Probanden, in der Literatur 1,3 % [3]) gestellt worden. Die Diagnose erfolgte allein aufgrund von Schmerzen bei fehlender Schmerzmedikation. Dabei wurden 8 der 34 Probanden als leistungsunfähig bewertet mit der Begründung anhaltender Schmerzen.

In der eigenen Begutachtung der Schmerzzambulanz wurde bei zwölf der 50 Probanden eine fehlende Leistungsfähigkeit festgestellt. Bei fünf dieser Probanden (63 %) wurde dies festgestellt aufgrund eines dramatischen In-Szenesetzens der Beschwerden. Als Ursache dieses extrem auffälligen Verhaltens wurde vom Erstautor am häufigsten eine psychische Diagnose aus den Nachfolgediagnosen der Hysterie gestellt: Somatisierungsstörung F45.0/1, dissoziative Störung F44.6 und histrionische Persönlichkeit F60.4 [4]. Hilfreich war dabei auch, die für Hysterie typische Psychodynamik bei den Betroffenen beschreiben zu können [5]. Die Diagnosen F45.4 bzw. F45.41 wurden in der Schmerzzambulanz nicht gestellt.

Ein psychischer Befund ist durch nichts zu ersetzen. Diagnosen sollten daher nicht ohne psychischen Befund gestellt werden. Grenzwertig ist es, wenn die Diagnose F45.40 oder F45.41 allein deshalb gestellt wird, weil Patienten aufgrund fehlender Schmerztherapie weiter Schmerzen angeben. Inakzeptabel ist es, wenn diese Patienten wegen der Schmer-

zen (+ F-Diagnose) als leistungsunfähig beurteilt werden. Die Untersuchung zeigt, wie unkritisch und deswegen zu oft somatoforme Störungen diagnostiziert werden.

Dem Erstautor als Liaisonpsychiater kam die Aufgabe zu, erstmals im Rentenverfahren einen detaillierten psychischen Befund zu erheben. Hätte man dies schon im Vorfeld getan, wäre bei einigen Patienten ein psychopathologischer Befund aufgefallen, der mit den Nachfolgediagnosen der Hysterie [4] zu beschreiben ist.

Literatur:

1. Schütze A, Kaiser U, Ettrich U, Grosse K, Gossrau G, Schiller M, et al. [Evaluation of a multimodal pain therapy at the University Pain Centre Dresden]. *Schmerz* 2009; 23: 609–17.
2. Jacobi F, Hofer M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. [Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt* 2014; 85: 77–87.
3. Thomassen R, van Hemert AM, Huyse FJ, van der Mast RC, Hengeveld MW. Somatoform disorders in consultation-liaison psychiatry: a comparison with other mental disorders. *General Hospital Psychiatry* 2003; 25: 8–13.
4. Hoffmann SO, Hochapfel G. Neurotische Störungen und Psychosomatische Medizin. Schattauer Verlag, Stuttgart; 2004.
5. Mentzos S. Hysterie. Zur Psychodynamik unbewusster Inszenierungen. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen; 11. Auflage 2015.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Brinkers
Schmerzzambulanz 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

¹Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Magdeburg, Deutschland

²Landessozialgericht Sachsen-Anhalt, Halle, Deutschland

Cerebokan[®]

Antidementivum

Neue Lebensqualität
für Ihre Patienten



Empfehlung für Ginkgo biloba EGb 761[®]
S3-Leitlinie Demenzen 2016¹

Fachkurzinformation siehe Seite 93

Mit EGb761[®] dem Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern.

¹https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/038013_LL_Demenzen_2016.pdf



■ Sleep abnormalities in different clinical stages of psychosis: a systematic review and meta-analysis

Bagautdinova J et al. *JAMA Psychiatry* 2023; 80: 202–10

Abstract

Importance: Abnormal sleep is frequent in psychosis; however, sleep abnormalities in different stages (ie, clinical high risk for psychosis [CHR-P], early psychosis [EP], and chronic psychosis [CP]) have not been characterized.

Objective: To identify sleep abnormalities across psychosis stages.

Data sources: Web of Science and PubMed were searched between inception and June 15, 2022. Studies written in English were included.

Study selection: Sleep disturbance prevalence studies and case-control studies reporting sleep quality, sleep architecture, or sleep electroencephalography oscillations in CHR-P, EP, or CP.

Data extraction and synthesis: This systematic review and meta-analysis followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) reporting guideline. Stage-specific and pooled random-effects meta-analyses were conducted, along with the assessment of heterogeneity, study quality, and meta-regressions (clinical stage, sex, age, medication status, and psychotic symptoms).

Main outcomes and measures: Sleep disturbance prevalence, self-reported

sleep quality, sleep architecture (total sleep time, sleep latency, sleep efficiency, nonrapid eye movement, rapid eye movement stages, and number of arousals), and sleep electroencephalography oscillations (spindle density, amplitude, and duration, and slow wave density).

Results: Fifty-nine studies with up to 6710 patients (n = 5135 for prevalence) and 977 controls were included. Sleep disturbance prevalence in pooled cases was 50% (95% CI, 40–61%) and it was similar in each psychosis stage. Sleep quality was worse in pooled cases vs. controls (standardized mean difference [SMD], 1.00 [95% CI, 0.70–1.30]). Sleep architecture alterations included higher sleep onset latency (SMD [95% CI]: pooled cases, 0.96 [0.62–1.30]; EP, 0.72 [0.52–0.92]; CP, 1.36 [0.66–2.05]), higher wake after sleep onset (SMD [95% CI]: pooled cases, 0.5 [0.29–0.71]; EP, 0.62 [0.34–0.89]; CP, 0.51 [0.09–0.93]), higher number of arousals (SMD [95% CI]: pooled cases, 0.45 [0.07–0.83]; CP, 0.81 [0.30–1.32]), higher stage 1 sleep (SMD [95% CI]: pooled cases, 0.23 [0.06–0.40]; EP, 0.34 [0.15–0.53]), lower sleep efficiency (SMD [95% CI]: pooled

cases, -0.75 [-0.98 to -0.52]; EP, -0.90 [-1.20 to -0.60]; CP, -0.73 [-1.14 to -0.33]), and lower rapid eye movement density (SMD [95% CI]: pooled cases, 0.37 [0.14–0.60]; CP, 0.4 [0.19–0.77]). Spindle parameter deficits included density (SMD [95% CI]: pooled cases, -1.06 [-1.50 to -0.63]; EP, -0.80 [-1.22 to -0.39]; CP, -1.39 [-2.05 to -0.74]; amplitude: pooled cases, -1.08 [-1.33 to -0.82]; EP, -0.86 [-1.24 to -0.47]; CP, -1.25 [-1.58 to -0.91]; and duration: pooled cases, -1.2 [-1.69 to -0.73]; EP, -0.71 [-1.08 to -0.34]; CP, -1.74 [-2.10 to -1.38]). Individuals with CP had more frequent arousals vs CHR-P (z = 2.24, P = .02) and reduced spindle duration vs EP (z = -3.91, P < .001).

Conclusions and relevance: In this systematic review and meta-analysis, sleep disturbances were found to be prevalent throughout the course of psychosis, and different psychosis stages showed both shared and distinct abnormalities in sleep quality, architecture, and spindles. These findings suggest that sleep should become a core clinical target and research domain from at-risk to early and chronic stages of psychosis.

Schlafstörungen in verschiedenen klinischen Stadien der Psychose: Eine systematischer Review und Meta-Analyse

Abstract

Bedeutung: Abnormer Schlaf kommt bei Psychosen häufig vor; die Schlafanomalien in verschiedenen Stadien (d. h. klinisch hohes Psychoserisiko [CHR-P], frühe Psychose [EP] und chronische Psychose [CP]) wurden jedoch nicht charakterisiert.

Ziel: Identifizierung von Schlafstörungen in allen Psychosestadien.

Datenquellen: Web of Science und PubMed wurden zwischen Beginn und 15. Juni 2022 durchsucht. Auf Englisch verfasste Studien wurden einbezogen.

Studienauswahl: Studien zur Prävalenz von Schlafstörungen und Fallkontrollstudien, die über Schlafqualität, Schlafarchitektur oder Schlaf-Elektroenzephalographie-Oszillationen bei CHR-P, EP oder CP berichten.

Datenextraktion und -synthese: Dieser systematische Review und die Meta-Analyse folgte der Richtlinie „Preferred Reporting Items“ für Systematische Reviews und Meta-Analysen (PRISMA). Es wurden stadienspezifische und gepoolte Meta-Analysen mit zufälligen Effekten durchgeführt sowie die Heterogenität, Studienqualität und Metaregressionen (klinisches Stadium, Geschlecht, Alter, Medikamentenstatus und psychotische Symptome) bewertet.

Hauptergebnisse und Messgrößen: Prävalenz von Schlafstörungen, selbstberichtete Schlafqualität, Schlafarchitektur (Gesamtschlafzeit, Schlaflatenz, Schlaffeffizienz, langsame Augenbewegung, schnelle Augenbewegungsstadien und Anzahl der Arousals) und Schlaf-Elektroenzephalographie-Oszillationen (Spindeldichte, Amplitude und Dauer sowie langsame Wellendichte).

Ergebnisse: Neunundfünfzig Studien mit bis zu 6.710 Patienten ($n = 5.135$ für die Prävalenz) und 977 Kontrollen wurden eingeschlossen. Die Prävalenz von Schlafstörungen betrug in den gepoolten Fällen 50 % (95 %-KI: 40–61 %) und war in jedem Psychosestadium ähnlich. Die Schlafqualität war in den gepoolten Fällen schlechter als in den Kontrollen (standardisierte mittlere Differenz [SMD], 1,00 [95 %-KI: 0,70–1,30]). Zu den Veränderungen der Schlafarchitektur gehörten eine höhere Einschlafzeit (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle 0,96 [0,62–1,30]; EP 0,72 [0,52–0,92]; CP 1,36 [0,66–2,05]) und ein

höheres Wachsein nach dem Einschlafen (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle, 0,5 [0,29–0,71]; EP, 0,62 [0,34–0,89]; CP, 0,51 [0,09–0,93]), höhere Anzahl von Arousals (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle, 0,45 [0,07–0,83]; CP, 0,81 [0,30–1,32]), längerer Schlaf im Stadium 1 (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle, 0,23 [0,06–0,40]; EP, 0,34 [0,15–0,53]), geringere Schlaffeffizienz (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle, -0,75 [-0,98 bis -0,52]; EP, -0,90 [-1,20 bis -0,60]; CP, -0,73 [-1,14 bis -0,33]) und eine geringere Dichte von REM-Stadien (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle 0,37 [0,14–0,60]; CP 0,4 [0,19–0,77]).

Zu den Defiziten bei den Spindelparametern gehörten die Dichte (SMD [95 %-KI]: gepoolte Fälle -1,06 [-1,50 bis -0,63]; EP -0,80 [-1,22 bis -0,39]; CP -1,39 [-2,05 bis -0,74]; Amplitude: gepoolte Fälle: -1,08 [-1,33 bis -0,82]; EP: -0,86 [-1,24 bis -0,47]; CP: -1,25 [-1,58 bis -0,91] und Dauer: gepoolte Fälle: -1,2 [-1,69 bis -0,73]; EP, -0,71 [-1,08 bis -0,34]; CP, -1,74 [-2,10 bis -1,38]). Personen mit CP hatten häufigere Arousals im Vergleich zu CHR-P ($z = 2,24$, $P = 0,02$) und eine kürzere Spindeldauer im Vergleich zu EP ($z = -3,91$, $P < 0,001$).

Fazit für die Praxis

Psychose-Betroffene leiden häufig unter Schlafstörungen. Psychosen gehen in etwa 50 % der Fälle mit Schlafstörungen einher, und zwar mit verminderter Schlafqualität, erhöhter Einschlafzeit und gehäuftem Aufwachen nach dem Einschlafen. Die Meta-Analyse zeigt, dass Schlafstörungen bereits in den sehr frühen Stadien der Psychose-Erkrankung vorliegen, sogar in der „prädiagnostischen Phase“ (klinisch hohes Psychoserisiko [CHR-P]) bzw. in der frühen Psychose (EP: early psychosis). Auch bei chronischen Stadien der Psychose sind Schlafstörungen ein zentrales klinisches Thema. An Hand der Meta-Analyse konnten die Schlafstörungen in den drei „Psychosestadien“ (klinisch hohes Psychoserisiko [CHR-P], frühe Psychose [EP] und chronische Psychose [CP]) differenziert betrachtet werden.

Dabei erscheint es wichtig, den Begriff **Arousal** (ein Begriff aus der Psychologie und der Physiologie: allgemeiner Grad der Aktivierung des zentralen Nervensystems mit charakteristischen Merkmalen wie Aufmerksamkeit, Reaktionsbereitschaft etc.) und die subjektive Wachheit zu differenzieren. Durch das Aufwachen kann nur ein Teil der Arousals subjektiv erlebt und anamnestisch erhoben werden.

Ein sehr niedriges Arousal-Level hat man im Schlaf, ein sehr hohes bei Schmerzen, Ärger, Angst oder sexuellem Verlangen. Die höchste Leistungsfähigkeit wird bei mittlerem Arousal-Niveau (Eustress) erreicht (Yerkes-Dodson-Gesetz, 1908). Wird das Erregungsniveau „überspannt“ (Distress), kommt es zum Leistungsabfall in Wahrnehmung und Verhalten, dies wird als psychotisches Verhalten beschrieben.

Die Zunahme an Arousals bei chronischen Psychosen und der Abfall der Spindeldauer (Tiefschlaf für die Erholung wesentlich) passt gut zu dem Bild eines Missverhältnisses zwischen vermehrter Erregung und verminderter Erholung, was zur Abnutzung („Ose“) – Abnutzung der Psyche = Psychose – führt.

Schlussfolgerungen und Relevanz: In dieser systematischen Überprüfung und Metaanalyse wurde festgestellt, dass Schlafstörungen im Verlauf der Psychose weit verbreitet sind und verschiedene Psychosestadien sowohl gemeinsame als auch unterschiedliche Anomalien in der Schlafqualität, -architektur und -spindeln zeigten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Schlaf von Risikostadien bis hin zu frühen und chronischen Stadien der Psychose ein zentrales klinisches Ziel und Forschungsgebiet werden sollte.

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



■ Cognitive outcomes at age 3 years in children with fetal exposure to antiseizure medications (MONEAD study) in the USA: a prospective, observational cohort study

Meador K, et al. *Lancet Neurol* 2023; 22: 712–22

Abstract

Background: The neurodevelopmental effects of fetal exposure to most anti-seizure medications are unclear. We aimed to investigate the effects of fetal exposure to commonly used antiseizure medications on neuropsychological outcomes at age 3 years.

Methods: The Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) study is a prospective, observational, multicentre cohort study at 20 specialty epilepsy centres in the USA. We have investigated pregnancy outcomes in women (aged 14–45 years) with and without epilepsy who were enrolled during pregnancy (≤ 20 weeks' gestational age), and their children. The primary outcome for children at age 3 years was a blindly assessed Verbal Index score, which was calculated by averaging scores on the Naming Vocabulary and Verbal Comprehension subtests of Differential Ability Scales-II, Expressive Communication and Auditory Comprehension subscales of Preschool

Language Scale-5, and Peabody Picture Vocabulary Test-4. Children of women with and without epilepsy were compared, and the associations of medication exposures to outcomes in exposed children were assessed. The MONEAD study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT0730170, and is ongoing.

Findings: Between Dec 19, 2012, and Jan 13, 2016, 456 pregnant women (351 with epilepsy and 105 without epilepsy) were enrolled into the study. 345 children were born to women with epilepsy and 106 children were born to women without epilepsy. Verbal Index scores at age 3 years did not differ for children of women with epilepsy ($n = 284$; adjusted least-square mean 102.7, 95% CI 101.4 to 103.9) versus those without epilepsy ($n = 87$; 102.3, 99.8 to 104.7). Significant risk factors for reduced Verbal Index scores included maternal intelligence quotient, maternal education, post-birth anxiety, gestational age at enrolment, child's sex, and child's ethnicity. For Verbal Index scores, antiseizure

medication exposure effects were not seen for maximum third trimester blood concentrations ($n = 258$; adjusted parameter estimate -2.9 , 95% CI -6.7 to 1.0). However, in secondary analyses, exposure-dependent effects were present on multiple cognitive measures, which varied by medication.

Interpretation: We found no difference in neurodevelopmental outcomes between children with fetal exposure to newer antiseizure medications compared with unexposed children. However, some exposure-dependent antiseizure medication effects were seen in secondary analyses. The adverse effects of maternal post-birth anxiety emphasise the importance of screening mothers during pregnancy and postpartum and implementing interventions. Additional studies are needed to clarify the exposure-dependent effects.

Funding: National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and National Institute of Child Health and Development.

Kommentar und Fazit für die Praxis

In der „Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs“- (NEAD-) Studie wurde der kognitive Outcome von Kindern untersucht, die in der Schwangerschaft im Zeitraum 1999–2004 in den USA und in UK gegenüber häufig verschriebenen anfallssuppressiven Medikamenten exponiert worden waren. Dabei zeigten sich beeinträchtigte kognitive Funktionen bei Exposition gegenüber Valproinsäure im Vergleich zu einer Exposition gegenüber Carbamazepin, Lamotrigin und Phenytoin [1, 2]. Diese Studien führten zu entsprechenden FDA- und EMA-Warnungen für die Verwendung von Valproinsäure in der Schwangerschaft.

In den letzten 20 Jahren haben sich die häufig verwendeten anfallssuppressiven Medikamente allerdings wesentlich geändert, wobei die Risiken dieser Medikamente für die kognitive Entwicklung bei Gebrauch in der Schwangerschaft unklar sind, obwohl sie zu den am häufigsten während der Schwangerschaft verschriebenen Substanzen zählen.

In der vorliegenden „Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs“- (MONEAD-) Studie wurde deshalb der kognitive Outcome von Kindern im Alter

von 3 Jahren untersucht, die in der Schwangerschaft im Zeitraum 2012 bis 2016 in den USA gegenüber häufig verschriebenen anfallssuppressiven Medikamenten exponiert worden waren [3].

Die MONEAD-Studie war eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie, an der 20 Epilepsiezentren in den USA teilnahmen. Im Zeitraum von 19. Dezember 2012 bis 13. Jänner 2016 wurden 456 schwangere Frauen (351 mit Epilepsie, 105 ohne Epilepsie, Alter 14–45 Jahre, Einschluss vor der 20. Schwangerschaftswoche) und ihre Kinder in die Studie eingeschlossen. 345 Kinder wurden von Frauen mit Epilepsie, 106 Kinder von Frauen ohne Epilepsie geboren. 210 Frauen erhielten eine Monotherapie, am häufigsten Lamotrigin (90 [43 %]) und Levetiracetam (74 [35 %]). Andere Monotherapien bestanden aus Oxcarbazepin (14 [7 %]), Carbamazepin (12 [6 %]), Zonisamid (11 [5 %]), und Topiramate (3 [1 %]). Die häufigste Polytherapie bestand aus Lamotrigin und Levetiracetam (26 [41 %] von 63 Polytherapien).

Der primäre Zielparameter war der bei den Kindern im Alter von 3 Jahren geblindet erhobene sog. Verbal Index Score, der berechnet wurde aus dem Durchschnitt der folgenden Subtests zur Erfassung von expressiven und rezeptiven sprachlichen

Fähigkeiten: Naming Vocabulary und Verbal Comprehension Subtests der Differential Ability Scales-II, Expressive Communication und Auditory Comprehension Subscales des Preschool Language Scale-5 und Peabody Picture Vocabulary Test-4. Die Ergebnisse von Kindern von Frauen mit und ohne Epilepsie wurden verglichen. Zudem wurde auch der Einfluss des Expositionsmaßes gegenüber Anfallssuppressiva – gemessen mittels Dosis und Blutspiegel – untersucht.

Der primäre Zielparameter – der Verbal Index Score im Alter von 3 Jahren – unterschied sich bei Kindern von Frauen mit Epilepsie ($n = 284$; adjustiertes Mean Square Mittel 102,7, 95 % KI 101,4–103,9) nicht von Kindern von Frauen ohne Epilepsie ($n = 87$; 102,3, 99,8–104,7). Bei den Frauen mit Epilepsie zeigte sich zudem kein Einfluss, ob während der Schwangerschaft anfallssuppressive Medikamente eingenommen wurden oder nicht. Signifikante Risikofaktoren für reduzierte Verbal Index Scores waren die Intelligenz der Mutter, die Bildung der Mutter, Ängste nach der Geburt, Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie, Geschlecht des Kindes und Ethnie des Kindes. Das Expositionsmaß gegenüber Anfallssuppressiva – gemessen mittels maximalen Blutspiegeln im 3. Schwangerschaftstrimester – hatte keinen signifikanten Einfluss auf den primären Zielparameter – den Verbal Index Score ($n = 258$; adjustierter Parameterschätzer -2,9, 95 % KI 6,7–1,0). In der sekundären Analyse zeigten sich hingegen Effekte für einzelne kognitive Parameter, die für die verschiedenen Anfallssuppressiva variierten, aber für Levetiracetam am ausgeprägtesten waren. Für Lamotrigin (für diese Substanz wurde ein Einfluss der Dosis auf das teratogene Risiko berichtet) zeigte sich hingegen kein Effekt des Expositionsmaßes.

Die Autoren schlussfolgerten, dass Anfallssuppressiva letztlich teratogene Substanzen sind und dass die Dosierung bei einer individuellen Patientin so hoch wie notwendig und so niedrig wie möglich gehalten werden sollte.

Die Autoren wiesen auch auf den signifikanten Effekt von postpartaler Angst auf die kognitive Entwicklung von Kindern von Müttern mit und ohne Epilepsie hin und betonten wie wichtig es deshalb ist, postpartale Depressionen und Angststörungen zu erkennen und zu behandeln.

Literatur:

1. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–605.
2. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244–52.
3. Meador KJ, Cohen MJ, Loring DW et al. Cognitive outcomes at age 3 years in children with fetal exposure to antiseizure medications (MONEAD study) in the USA: a prospective, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2023; 22: 712–22.

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 87

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. **Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** Dezember 2022. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 89

Cerebogan® 80 mg – Filmtabletten. Inhaber der Zulassung: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Deutschland. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält als Wirkstoff: 80 mg Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (EGb 761®) (DEV = 35 - 67:1). Der Extrakt ist quantifiziert auf 17,6 – 21,6 mg Ginkgoflavonglykoside und 4,32 – 5,28 mg Terpenlaktone, davon 2,24 – 2,72 mg Ginkgolide A,B und C und 2,08 – 2,56 mg Bilobalid. Erstes Auszugsmittel Aceton 60% m/m. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Siliciumdioxid (hochdispers, wasserfrei), Cellulose (mikrokristalline), Maisstärke, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat (pflanzlichen Ursprungs), Hypromellose, Macrogol 1500, Dimeticon, alpha-octadecyl-omega-hydroxypoly(oxyethylen)-5, Sorbinsäure, Eisenoxid rot (E-172), Eisenoxid braun (E-172) Titandioxid (E-171), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Cerebogan® 80 mg - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Kopfschmerzen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden. Das individuelle Ansprechen auf die Medikation kann nicht vorausgesagt werden. **Hinweis:** Bevor die Behandlung mit Cerebogan® 80 mg - Filmtabletten begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitsbeschwerden nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach FONTAINE (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining. Vertigo. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels; Schwangerschaft. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidementiva, Ginkgo biloba. ATC-Code: N06DX02. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Haltbarkeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Erstlinientherapie mit Kesimpta® bei einer jungen Patientin mit hochaktiver Multipler Sklerose nach COVID-Impfung

S. Salhofer-Polanyi

Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Wien

■ Patientenbild

- Weiblich, 23 Jahre
- Studentin, ledig, bisher immer gesund

■ Fallvignette

Die junge Patientin erhielt Anfang August 2021 bei bester Gesundheit die erste Coronavirus-Disease- (COVID-) 19-Impfung. Etwa zwei Wochen nach der Impfung bemerkte sie an den Füßen ein mildes Taubheitsgefühl. Die Patientin fühlte sich aber nicht beeinträchtigt, verschwendete daher keinen Gedanken und holte sich Mitte August 2021 die zweite COVID-Teilimpfung.

In den Tagen darauf kam es zu einer deutlichen Zunahme dieser Gefühlsstörung, so dass die Patientin im niedergelassenen Bereich von einem Facharzt für Neurologie zur zerebralen Magnetresonanztomografie (cMRT) überwiesen wurde. Der cMRT-Befund vom 25.08.2021 war unauffällig. Ein ambulant Basislabor und eine Elektro-neurografie ergaben ebenfalls keinen wegweisenden Befund.

Bei fehlender klinischer Besserung und weiterem Aufsteigen der Gefühlsstörung stellte sich die junge Patientin schließlich in unserer neurologischen Akutambulanz vor. Im klinisch-neurologischen Status vom 31.08.2021 wurde eine Hypästhesie mit vermindertem Vibrationsempfinden beider unterer Extremitäten bis knapp oberhalb der Knie beidseits reichend beschrieben. Die Patientin wurde zur weiteren Abklärung und Behandlung stationär aufgenommen und erhielt noch am Aufnahmetag eine MRT.

Hier wurde eine kontrastmittelaufnehmende, 8 × 4 mm große Plaque im zervikalen Myelon auf Höhe des Dens axis beschrieben. Auf Höhe von Brustwirbelkörper (BWK) 6 kam eine zentral

betonte bis dorsal reichende Myelitis mit Kontrastmittel-Aufnahme zur Darstellung; fraglich war ein weiterer Herd auf Höhe BWK 10 beschrieben.

In der cMRT zeigten sich nunmehr einzelne, in erster Linie entzündliche Läsionen supra- und infratentoriell. Konkret zeigte eine Läsion periventrikulär links, eine im Temporalhorn rechts, wie auch welche im Pons und Pedunculus cerebelli eine Kontrastmittel-Aufnahme. Eine juxtakortikale Läsion in der linken Kleinhirnhemisphäre war nicht aktiv. Unregelmäßigkeiten der Gefäßwand konnten in der T1 MPR (multiplanare Reformation) nach Kontrastmittelgabe nicht erfasst werden.

Die Lumbalpunktion ergab ein entzündliches Liquorzellsyndrom mit 73 Zellen/ μ l, eine Schrankenstörung und den positiven Nachweis oligoklonaler Banden. Eine erweiterte Erregersuche blieb negativ (Breitband Biofire® Polymerase Chain Reaction [PCR], Borrelien, Lues, humanes Immundefizienz-Virus [HIV], Mykoplasmen, neurotrope Viren). Eine milde Erhöhung antinukleärer Antikörper (ANA) galt laut Abteilung für Rheumatologie als unspezifisch, es gab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer rheumatologischen Grunderkrankung.

Formal waren die McDonald-Kriterien einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) mit dem Nachweis sowohl der räumlichen als auch der zeitlichen Dissemination zwar erfüllt, differenzialdiagnostisch wurden jedoch andere demyelinisierende Erkrankungen als auch eine erregurbedingte Genese diskutiert.

Die Patientin erhielt polypragmatisch eine Therapie mit Ceftriaxon, Aciclovir und Hochdosis-Kortison. Überdies erfolgte aufgrund der zeitlichen Nähe zur COVID-Impfung eine Meldung als mögliche Impfnebenwirkung. Unter der

verordneten polypragmatischen Therapie kam es zu einer klinischen Besserung und die Patientin konnte am 14.09.2021 nach Hause entlassen werden. Eine engmaschige Kontrolle in der Entzündungsambulanz wurde für den 29.09.2021 terminisiert, auch um die bei Entlassung noch ausstehenden Laborbefunde zu besprechen und visuell evozierte Potentiale (VEP) zu ergänzen.

Die Befunde von Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein- (MOG-) und Aquaporin-4-Antikörpern waren letztlich negativ und die VEP-Untersuchung am 29.09.2021 unauffällig.

Klinisch berichtete die Patientin noch über milde Dysästhesien an den Fußsohlen beidseits. Eine kurzfristige klinische und radiologische Kontrolle in drei Monaten wurde vereinbart.

Allerdings kam die Patientin nur einen Tag nach dieser Routinekontrolle, also am 30.09.2021, erneut in die neurologische Akutambulanz wegen einer plötzlich aufgetretenen moderaten Visusminderung links mit Farbsinnstörung und Bulbusbewegungsschmerz (Expanded Disability Status Scale [EDSS] 2,5) (Abb. 1). Die Patientin wurde erneut stationär aufgenommen. Eine Kontrolle der VEP ergab nun eine hochgradige Leitungsverzögerung links.

In der cMRT konnte im Vergleich zu Anfang September 2021 keine sichere Dynamik festgestellt werden, eine Kontrastmittel-Aufnahme oder indirekte Entzündungszeichen am Nervus opticus links waren nicht sicher darstellbar.

Eine Wiederholung der erweiterten Labordiagnostik inklusive Kontrolle von MOG- und Aquaporin-4-Antikörpern blieb negativ. Klinisch kam es nach einer hochdosierten Kortisonstoßtherapie über fünf Tage zu einer kompletten Rückbildung der Sehstörung.

FÜR EIN BEWEGTES MORGEN!



Mehr Schubfreiheit... – ARR ↓ 71,7 %

Schubratenreduktion nach Switch auf Kesimpta®
Extensionsphase Alithios Studie^{1*}



Signifikant weniger akute Läsionen... ↓ 97 %
(Gd+ T1 Läsionen)^{1*}



Erhalt der Immunkompetenz

Gleichbleibende IgG Level für mittlerweile 4 Jahre²



ARR = annualized relapse rate, jährliche Schubratenreduktion, * Extensionsphase Alithios Studie - Umstellung von Teriflunomid auf Kesimpta; ** 97,2 %-ige Reduktion der Gd+ T1 Läsionen nach Umstellung von Teriflunomid auf Kesimpta. * nach Initialdosen (20 mg Injektion) in den Wochen 0, 1 und 2 durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung neurologischer Erkrankungen. Referenzen: 1. Kappos L, et al., Jahreskongress der EAN 2022, Wien, ePoster presentation EPR161. https://www.medcommshydrhosting.com/MSKnowledgecenter/eau/2022/Posters/EAN_2022_EPR161.pdf, aufgerufen am 16.2.23. 2. Hauser SL, et al., Jahreskongress AAN 2022, Seattle, ePoster presentation S14.004. https://www.medcommshydrhosting.com/MSKnowledgecenter/aan/2022/ofatumumab/posters/Long_term_Safety_of_Ofatumumab_Poster.pdf, aufgerufen am 16.2.23.

Zusammenfassend wurde die Diagnose einer vermutlich hochaktiv verlaufenden RRMS gestellt und es wurde zum alsbaldigen Beginn mit einer hochwirksamen MS-spezifischen Dauertherapie geraten. Die Patientin wünschte sich für die Zukunft anhaltende Gesundheit und Selbstständigkeit, kurzfristig war der Abschluss des Studiums ein ganz konkretes Ziel. Sie betonte, nicht ständig an die MS-Erkrankung erinnert werden zu wollen und dass sie daher nicht täglich an die Einnahme eines Medikaments denken wolle. Die Therapie sollte sich möglichst unauffällig in den Alltag integrieren. Als therapeutische Möglichkeiten wurden Natalizumab und eine B-Zell-depletierende Therapie besprochen. Von einer Natalizumab-Gabe musste jedoch bei hohem John-Cunningham-

Virus- (JCV-) Titer (Stratify 1,7) abgesehen werden. Nach sorgfältiger Evaluation bestanden keine Kontraindikation oder Bedenken bezüglich einer B-Zell-Depletion (HIV, Lues, Hepatitis negativ, Varizellen-Immunglobulin- [Ig-] G-Titer hoch, Ig quantitativ bland, keine Malignomanamnese, kein unmittelbarer Kinderwunsch). Da die eigenständige subkutane Gabe größtmögliche Unabhängigkeit versprach, entschied sich die Patientin für eine Dauertherapie mit Kesimpta®.

Die erste Verabreichung von Kesimpta® erfolgte unter Supervision am 10.11.2021 in unserer MS-Spezial-Ambulanz. Wir verabreichten vor der ersten Applikation eine Prämedikation mit 100 mg Prednisolon, 5 mg Levocetirizin, 1 g

Paracetamol und 40 mg Pantoprazol. Nach 1,5 Stunden Observanz konnte die Patientin beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Die Therapie mit Kesimpta® wird seither ohne Prämedikation sehr gut vertragen. Magnetresonanztomografisch war im Verlauf keine Dynamik fassbar, es traten weder Schübe noch eine Behinderungsprogression auf und in der letzten klinischen Kontrolle am 04.07.2023 in der Entzündungsambulanz gab die junge Frau Beschwerdefreiheit an. Der EDSS betrug 0 Punkte (Abb. 1).

Fazit

Bei einer jungen Patientin mit Schubsymptomatik nach einer COVID-19-Impfung und anschließend diagnostizierter hochaktiver RRMS traten unter Kesimpta® weder Schübe noch eine Behinderungsprogression auf und der EDSS ging vollständig zurück. Kesimpta® wird von der Patientin ohne Prämedikation gut vertragen.

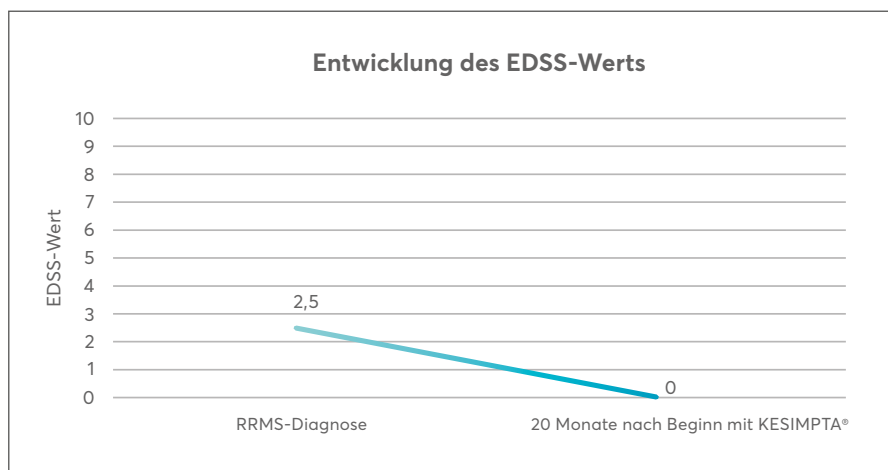


Abbildung 1: Entwicklung des EDSS-Wertes

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Sabine Salhofer-Polanyi
Neurologische Abteilung,
Klinik Hietzing
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-mail: sabine.salhofer-polanyi@gesundheitsverbund.at

AT2308219498

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 95

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark immungeschwächte Patienten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA52. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Ballsbridge, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.**

Version: 03/2021

Migräne-Prophylaxe: Starke, schnelle und lang anhaltende Wirksamkeit von CGRP-Antikörper Eptinezumab auf EAN-Kongress in Budapest bestätigt*)

Am Kongress der European Academy of Neurology (EAN, 1. bis 4. Juli 2023) in Budapest wurde im Rahmen eines Satellitensymposiums über die Wichtigkeit der Prophylaxe in der Migränetherapie und die Gruppe der modernen CGRP-Antikörper informiert und diskutiert. Denn die medikamentöse Prophylaxe von Migräne hat sich durch die Entwicklung monoklonaler Antikörper bedeutend verändert. Im Vergleich zu den oralen Substanzen, die in dieser Indikation zum Einsatz kommen, zeigen die neuen Wirkstoffe eine höhere Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit.

Migräne schränkt als komplexe neurologische Erkrankung die Lebensqualität der Betroffenen enorm ein. Für die Patienten sind nicht nur die Migräne-Attacken selbst qualvoll, auch die Angst vor dem Auftreten der nächsten Attacke beeinträchtigt das Leben massiv: Die Daten der Eurolight-Studie mit mehr als 6.000 Teilnehmer in neun Ländern zeigen, dass Migräne bei weitem nicht nur ein Problem der akuten Migräneanfälle ist, sondern dass mehr als ein Viertel der Patienten auch zwischen den Attacken nicht vollkommen symptomfrei ist bzw. von Angst vor der nächsten Attacke berichtet. Daher kommt der Migräne-Prophylaxe in doppelter Hinsicht große Bedeutung zu.

Die medikamentöse Prophylaxe von Migräne-Attacken hat sich dank der Entwicklung monoklonaler Antikörper, die die Wirkung des bei Migräne-Attacken von den Nervenzellen freigesetzten Neuropeptids CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) hemmen, bedeutend verändert. Im Vergleich zu den oralen Substanzen, die in dieser Indikation zum Einsatz kommen, zeigen die neuen Wirkstoffe eine höhere Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. So konnte das Ver-

hältnis zwischen der „Number Needed to Treat“ und der „Number Needed to Harm“ um mehr als eine Zehnerpotenz verbessert werden.

Der speziell für die Anwendung als Kurzinfusion entwickelte CGRP-Antikörper Vyepti® (Eptinezumab) muss nur 1× pro Quartal verabreicht werden, überzeugt durch starke, schnelle und lang anhaltende prophylaktische Wirkung und steht seit Jänner 2023 in Österreich in der Grünen Box zur Verfügung.

Der oft lange Weg bis zur richtigen Diagnose und Therapie

Prof. Dr. Dawn Buse vom Albert Einstein College of Medicine in New York betonte, dass der Weg zu einer korrekten Migräne-Diagnose und adäquaten Therapie in der Praxis oft ein langer sei. Ein Umstand, der sich als umso ungünstiger erweist, als dadurch ein progredienter Verlauf der Erkrankung gefördert wird: Migräne entwickelt sich jedes Jahr bei rund drei Prozent der Betroffenen von einer episodischen zu einer chronischen Erkrankung [1].

Kopfschmerzserkrankungen sind laut der Global Burden of Diseases-Studie bei den 15- bis 49-Jährigen die wichtigste Ursache für den Verlust von Lebensjahren in voller Gesundheit (disability-adjusted life years, DALYs). Bei jungen Frauen ist Migräne der Hauptverursacher für DALYs [2]. Wie schwer es für die Betroffenen aber ist, Verständnis für ihr Leiden zu finden, zeigt die Eurolight-Studie: Viele Migräne-Patienten thematisieren ihre Erkrankung nicht, da sie davon ausgehen, dass weder Arbeitgeber noch Familienangehörige verstehen und nachvollziehen können, worunter sie leiden [3].

Beträchtliche Auswirkungen auf den Alltag

PD Dr. Christoph Schankin vom Inselspital in Bern berichtete von Studien, die zeigen, dass 20 Prozent der befragten Frauen wegen ihrer Migräne Schwangerschaften vermeiden. Sie befürchten, dass sich ihre Migräne durch

die Schwangerschaft verschlechtern könnte, dass die Medikamente oder die Migräne selbst ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes nehmen könnten oder dass die Einschränkungen durch die Migräne die Schwangerschaft verkomplizieren könnten [4].

Angst und Depressionen korrelieren mit Zunahme der Frequenz der Migräne-Attacken

Die Eurolight-Studie zeigt ebenfalls, dass Migräne nicht allein ein Problem der akuten Attacken ist, sondern auch der interiktalen Zeit, also der Zeit dazwischen: Mehr als ein Viertel der Patienten ist auch während dieser Zeit nicht völlig symptomfrei bzw. hat Angst vor der nächsten Attacke. Mit zunehmender Frequenz der Migräne-Attacken nehmen naturgemäß auch die Einschränkungen kontinuierlich zu; die chronische Migräne stellt dann den Worst Case dieser Entwicklung dar. Auch Angst und Depression sind mit zunehmender Frequenz der Attacken assoziiert [5].

Bei chronischer Migräne häufiger Fehldiagnosen als bei episodischer Migräne

Buse et al. zeigten in der CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) Studie mit mehr als 10.000 Teilnehmern: Die wesentliche Hürde für eine wirksame Migräne-Therapie ist eine fehlende Diagnose. Das Fazit von CaMEO: Anstrengungen zur Verbesserung der Versorgung von Migräne-Patienten sollten auf vermehrte Arztbesuche und höhere Diagnoseraten fokussieren. Leitlinien-basierte Therapien sollten schneller zur Anwendung gelangen und Medikamenten-Übergebrauch vermieden werden. CaMEO zeigte auch, dass bei chronischer Migräne Fehldiagnosen häufiger sind als bei episodischer Migräne und dass nur bei rund einem Drittel der Betroffenen bereits beim ersten Versuch eine korrekte Diagnose gestellt wird [6].

Therapie auf drei Säulen

Ist die Diagnose einmal gestellt, so beruht die Therapie auf drei Säulen, so **Prof. Dr. Jan Versijpt** von der Universität Brüssel: 1.) der Edukation der Patienten, 2.) einer wirksamen Akuttherapie – hier stehen NSAR, Triptane, Ergotamin-Derivate und Gepante zur Verfügung – und 3.) bei höherer Attackenfrequenz einer medikamentösen

*) **Quelle:** „Migraine matters: Patient perspectives and expert insights“, Satellitensymposium von Lundbeck im Rahmen des Kongresses der European Academy of Neurology (EAN), Budapest, 02.07.23.

Prophylaxe, die unter Umständen mit nicht-medikamentösen Maßnahmen wie einer kognitiven Verhaltenstherapie kombiniert werden sollte [7].

Versijpt führte aus, dass die Akuttherapie erhebliche Auswirkungen auf die längerfristige Prognose hätte. So erwies sich das Risiko einer Progression der Migräne als invers korreliert mit der Qualität der akuten Schmerzbehandlung [8].

Prophylaxe ist wichtiger Bestandteil

Letztlich werde ein Teil der Migränpatienten jedoch eine präventive Therapie benötigen, betonte Versijpt. Allerdings gebe es erhebliche Probleme bei der Umsetzung: Nicht einmal jeder dritte Patient, der ein geeigneter Kandidat für eine medikamentöse Attacken-Prophylaxe wäre, erhält diese auch [9]. Orale Prävention mit Antidepressiva, Antiepileptika, Beta-Blockern etc. werde wegen schlechter Wirksamkeit und erheblicher Nebenwirkungen von der Mehrzahl der Anwender innerhalb der ersten Monate wieder abgesetzt [10].

Prophylaxe senkt Bedarf an Akutmedikation

Die CGRP-Antikörper haben die Therapielandschaft grundsätzlich verändert, denn im Gegensatz zu den konventionellen Therapien zeichnen sie sich durch eine relativ geringe „Number Needed to Treat“, bei gleichzeitig hoher „Number Needed to Harm“ aus.

Die Zahlen sprechen für sich: Beispielsweise sind mit Eptinezumab 100 mg die Chancen, eine 50 %ige Reduktion der Migräneattacken zu erreichen, 56,3-mal größer als das Risiko, eine Nebenwirkung zu erleiden. Für das Antiepileptikum Topiramate sind sie nur 3,2-mal so hoch [11].

Für die gesamte Klasse der CGRP-Antikörper konnte eine ausgezeichnete Wirksamkeit gezeigt werden. So zeigte sich beispielsweise bei Eptinezumab: Mit der vierteljährlichen Infusion von Eptinezumab 100 mg kann bei 16 Prozent sogar jener Patienten, die zuvor auf keine anderen präventiven Therapien angesprochen haben, eine Reduktion der Migränetage um 75 Prozent erreicht werden. Bei der Placebo-Gruppe waren es im Vergleich nur zwei Prozent [12].

... und bringt stabilen Behandlungserfolg

Eine aktuelle Auswertung der Verlängerungsstudie der Phase-III-Studie DELIVER zeigt: Dieser Behandlungserfolg ist über mehr als ein Jahr stabil.

Auch Patienten aus der Placebo-Gruppe, die auf Eptinezumab umgestellt wurden, erreichten innerhalb weniger Wochen ein ausgezeichnetes Ansprechen. Parallel dazu ging der Gebrauch an Akutmedikation zurück. Die Auswertung zeigte auch, dass Patienten, die vor Einschluss in DELIVER bereits zwei bis vier präventive Therapien versucht und darauf

nicht angesprochen hatten, nun eine anhaltende Besserung ihrer Migränesymptomatik erlebten [13].

Für die CGRP-Antikörper Erenumab und Eptinezumab konnte gezeigt werden, dass selbst bei Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz (MOH) häufig eine Besserung hin zu einer episodischen Migräne erreicht werden konnte. Bei Eptinezumab war dies bei 33,8 Prozent der Betroffenen der Fall [14].

MOH: keine Entgiftung vor Therapiebeginn mit CGRP-Antikörpern notwendig

Eine Detoxifikation ist im Setting der Umstellung auf eine moderne medikamentöse Attacken-Prophylaxe nicht mehr erforderlich, wie für die Antikörper Galcanezumab und Erenumab demonstriert wurde [15].

Analog zur Besserung der Migräne verbessern sich auch die PROs (Patient reported Outcomes): Nach 104 Wochen unter Therapie mit Eptinezumab gaben mehr als 80 Prozent der Patienten aus der Phase-III-Studie DELIVER an, dass sich ihr Zustand „stark“ oder „sehr stark“ verbessert habe [16].

Literatur:

- May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 455–64.
- Steiner TJ et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21: 137.
- Lampl C et al. Intercal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016; 17: 9.
- Torres-Ferrús M et al. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia* 2017; 37: 104–13.
- Ishii R et al. Effect of migraine on pregnancy planning: insights from the American Registry for Migraine Research. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2079–89.
- Buse DC et al. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache* 2021; 61: 628–41.
- Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 336–45.
- Lipton RB et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015; 84: 688–95.
- Lipton RB et al. Diagnosis, consultation, treatment, and impact of migraine in the US: Results of the OVERCOME (US) study. *Headache* 2022; 62: 122–40.
- Hepp Z et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 470–85.
- Drellia K et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia* 2021; 41: 851–64.

Über Vyepti®

- Kurzinfusion 30 Minuten einmal alle 12 Wochen
- Monoklonaler Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), der speziell für die intravenöse Anwendung entwickelt wurde, da dadurch eine höhere Bioverfügbarkeit und ein schnellerer Wirkeintritt erzielt werden können.
- Zugelassen zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [17].
- Vyepti® überzeugt mit einem starken und schnellen Wirkeintritt bereits ab Tag 1 nach der ersten Infusion, einer langen Wirksamkeit und einem guten Ansprechen auch bei schwer beeinträchtigten Patienten mit chronischer Migräne (CM) sowie jenen Patienten, die an Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz (MOH) leiden [17–21].
- Aufgrund seines Wirkprofils eignet sich Vyepti® z. B. für Patienten mit hochfrequenten Migräne-Attacken und zunehmendem Einsatz von Akutmedikation mit dem Risiko, einen MOH zu entwickeln [17–19].
- Seit Jänner 2023 in der Grünen Box IND.



Das Anwendungsvideo zur Infusion von Vyepti®:



72 €
pro Monat*
Apothekenverkaufspreis
für Ihre Patient:innen.
Brintellix® 10mg
28 Stk.

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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



1. Aktuelle Fachinformation Brintellix®
* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis
Fachkurzinformation siehe Seite 100

Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression

12. Ashina M et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 597–607.

13. Ashina M et al. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with prior preventive migraine treatment failures. *Eur J Neurol* 2023; 30 (suppl 1): 372. Presented at EAN 2023, Poster EPO-076.

14. 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.

15. Pensato U et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia* 2022; 42: 645–53.

16. Kudrow D 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.

17. Aktuelle Fachinformation Vyepti®. Stand: November 2022.

18. Ashina M et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 40: 241–54.

19. Lipton RB et al. Efficacy and safety of Eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94: e1365–77.

20. 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.

21. 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.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH

Spaces Square One

A-1190 Wien, Leopold-Ungar-Platz 2

E-mail: austria@lundbeck.com

www.lundbeck.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 99

Brintellix® 5 mg Filmtabletten. Brintellix® 10 mg Filmtabletten. Brintellix® 15 mg Filmtabletten. Brintellix® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottilavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** Juli 2023

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

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

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

Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Peripherer neuropathischer Schmerz in der Praxis^{*)}

Die Ursachen peripherer neuropathischer Schmerzen sind vielfältig. Zur Diagnose sind eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung unerlässlich. Diese bildet wiederum die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung entsprechend der aktuellen Leitlinien. Um systemisch wirkende Medikamente einzusparen oder sogar ganz darauf zu verzichten, sollten lokale Therapieoptionen – wann immer möglich – in die Behandlung integriert werden [6].

Polyneuropathien (PNP) sind ein weitverbreitetes Krankheitsbild. „Das heißt nicht, dass jede PNP auch symptomatisch ist. Sie ist jedoch präsent und klinisch relevant, da sie häufig neuropathische Schmerzen verursacht“, sagt **Dr. Corinne Horlings**, PhD, Fachärztin für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck. Ursächlich ist eine Dysfunktion des schmerzmodulierenden somatosensorischen Systems [1]. Nervenläsionen bei PNP sprechen deshalb auf übliche Standardanalgetika wie Paracetamol und NSAR nicht an [2]. Es ist daher wichtig, neuropathische Schmerzen frühzeitig als solche zu erkennen und die richtige Therapie einzuleiten, bevor die Beschwerden chronifizieren.

Diagnostisches Vorgehen aus Sicht der Neurologie

Die Diagnose beruht auf der Anamnese und Beschwerdeschilderung sowie dem klinischen Befund [3]. Die Krankheitsgeschichte ist diagnostisch richtungsweisend. So entwickelt sich ein Guillain-Barré-Syndrom meist innerhalb weniger Tage, chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathien innerhalb von Wochen, während hereditäre motorische und sensible Polyneuropathien oft seit Monaten bis Jahren bestehen, bevor die Patienten vorstellig werden. Die Suche nach sensiblen, motorischen, autonomen oder trophischen Störungen erlaubt Aussagen darüber, welcher Nervenfasertyp betroffen ist. Für ein allgemeines Screening stehen mit dem PainDetect- oder dem DN4-Fragebogen Tools zur Verfügung, die dabei helfen, die Wahrscheinlichkeit für neuropathische Schmerzen abzuschätzen [4, 5].

„In der sich anschließenden klinisch-neurologischen Untersuchung sind wir Neurologen immer auf der Suche nach einer plausiblen neuroanatomischen Verteilung der Beschwerden. Das heißt, dass wir zum einen die verschiedenen Modalitäten testen wollen, wie Vibration, Reflexe und Kraft, andererseits versuchen wir die geschilderten Symptome neuroanatomisch zu erklären“, erklärt Dr. Horlings. Um zu messen, ob lediglich sensible oder auch motorische Nerven betroffen sind, greifen Neurologen auf die Elektroneurographie zurück.

Lokale Therapieoptionen berücksichtigen

Die medikamentöse Behandlung gestaltet sich trotz korrekter Diagnose oft schwierig. „Wir brauchen individuelle, mechanismenbasierte Therapiekonzepte. Mit der topischen Therapie haben wir die Aussicht, nebenwirkungsarm zu behandeln und im Fall einer Kombinationstherapie systemische Medikamente einzusparen“, so **Dr. Gabriele Graggober**, MSc, Fachärztin für Anästhesie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum St. Pölten. Zu diesem Schluss kommt auch die aktuelle S2k-Leitlinie „Diagnose und nicht-interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ [6]. Sie empfiehlt, Lidocain 5 %- und Capsaicin 8 %-Pflaster bei lokalisiertem Schmerz und fokalen Nervenläsionen angesichts guter Wirksamkeit und Verträglichkeit als First-Line-Medikamente zu erwägen [6].

5 %iges Lidocain-Pflaster (Versatis®)

Der Mechanismus von Versatis® beruht höchstwahrscheinlich auf einer Herunterregulierung der Natriumkanaldichte, was eine Stabilisierung der neuronalen Zellmembran bewirkt [7]. Bei längerer Anwendung wurde zudem eine Reduktion der epidermalen Nervenfaserdichte beschrieben [8]. Jedes Pflaster enthält 700 mg (5 %-w/w) Lidocain und wird für maximal zwölf

Stunden auf eine unverletzte, trockene, nicht irritierte Hautfläche geklebt (nach Abheilen der Herpes-Zoster-Läsionen). Anschließend folgt ein pflasterfreies Intervall von mindestens zwölf Stunden [7]. Die Pflaster können je nach Bedarf beliebig zugeschnitten werden.

In Anbetracht der niedrigen systemischen Resorptionsrate sind keine zentralen Nebenwirkungen und Interaktionen zu erwarten. Versatis® ist bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lidocain oder andere Lokalanästhetika vom Amidtyp kontraindiziert [7]. Das Präparat befindet sich zurzeit in der No-Box, eine Erstattung wird im niedergelassenen Bereich vom Chefarzt in Einzelfällen gewährt. Die Zulassung beschränkt sich auf die Indikation Post-Zoster-Neuralgie [7].

8 %iges Capsaicin-Pflaster (Qutenza®)

Qutenza® ist in Österreich als Formulierung mit 179 mg (8 %-w/w) Capsaicin erhältlich und zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei erwachsenen Patienten indiziert [9]. Das Pflaster wird für höchstens 60 Minuten auf die schmerzhafteste Körperstelle geklebt. Die Therapie kann im Normalfall alle 90 Tage wiederholt werden – nur nach sorgfältiger Beurteilung kann auf 60 Tage gekürzt werden.

Capsaicin wirkt als Agonist am TRPV1-Rezeptorkanal. Die Überstimulierung von TRPV1 bedingt nach anfänglicher Aktivierung eine bleibende Desensibilisierung. Nach der Capsaicin-Exposition werden die kutanen Nozizeptoren somit weniger empfindlich für verschiedene Reize. Die Wirksamkeit einer 30-minütigen Applikation an den Füßen und einer 60-minütigen Applikation an anderen Körperstellen wurde in kontrollierten klinischen Studien für zwölf Wochen nachgewiesen [9].

Eine Subgruppenanalyse der QUEPP-Studie zeigt, dass die Erkrankungsdauer einen deutlichen Einfluss auf den Therapieerfolg mit Capsaicin hat: Je kürzer die Dauer des vorbestehenden Schmerzes, desto besser das Ansprechen [10]. „Mittlerweile gibt es neue Daten, wonach eine wiederholte Anwendung des Pflasters die Nervenregeneration fördern könnte“, kommentiert Dr. Graggober die Arbeit von Anand et al., die das thera-

^{*)} Bericht: Mag. Christopher Waxenegger; Erstveröffentlichung in den Schmerznachrichten 2 / 2023.

Quelle: 29. Kongress der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG); Symposium IV: Peripherer neuropathischer Schmerz: Diagnose – Therapie – Management in der Praxis, 12. Mai 2023, Villach (hybrid).

Mit freundlicher Unterstützung von Grünenthal

peutische Potenzial des Capsaicin-Pflasters bei schmerzhafter Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie untersuchte [11].

Die Verordnung von Qutenza® im niedergelassenen Bereich ist an das Schmerzdiplom der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) gebunden. Die Krankenkassen übernehmen eine Erstattung der Kosten nur bei einem Nichtansprechen auf Therapiealternativen aus dem grünen Bereich.

Systemische Therapieoptionen

Im Gegensatz zur topischen gab es in der systemischen Behandlung schon länger keine therapeutischen Innovationen. Bei diffusen neuropathischen Schmerzen gelten nach wie vor Pregabalin und Gabapentin als Mittel der ersten Wahl [1]. Tri- sowie tetrazyklische Antidepressiva werden als Alternativen genannt, genauso wie der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine (Zulassung nur bei diabetischer Polyneuropathie) [1]. Opioide sind Dritt-

Fazit

Neuropathische Schmerzen müssen frühzeitig diagnostiziert und adäquat behandelt werden, um eine Chronifizierung zu verhindern. Es gibt keine Prädiktoren für die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen. Wenn möglich sollte immer eine kausale und, bei lokalisierten Schmerzen, topische Therapie bevorzugt werden. Auf diese Weise lässt sich auch die erforderliche Dosis der systemischen Medikation reduzieren.

linienmedikamente, Carbamazepin ausschließlich für die Trigeminalneuralgie interessant [1]. Neu ist die Empfehlung für den Einsatz von Dronabinol als Add-on, wenn Standardtherapien ausgeschöpft oder unverträglich sind [12].

Literatur:

1. Szok D et al. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. Behav Neurol 2019; 8685954.
2. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 616–25.
3. Heuß D et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für

Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien [abgerufen am 23.07.2023].

4. Freynhagen R et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1911–20.
5. Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29–36.
6. Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien [abgerufen am 23.07.2023].
7. Fachinformation Versatis®. Stand Februar 2018.
8. Wehrfritz A et al. Differential effects on sensory functions and measures of epidermal nerve fiber density after application of a lidocaine patch (5%) on healthy human skin. Eur J Pain 2001; 15: 907–12.
9. Fachinformation Qutenza®. Stand Mai 2023.
10. Mailhöfner CG, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. Eur J Pain 2014; 18: 671–9.
11. Anand P et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. J Pain Res 2019; 12: 2039–52.
12. DGS-Praxisleitlinie Cannabis in der Schmerzmedizin. 2022. <https://dgs-praxisleitlinien.de/cannabis/>

Weitere Information:

Grünenthal Informationsservice

E-mail: Info.AT@grunenthal.com

Fachkurzinformationen zu obigem Text

Versatis® 700 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Pflaster (10 cm x 14 cm) enthält 700 mg (5 % w/w) Lidocain (50 mg Lidocain pro g selbstklebender Schicht). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat 14 mg, Propyl-4-hydroxybenzoat 7 mg, Propylenglycol 700 mg. Weitere sonstige Bestandteile: Selbstklebende Schicht: Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend), Carmellose-Natrium, Propylenglycol (E1520), Harnstoff, weißer Ton, Weinsäure, Gelatine, Poly(vinylalkohol), Dihydroxyaluminiumglycinat, Natriumedetat, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Carbomer, Carbomer-Natrium, gereinigtes Wasser. Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat) (PET). Schutzfolie: Poly(ethylenterephthalat). **Anwendungsgebiete:** Versatis ist angezeigt zur Linderung der Symptome von neuropathischen Schmerzen nach einer Herpes-zoster-Infektion (Post-Zoster-Neuralgie, PZN) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Das Pflaster darf zudem bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp, wie etwa Bupivacain, Etidocain, Mepivacain und Prilocain, nicht angewendet werden. Das Pflaster darf nicht auf entzündete beziehungsweise verletzte Hautflächen, wie etwa Herpes-zoster-Läsionen, bei atopischer Dermatitis oder auf Wunden appliziert werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, Amide. ATC-Code: N01 BB02. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn a. Gebirge. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** 02.2018.

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, Fluorpolymer beschichtet; sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Reinigungsgel: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g), sonstige Bestandteile Reinigungsgel: Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01 BX04. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** 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:** Mai 2023.

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 179 mg kutanes Pflaster

1. Fachinformation Qutenza®, Stand Mai 2023. | 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, Fluorpolymer beschichtet; sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung – Reinigungsgel: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) sonstige Bestandteile – Reinigungsgel: Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04 **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** Mai 2023.

**RESPONSIBLE
USAGE**
opioid-info.com



Tuberöse Sklerose (TSC): Epidyolex® ab 1. August 2023 für alle Indikationen im Erstattungskodex

Das Antiepileptikum Epidyolex® ist ab 1. August 2023 bei LGS, DS und TSC erstattungsfähig.

Die Häufigkeit von Krampfanfällen muss vor Therapiebeginn und alle 6 Monate dokumentiert werden.

Die Therapie kann fortgeführt werden, wenn die Krampfanfälle in den letzten 6 Monaten um 30 % im Vergleich zum Status vor Therapiebeginn reduziert waren.

Die Diagnose, Ersteinstellung und regelmäßigen Kontrollen sollen von Neurologen, Pädiatern mit Erfahrung in der Epilepsie-Therapie oder in spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

Ab 1. August 2023 können auch Patienten mit Tuberöser Sklerose eine Erstattung der Therapie mit Epidyolex® erhalten. „Dies ist eine gute Nachricht für die Patienten und ihre Angehörigen“, sagte dazu Dennis Engelke, General Manager von Jazz Pharmaceuticals in Österreich und der Schweiz. Bislang konnten schon Patienten mit Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom (LGS, DS) eine Kosten-erstattung ihrer Therapie mit Epidyolex® erhalten. Das Antiepileptikum ist bereits seit 2021 für alle drei Indikationen – LGS, DS und TSC – zugelassen [1].

Mit Bescheid vom 13. Juni 2023 ist nun klar, dass sich Epidyolex® für alle drei derzeit zugelassenen Indikationen ab 1. August 2023 im „gelben Bereich des Erstattungskodex“ befinden wird. Der Erstattungskodex (EKO) umfasst die von den österreichischen Krankenkassen bezahlten Arzneimittel und deren Preise. Alle Arzneimittel werden in ein Boxensystem eingeteilt. In der grünen Box befinden sich bewilligungsfreie Me-

dikamente. Die gelbe Box umfasst alle Arzneimittel, die einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen aufweisen, aber aus medizinischen oder gesundheitsökonomischen Gründen nicht in die grüne Box fallen können.

Damit die Kosten für Medikamente in der gelben Box von der Krankenkasse erstattet werden, müssen oft zusätzliche Bedingungen erfüllt werden. Im Falle von Epidyolex® ist Voraussetzung für die Erstattung, dass die Häufigkeit von Krampfanfällen vor Therapiebeginn und alle 6 Monate dokumentiert werden muss. Die Therapie wird weiter erstattet, wenn das Cannabidiol-Fertigarzneimittel in den vergangenen 6 Monaten zu einer zumindest 30 %igen Reduktion der Häufigkeit von Krampfanfällen im Vergleich zu den 6 Monaten vor Therapiebeginn geführt hat. Die Diagnose, Ersteinstellung und regelmäßige Kontrolle soll durch einen Neurologen, Pädiater mit Erfahrung in der Epilepsie-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren erfolgen.

„Wir sind froh, dass der Dachverband der Sozialversicherungsträger der Erstattung des Cannabidiol-haltigen Arzneimittels Epidyolex® in der gelben Box auf Grundlage der Empfehlung der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission nun auch für die Indikation Tuberöse Sklerose stattgegeben hat“, erklärte Dennis Engelke weiter. In den Zulassungsstudien hat Epidyolex® eine gute Wirksamkeit bei TSC-Patienten gezeigt [1]. Die Anfallshäufigkeit verringerte sich durch das Arzneimittel signifikant um 48,6 % ($p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo (26,5 %). Mehr als jeder dritte Patient erzielte eine über 50 %ige Reduktion der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC. Vier Patienten wurden unter Epidyolex® anfallsfrei [2]. 99 % der Patienten nahmen an der Verlängerungsstudie teil. „Es ist gut, dass die Patienten ein wirksames Arzneimittel nun auch erstattet bekommen“, so Dennis Engelke weiter. Außerdem gäbe es jetzt keinen Unterschied mehr zur Handhabung bei den beiden anderen Indikationen von Epidyolex®, LGS und DS [2].

Literatur:

1. Fachinformation Epidyolex®. aktueller Stand.
2. Thiele EA, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trials. JAMA Neurol 2021; 78: 285–92.

Weitere Informationen:

Jazz Pharmaceuticals Austria GmbH

Dr. Maria Heinrich

A-1100 Wien,

Gertrude-Frölich-Sandner-Straße 2–4

Tel.: 0664/1372 758

E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

Fachkurzinformation zu obigem Text und zum Text auf Seite 106

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:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **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.

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- Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptoren verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo-int@jazzpharma.com

AT-EPX-2300018 V2.0

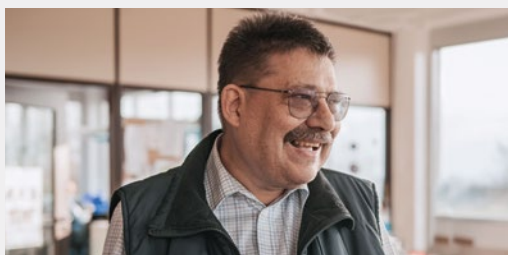
Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.¹

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 für DS & LGS in der gelben Box.

NEU
seit 1.8.2023
auch für
TSC



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

1. Epidyolex® Fachinformation, aktueller Stand.
Datum der Erstellung: Juli 2023. AT-EPX-2200197 V3.0

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:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **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.**

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 Flaschenadaptern verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

AT-EPX-2300018 V2.0

Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo-int@jazzpharma.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

Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien (DEE)*)

- Bei der Therapie ein Gleichgewicht zwischen Anfallsreduktion und Behandlung nicht-anfallsbedingter Symptome finden.
- Epilepsie im frühen Kindesalter kann sich negativ auf die kognitive, physische und psychisch-behaviorale Entwicklung des Kindes auswirken, denn die Anfälle treten im Zeitraum der Gehirnentwicklung auf [1].
- Die Reduktion von Anfällen kann sich positiv auf die Entwicklung auswirken; die Therapie sollte deshalb frühzeitig eingeleitet werden [2].
- Es sollten sowohl die Anfälle als auch die Komorbiditäten adressiert werden.
- Das Cannabidiol-haltige Fertigarzneimittel Epidyolex® hat in Untersuchungen gezeigt, dass es anfallssuppressiv wirksam ist und sich ebenfalls positiv auf die nicht-anfallsbedingten Komorbiditäten auswirkt [3].

Epileptische Enzephalopathien sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die epileptische Aktivität selbst zu schweren kognitiven Störungen und Verhaltensstörungen beiträgt. Sie gehen über das hinaus, was von der zugrunde liegenden Pathologie allein an Symptomen erwartet werden könnte. Diese kognitiven und verhaltensbedingten Beeinträchtigungen können sich im Laufe der Zeit verschlimmern. Darüber sprach **Prof. Stéphane Auvin, Paris**, beim diesjährigen Kongress der europäischen Gesellschaft für Neuropädiatrie (EPNS) in Prag. Für solche Verläufe setzt sich zunehmend die Begrifflichkeit „Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie (developmental and epileptic encephalopathy, DEE)“ durch.

Zu den DEE zählen verschiedene Syndrome, die bereits in frühester Kindheit beginnen, u. a. das Lennox-Gastaut-(LGS) und das Dravet-Syndrom (DS) sowie die Tuberöse Sklerose (TSC) [4]. Jedes dieser Syndrome habe nicht nur seine eigenen Merkmale in Bezug auf das Auftreten verschiedener Anfallsformen zu bestimmten Zeitpunkten im Leben, so Prof. Auvin weiter, es käme auch zu ebenso typischen nicht-anfallsbedingten Symptomen. Bei LGS und DS werden häufig kognitive Einbußen und Verhaltensauffälligkeiten beobachtet, aber auch Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), Sprech- und Schlafprobleme, Ganganfalligkeiten sowie Schwierigkeiten bei der Ernährung. Diese nicht mit den Anfällen

verknüpften Merkmale der Erkrankung haben einen großen Einfluss auf das Umfeld, die Familien und die Schule.

Bei TSC stünden neben kognitiven vor allem TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen (TAND) im Vordergrund. Typisch seien bei dieser Multisystemerkrankung zystische Veränderung der Niere sowie Angiomyolipome. Die Haut weise bei TSC hypomelanotische Flecken auf. Außerdem litten Betroffene an fazialen Angiofibromen. Typisches Merkmal der Erkrankung sei auch ein subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA), erläuterte Prof. Auvin.

Allen drei DEE gemeinsam sei eine häufige Therapierefraktärität. Manche anfallssuppressiven Medikamente (ASM) können die Anfälle noch verstärken, berichtete **Dr. Maria Carmen Fons, Barcelona**. Eine frühe Diagnose und ein zeitnahe Therapiebeginn könnten den Verlauf verbessern [2]. Die Expertin empfahl, bei der Wahl der Therapie sowohl die Reduktion von Anfällen als auch die der weiteren Symptome im Blick zu haben.

Bei DS sah Dr. Fons Valproat und Clobazam in der Erstlinie. In der Zweitlinie empfahl sie neben Fenfluramin und Stiripentol das Cannabidiol-Fertigarzneimittel Epidyolex®. Für Epidyolex® konnte Dr. Fons in einer retrospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass nach einer 12-monatigen Behandlung 33 % der Patienten mit DS 50 % weniger und ebenso viele Patienten 75 % weniger Anfälle hatten. 17 % der Patienten wurden sogar anfallsfrei [5]. In der BECOME-Studie, einer US-amerikanischen Untersuchung zu den Erfahrungen der Betreuer mit Epidyolex®, stellte sich heraus, dass

84 % der Befragten bei ihren Patienten mit DS oder LGS eine Verbesserung der Anfälle unabhängig von deren Anfallsform feststellen konnten. 65 % berichteten über anfallsfreie Tage bei einer oder mehreren Anfallsformen und 77 % über Verbesserungen bei der Anfallsschwere. 18 % der Patienten wurden anfallsfrei [6].

Wie **Dr. Rana Mohamed, Nottingham**, erläuterte, zeigte diese Studie auch Verbesserungen der nicht-anfallsbezogenen Outcomes [7]. Die Betreuenden gaben an, dass die Patienten wachsamer seien und sich die Kognition bessere. Auch die Sprache, emotionale und soziale Funktionen verbesserten sich, ebenso physische Funktionen. Epidyolex® hatte auch positive Effekte auf den Schlaf und die täglichen Aktivitäten [7].

Epidyolex® zeigte sich somit effektiv in der Reduktion von Anfällen und der Verbesserung entwicklungsbezogener Merkmale der Erkrankungen LGS und DS. Die Experten empfahlen, bei der Wahl der Therapie stets beides im Blick zu haben: einerseits Anfälle zu reduzieren oder zu vermeiden sowie andererseits gleichzeitig Komorbiditäten zu verbessern.

Literatur:

1. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022; 36: 1079–111.
2. Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain* 2021; 144: 32–43.
3. Fachinformation Epidyolex®. Aktueller Stand.
4. Wirrel EC, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1333–48.
5. Villanueva V et al. Outcomes from a Spanish Expanded Access Program on cannabidiol treatment in pediatric and adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2022; 137: 108958.
6. Saurer TB et al. Seizure outcomes with cannabidiol (CBD) in pediatric versus adult patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS): Subgroup Analysis of BECOME, a Caregiver Survey (P14-1.006). *Neurology* 2023; 100 (suppl 2): 2509.
7. Dixon-Salazar T et al. Nonseizure outcomes with cannabidiol (CBD) in pediatric versus adult patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS): Subgroup Analysis of BECOME, a Caregiver Survey (P14-1.008). *Neurology* 2023; 100 (suppl 2): 2515.

Fachkurzinformation siehe Seite 104

Weitere Informationen:

Jazz Pharmaceuticals Austria GmbH
Dr. Maria Heinrich
A-1100 Wien,
Gertrude-Fröhlich-Sandner-Straße 2–4
Tel.: 0664/1372 758
E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

* Quelle: Symposium von JAZZ Pharmaceuticals zum Thema „The bigger picture: managing the equilibrium of seizure- and non-seizure-related outcomes in specific developmental and epileptic encephalopathies“ anlässlich des 15. Kongresses der European Paediatric Neurology Society (EPNS) vom 20. bis 24. Juni 2023 in Prag.

„Alles dreht sich“ – Interaktive Fallgeschichten zum Schwindel als neuer DFP-Kurs

Einer der 20 häufigsten Behandlungsanlässe in der hausärztlichen Praxis ist Schwindel. Seine Ursachen können aus einer Reihe von Fachbereichen stammen, weshalb sich ein interdisziplinärer Ansatz bei der Differenzialdiagnose lohnen kann. Fachärzte wie auch Allgemeinmediziner können diese Vorgehensweise im Rahmen eines neuen DFP-Kurses online trainieren.



Schwindel kann in verschiedensten Formen auftreten, vom ungerichteten bis zum gerichteten Dreh-, Benommenheits- oder Schwankschwindel. Das häufig auftretende Symptom zeigt unterschiedliche Krankheiten an und kann auf eine vestibuläre Migräne, Morbus Menière oder auch einen phobischen Schwankschwindel hindeuten.

Die Diagnose richtet sich unter anderem danach, ob die Gleichgewichtsstörung systematisch (als „vertigo“) oder unsystematisch (als „dizziness“) wahrgenommen wird und wie lange die Beschwerden jeweils anhalten.

Interdisziplinärer Ansatz gefragt

Die zugrunde liegenden Ursachen reichen von zerebellären Störungen über

Vestibulopathien bis zu passageren Durchblutungsstörungen und verlangen oft nach fächerübergreifendem medizinischem Wissen. Für eine erfolgreiche Diagnose sind die richtigen Fragen im Rahmen der Anamnese ebenso relevant wie die Wahl der Diagnosemethoden und Therapiemaßnahmen. All das können Fachärzte wie auch Allgemeinmediziner anhand mehrerer interaktiver Fallgeschichten im neuen DFP-approbierten Kurs „Schwindel: Alles dreht sich“ trainieren.

Das Wichtigste zur Fortbildung

Der Kurs entstand unter der wissenschaftlichen Leitung von Univ.-Prof. Dr. Andreas Temmel, HNO-Facharzt im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Wien. Trotz der grundlegenden Ausrichtung der Fallgeschichten auf HNO-Fachärzte und Allgemeinmediziner enthält der Kurs auch zahlreiche re-

levante Inhalte für Fachärzte der Neurologie.

Die Fortbildung behandelt die Epidemiologie, Diagnostik wie auch Therapie von Schwindelbeschwerden. Im Rahmen der interaktiven Patientenfälle werden wichtige Aspekte der Anamnese, häufige Begleitsymptome und relevante Vorerkrankungen geklärt. Notwendige Untersuchungen zur Diagnosefindung können selbst veranlasst und erhobene Befunde ausgewertet werden. Schließlich bildet der Kurs auch häufige Therapieentscheidungen aus der Praxis ab und enthält Informationen zu natürlichen Arzneimitteln und nichtmedikamentösen Therapieoptionen, wie etwa Gleichgewichtsübungen, die Patienten mit der Schwindel-App der Firma Schwabe einfach und unkompliziert umsetzen können.

Der Kurs ist kostenlos unter folgender Adresse bzw. per QR-Code abrufbar:



<https://www.med-diplom.at/kursinformation/schwindel-alles-135638>

Durch die richtige Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen werden weitere Punkte für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer zuerkannt.

Weitere Information:

Iris Freystetter
Schwabe Austria GmbH
A-1230 Wien, Richard-Strauss-Straße 13
E-mail: iris.freystetter@schwabe.at
www.schwabe.at

Quelle: Nachdruck aus Jatro Neurologie & Psychiatrie 3/22. Bericht: Hanna Gabriel, MSc.



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

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

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

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

EINMAL MONATLICH
400mg



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

Fachkurzinformation siehe Seite 100

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.