

Journal für Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer **M**oment –
einfach nur dabei zu sein

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

Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze



Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX



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

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

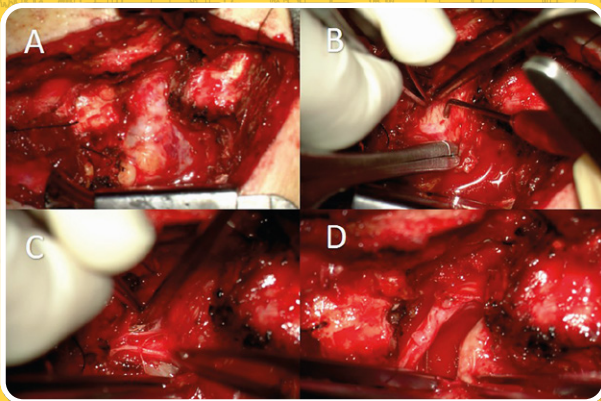
(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, p ≤ 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 parallelierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerterverblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena® 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen.

ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carboxymethylcellulose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.) (E421), Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Natriumhydroxid (E524); 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** März 2024

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



TRENDS UND PERSPEKTIVEN IN DER PSYCHIATRIE

Schnell wirkende Antidepressiva – *Rapid Acting Antidepressants* (RAAD)

S. Kasper

NEUROLOGIE

**Diagnose und Therapie des
Cluster-Kopfschmerzes**

S. M Tesar, C. Uhlir



NEUROCHIRURGIE

**Nervenscheidentumore mit paraspinaler
Ausdehnung: Erfahrungen mit individuali-
sierter, interdisziplinärer und funktions-
erhaltender Therapiestrategie**

K. Aufschnaiter-Hießböck, A. Grimmer, V. Sölva,
K. M. Geley-Eder, M. Schmidt, A. Gruber

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

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

QUTENZA®

LOKALE ANWENDUNG. LOKALE WIRKUNG.¹

Topische Therapie mit breiter
Zulassung bei allen peripheren
neuropathischen Schmerzätiologien

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



Weitere Infos:
www.grunenthalhealth.at

Qutenza®
Capsaicin 179mg kutanes Pflaster

1. Fachinformation Qutenza®, Stand 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), Natriummetat (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:** Oktober 2023.

**RESPONSIBLE
USAGE**
opioid-info.com



29 Schnell wirkende Antidepressiva – *Rapid Acting Antidepressants* (RAAD)

S. Kasper

Neurologie

32 Diagnose und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

S. M Tesar, C. Uhler



Neurochirurgie

38 Nervenscheidentumore mit paraspinaler Ausdehnung: Erfahrungen mit individualisierter, interdisziplinärer und funktionserhaltender Therapiestrategie

K. Aufschnaiter-Hießböck, A. Grimmer, V. Sölva, K. M. Geley-Eder, M. Schmidt, A. Gruber

Rubriken

44 News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

47 BECOME-Studie bei therapierfraktärer Epilepsie zeigt: Epidyolex® wird von betreuenden Personen auch aufgrund seiner Wirkung bei nicht-anfallsbedingten Symptomen wertgeschätzt

50 Für Sie gelesen

52 Pharma-News

31 Impressum

Titelbild: A: Situs nach Facettgelenksresektion, die Mittellinie ist am kranialen Bildrand, B: Detektion der Nervenwurzel L3 durch elektrische Stimulation, C: schrittweise Abpräparation der Wurzel und Tumorsektion, D: Situs am Ende der OP, Tumortotalexstirpation unter anatomischem und funktionellem Wurzelehalt. Aus K. Aufschnaiter-Hießböck et al. Nervenscheidentumore mit paraspinaler Ausdehnung – Erfahrungen mit individualisierter, interdisziplinärer und funktionserhaltender Therapiestrategie, Abb. 6, S. 42.

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Tulln
PD DDr. Lucie Bartova, Wien
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Wien
Assoc.-Prof. PD Dr. Christian Dorfer, Wien
Prim. PDr. Dr. Andreas Erfurth, Wien
PD DDr. Gernot Fugger, St. Pölten
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien
DDr. Anna Höflich, Tulln
Prim. Dr. Adelheid Kastner, Linz
Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Wien
Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer, Wien
Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Wien

Assoc.-Prof. PD Dr. Lukas Pezawas, Wien
OÄ Dr. Agnes Pirker-Kees, Wien
Dr. Christa Rados, Villach
Univ.-Prof. Dr. Karl Rössler, Wien
Prof. Dr. med. Dan Rujescu, Wien
Prim. Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel, Bad Pirawarth
PD Dr. Marie Spies, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé, Innsbruck
DDr. Ana Weidenauer, Wien
Assoc.-Prof. PD Dr. Dietmar Winkler, Wien
A. o. Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber, Wien
A. o. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Zimprich, Wien

Bei Major Depression

Milnacipran Rivopharm®



**Vergleichbar mit der Wirksamkeit von
trizyklischen Antidepressiva und SSRIs ^{1,2,3}**

**Keine metabolisch bedingten
pharmakokinetischen Wechselwirkungen ⁴**

Gute Verträglichkeit ^{1,2}

**Ausgewogenes Antidepressivum (SNRI)
in Bezug auf das Serotonin- und
Noradrenalinssystem ^{1,2}**

Minimierung des Absetzsyndroms ⁵



Quellen: 1. Kasper S. et al.; Milnacipran: a unique antidepressant?; Neuropsychiatric Disease and Treatment 2010; 6 (Suppl 1) 23-31. 2. Spies, M. et al.; Wirkungsmechanismen, Effektivität und klinische Anwendung von Milnacipran, Psychopharmakotherapie; 23. Jahrgang Heft 6 (2016); 239-245. 3. Fachinformation Milnacipran Rivopharm®, Stand: Dezember 2020. 4. Petri H.; Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung; Psychopharmakotherapie 2018; 25:40 - 3. 5. Henssler J et al.; Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena, Deutsches Ärzteblatt International 2019; 116 (20); 355-361.

Bild: Agenturfoto. Mit Model gestellt.

Werbemittelnummer: AT05_2023_09_MILNA_ANZ_RIVO

www.holstenpharma.at

Fachkurzinformation siehe Seite 37

Holsten Pharma
a Rivopharm Company
Freude an Gesundheit!

Rivopharm

Die Rivopharm S.A., ein traditionsreiches Schweizer Unternehmen mit Sitz in Lugano, ist seit 2017 in Österreich durch ihre 100%ige Tochter Holsten Pharma GmbH mit Sitz in Frankfurt am Main vertreten und vertreibt hier hochwertige Generika unter der Marke Rivopharm®.

Schnell wirkende Antidepressiva – Rapid Acting Antidepressants (RAAD)

S. Kasper

Ursprünglich wurden trizyklische Antidepressiva (TZA) sowie Hemmer der Monoaminoxidase (MAO-Inhibitoren) zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, die allesamt einen guten antidepressiven Effekt aufwiesen, die jedoch durch erhebliche Nebenwirkungen belastet waren. Eine Art Revolution war dann in den 1980er-Jahren die Einführung der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), die es erstmals möglich machten, Patienten weitgehend nebenwirkungsfrei zu behandeln. Es wurden weitere Medikamente entwickelt, deren



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

Wirkmechanismus (MoA, Mechanism of Action) ebenso auf das monoaminerge System abgezielt hat wie z. B. die dual wirksamen Antidepressiva (SNRIs), beziehungsweise Medikamente mit einem spezifischen monoaminergen Wirkmechanismus wie z. B. Trazodon, Mirtazapin bzw. Agomelatin. All diesen Medikamenten war gemeinsam, dass es zumindest 2–3 Wochen gedauert hat, bis sich eine entsprechende antidepressive Wirksamkeit eingestellt hatte, wenngleich Teilbereiche wie z. B. die sedierende bzw. schlaffördernde Wirkung teilweise bei manchen Medikamenten gegeben war.

Ausgehend von dem razemischen Gemisch Ketamin und der linksdrehenden Form Esketamin werden nun, wie in der Tabelle 1 dargestellt, eine Reihe von weiteren schnell wirkenden Antidepressiva (Rapid Acting Antidepressants – RAAD) untersucht, deren Wirkmechanismus nicht auf das monoaminerge System abzielt, sondern über glutamaterge bzw. GABAerge Neuronenverbände die Wirkung entfalten. Psilocybin ist das einzige Medikament, das erneut auf das Serotoninsystem im Sinne einer agonistischen Wirkung auf den 5-HT₂-Rezeptor abzielt, jedoch auch über andere Rezeptorenverbände den Wirkmechanismus entfaltet (z. B. über Opiatrezeptoren sowie NMDA- und AMPA-Rezeptoren). Diese Rezeptoren sind mit intrazellulären Plastizitätskaskaden verknüpft, wobei vermutet wird, dass durch diese neurobiologischen Mechanismen eine Wiederherstellung des neuronalen Netzwerkes (Default Mode Network – DMN) erfolgen soll.

Ausgehend von der klinischen Beobachtung von Chirurgen und Anästhesisten vor über 20 Jahren, dass sich eine Ketamin-Narkose günstig auf die Stimmung auswirkte, wurden von Psychiatern systematische Studien durchgeführt, die einen antidepressiven Effekt für Ketamin bzw. Esketamin belegen konnten. Durch das systematische Forschungsprogramm der Firma Janssen wurde der Esketamin-Nasenspray entwickelt – eine Therapieform, die zur Zulassung durch die amerikanische (FDA) und eu-

ropäische Zulassungsbehörde (EMA) geführt hat. Zurzeit wird die Esketamin-Nasenspray-Behandlung in Europa und in den USA an verschiedenen Schwerpunktzentren durchgeführt. Meist wird dies so gehandhabt, dass nach der akuten Behandlung in einem Krankenhaus diese Behandlung im Sinne einer Erhaltungstherapie ambulant in spezifisch ausgewiesenen Praxen weiter fortgesetzt wird. Eine systematische Zusammenfassung zur Esketamintherapie wurde in zahlreichen Publikationen dargestellt (z. B. [28, 29]).

Neben dieser bereits verfügbaren Therapieoption ist in den USA die fixe Kombination von Dextromethorphan (als Hustenmittel bekannt) mit dem Antidepressivum Bupropion von der FDA zur Behandlung einer Major Depression zugelassen. Nachdem die europäische Zulassungsbehörde (EMA) eine fixe Kombination von Medikamenten nicht zulassen wird, wird diese fixe Kombination in Europa nicht verfügbar sein, ebenso wie zum Beispiel die fixe Kombination von Olanzapin und Fluoxetin in den USA, aber nicht in Europa verfügbar ist.

Ein weiteres Medikament, das auf das GABAerge System wirkt, wie z. B. die intravenöse Verabreichung von Brexanolon, hat in den USA die Zulassung für die Postpartum-Depression erhalten. Die orale Darreichungsform Zuranolon wird derzeit für die Indikation der therapieresistenten Depression untersucht, wobei hervorhebenswert ist, dass die Daten zur Major Depression nicht konklusiv waren. Weitere Substanzen, die derzeit in klinischen Forschungen untersucht werden, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Das Besondere an der Tabelle ist, dass bei der Beschreibung des Wirkmechanismus keine monoaminergen Systeme, mit der Ausnahme von Psilocybin, angeführt sind, sondern als Wirkmechanismus das glutamaterge bzw. das GABAerge System angegeben ist.

Es bleibt die Frage offen, ob eines dieser Medikamente nach Abschluss der spezifischen klinischen Studien in die klinische Praxis eingeführt werden kann. Es wird in Zukunft mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Medikament eingeführt werden, das zur Behandlung der doch sehr breiten Diagnostik der Major Depression zur Verfügung steht, sondern eher wie auch in anderen Bereichen der Medizin lediglich für eine Subgruppe dieser Erkrankung, wie es an dem Beispiel der behandlungsresistenten Depression bzw. der Post-partum-Depression gezeigt werden konnte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Europäische Gruppe, die seit über 20 Jahren systematisch die behandlungsresistente Depression (Group for the Studies of Resistant Depression,

Tabelle 1: Aktuelle und sich in Forschung befindende rasch wirkende Antidepressiva (RAAD)

Medikation	Beschreibung	Stand der Entwicklung
Esketamin	NMDA-Rezeptorantagonist, S(+)-Isomer von Ketamin [1, 2]	Zugelassen in den USA [3] und EU / UK für Erwachsene mit TRD [4] ^a
AXS-05 (Dextromethorphan / Bupropion)	Multimodaler Wirkmechanismus inkl. NMDA-Rezeptorantagonismus und 6-1-Agonismus [1, 2]	In den USA für Erwachsene mit MDD zugelassen [5, 6]
Rapastinel	Partieller funktioneller Agonist an der Glycinstelle des NMDA-Rezeptors [2]	Primärer Endpunkt in Phase-III-Studien als Zusatztherapie bei Pat. mit MDD [7] nicht erreicht, Entwicklung als Zusatztherapie nicht erreicht
Zuranolon	Positiv allosterischer GABA _A -Rezeptor-Modulator [2]	Phase III [8, 9]
Basimglurant	Negativer allosterischer Modulator von mGluR [2]	Phase IIb [10]
D-Cycloserin [11, 12], Sarkosin [13, 14], AV-101 [15, 16]	Partieller Antagonist des NMDA-Rezeptors [1]	Phase II
Traxoprodil [17], Rislenemdaz [18]	NMDA-Rezeptor-Antagonist an der NR2B-Untereinheit [1]	Phase II
Distickstoffoxid [19], AVP-786 [20]	Breiter glutamaterger Modulator [1]	Phase II
AGN-241751 [21], Apimostinel [22]	NMDA-Rezeptor-Modulator [2]	Phase II
Tulrampator	AMPA-Rezeptor-Modulator [2]	Phase II [23]
Riluzol	Glutamat-Freisetzungshemmer / Aufnahme-Förderer [2]	Phase II [24]
Psilocybin	Serotonin-Rezeptor-Agonist [25]	Phase II [26, 27]

Farbkodierung: Grün: zugelassen; Rot: eingestellt; Blau: in Prüfung.

^a) In Kombination mit einem oralen Antidepressivum (SSRI oder SNRI).

Legende: AMPA, α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure; GABA, Gamma-Aminobuttersäure; MDD, schwere depressive Störung; mGluR, metabotroper Glutamatrezeptor; NMDA, N-Methyl-D-Aspartat; SNRI, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI, selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD, behandlungsresistente Depression.

GSRD) untersucht [30], damals den Entschluss gefasst hat, die sogenannte Therapieresistente Depression zu untersuchen, da es evident war, dass die Gruppe der Major Depression, wie diese durch das amerikanische Diagnosesystem klassifiziert wird, eine zu große Gruppe von heterogenen Krankheiten einschließt. Das Ziel der GSRD-Gruppe war es, eine homogene Gruppe von depressiven Patienten zu finden, bei denen man den biologischen Hintergrund besser untersuchen kann. Daraus ergeben sich nun Optionen für deren Behandlung.

Literatur:

- Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA Jr. Glutamatergic modulators in depression. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26: 307–19.
- Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today* 2019; 24: 606–15.
- Spravato® – Highlights of Prescribing Information. Retrieved from: https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s004lbl.pdf [Accessed August 2022].
- European Medicines Agency. Spravato® Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato> [Accessed August 2022].
- Axsome Therapeutics Press Release. <https://firstwordpharma.com/story/5640913> [Accessed August 2022].
- Iosifescu DV, Jones A, O'Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, Tabuteau H. Efficacy and safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry* 2022; 83: 21m14345.
- Allergan Press Release, March 2019. Allergan Announces Phase 3 Results for Rapastinel as an Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (MDD) (prnewswire.com).

<https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-announces-phase-3-results-for-rapastinel-as-an-adjunctive-treatment-of-major-depressive-disorder-mdd-300808044.html> [Accessed June 2022].

8. ClinicalTrials.gov. NCT03864614. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03864614> [Accessed June 2022].

9. Sage Therapeutics. Sage Therapeutics and Biogen announce the phase 3 CORAL study met its primary and key secondary endpoints. <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-announce-phase-3-coral-study-met> [Accessed June 2022].

10. Quiroz JA, Tamburri P, Deptula D, Banken L, Beyer U, Rabbia M, et al. Efficacy and safety of Basimglurant as adjunctive therapy for major depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 675–84.

11. ClinicalTrials.gov. NCT00408031. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00408031> [Accessed June 2022].

12. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, Kremer I. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 501–6.

13. ClinicalTrials.gov. NCT00977353. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00977353> [Accessed June 2022]

14. Huang CC, Wei IH, Huang CL, Chen KT, Tsai MH, Tsai P, et al. Inhibition of glycine transporter-1 as a novel mechanism for the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 734–41.

15. ClinicalTrials.gov. NCT02484456. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02484456> [Accessed June 2022].

16. Park LT, Kadriu B, Gould TD, Zanos P, Greenstein D, Evans JW, et al. A randomized trial of the N-Methyl-D-Aspartate receptor glycine site antagonist prodrug 4-chlorokynurenine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23: 417–25.

17. ClinicalTrials.gov. NCT00163059. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00163059> [Accessed June 2022].

18. ClinicalTrials.gov. NCT02459236. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02459236> [Accessed June 2022].

19. ClinicalTrials.gov. NCT02139540. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02139540> [Accessed June 2022].

20. ClinicalTrials.gov. NCT02153502. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153502> [Accessed June 2022].
21. ClinicalTrials.gov. NCT03586427. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03586427> [Accessed June 2022].
22. ClinicalTrials.gov. NCT02067793. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02067793> [Accessed June 2022].
23. ClinicalTrials.gov. NCT02805439. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02805439> [Accessed June 2022].
24. ClinicalTrials.gov. NCT01204918. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01204918> [Accessed June 2022].
25. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264–355.
26. ClinicalTrials.gov. NCT03181529. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03181529> [Accessed June 2022].
27. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 481–9.
28. Kasper S, Cubala WJ, Fagioli A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine

nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22: 468–82.

29. Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova L, Bengesser S, et al. Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie 03/2021.

30. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – Basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 427–48.

Korrespondenzadresse:

em. o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Hirnforschungszentrum, Abteilung für Molekulare Neuro-
wissenschaften

A-1090 Wien, Spitalgasse 4

E-mail: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H, A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten sowie einschlägigen Berichten aus dem
In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Bei-
trages zur Veröffentlichung erwirbt der
Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere
das Recht der weiteren Vervielfältigung zu
gewerblichen Zwecken mithilfe fotomecha-
nischer oder anderer Verfahren. Die Zeit-
schrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheber-
rechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schrift-
lichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt
insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbei-
tungen, 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 Zeitschrift berechtigt auch ohne
besondere Kennzeichnung nicht zu der An-
nahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetz-
gebung als frei zu betrachten wären und
daher von jedermann benützt werden
dürfen.

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

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

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

Diagnose und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

S. M Tesar, C. Uhler

Kurzfassung: Der Cluster-Kopfschmerz ist eine primäre Kopfschmerzzerkrankung mit einer der Multiplen Sklerose ähnlichen Prävalenz. Cluster-Kopfschmerz beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich. Im Mai 2023 publizierte die European Academy of Neurology (EAN) ein Update ihrer Leitlinien zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Empfehlungen und die Implikationen für die Betreuung von Patienten mit Cluster-Kopfschmerz in Österreich.

Schlüsselwörter: Cluster-Kopfschmerz, Diagnose, Therapie, EAN-Leitlinien

Abstract: Diagnosis and therapy of cluster headache. Cluster headache is a primary headache disorder with a prevalence similar to multiple sclerosis. Cluster headache significantly impairs the quality of life of those affected. In May 2023 the European Academy of Neurology published an update of the guidelines on the treatment of cluster headache. This

publication gives an overview on the recommendations and the implications for the management of patients with cluster headache in Austria. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2024; 25 (2): 32–7.

Keywords: cluster headache, diagnosis, therapy, EAN guidelines

■ Einleitung

Der Cluster-Kopfschmerz ist die häufigste Form trigemino-autonomer Kopfschmerzen (TAK), mit einer Prävalenz von 0,1–0,2 % aber eine relativ seltene primäre Kopfschmerz-erkrankung [1, 2]. TAK sind gekennzeichnet durch relativ kurz andauernde Schmerzattacken, bei fast allen Patienten assoziiert mit autonomen Symptomen wie Tränenfluss, konjunktiv-aler Injektion, Rhinorrhoe, nasaler Kongestion, Hyperhidrose und Augenlidödem, die meist auf derselben Seite auftreten wie der Kopfschmerz [3].

Obwohl die Symptomatik des Cluster-Kopfschmerzes meist sehr charakteristisch ist, wird die Diagnose häufig erst mit Verzögerung gestellt [4–6]. Dadurch werden viele Patienten zu lange nicht adäquat therapiert. Die Folgen reichen von einem Übergebrauch an wirkungsloser Akutmedikation bis hin zu suizidalem Verhalten [7, 8].

Dies und neue therapeutische Möglichkeiten haben die European Academy of Neurology (EAN) zu einem Update ihrer Leitlinien zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes veranlasst [9]. Neben den Empfehlungen für die Therapie geben die Leitlinien eine Übersicht über die Klassifikation und die Diagnostik des Cluster-Kopfschmerzes – hier ein kurzer Überblick.

■ Pathophysiologie, Einteilung

Die Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes ist noch nicht restlos geklärt [9]. Die „International Headache Society“ (IHS) unterscheidet in der 3. Auflage der „International Classification of Headache Disorders“ (ICHD-3) den

- episodischen Cluster-Kopfschmerz und den
- chronischen Cluster-Kopfschmerz [10].

Die ICHD-3-Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst (in [9] nach [10]). Der Begriff „Cluster“ beschreibt das episodische

Auftreten des Cluster-Kopfschmerzes mit symptomatischen Perioden von 7 Tagen bis mehreren Monaten (meist 4–12 Wochen) und symptomfreien Intervallen von mindestens 3 Monaten [10]. Während der symptomatischen Periode treten typischerweise täglich 1 bis 8 Kopfschmerzattacken auf. Trigger sind Alkohol, Nitroglyzerin (im experimentellen Setting) und Histamin. Diese lösen in den symptomfreien Phasen keine Attacken aus [9].

Weniger als 20 % der Patienten mit Cluster-Kopfschmerz leiden an chronischem Cluster-Kopfschmerz mit oft täglichen Attacken [11]. Wenn bei chronischem Cluster-Kopfschmerz symptomfreie Intervalle auftreten, dann sind diese über einen Zeitraum von einem Jahr kürzer als 3 Monate [10]. Episodischer Cluster-Kopfschmerz kann chronifizieren; in seltenen Fällen ist auch eine Remission einer chronischen in eine episodische Form möglich [9].

■ Symptomatik

Der Cluster-Kopfschmerz ist strikt unilateral und wechselt zwischen Cluster-Kopfschmerzperioden kaum die Seite [3, 12–15]. Die Schmerzen werden als äußerst heftig beschrieben und können 10/10 auf der visuellen Analogskala erreichen

Tabelle 1: ICHD-3-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz (in [9] nach [10])

- Zumindest 5 Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen
- Schwerer oder sehr schwerer einseitiger orbitaler, supraorbitaler und/oder temporaler Schmerz, der unbehandelt 15–180 Minuten andauert
- Entweder eines der folgenden Kriterien oder beide:
 - Zumindest eines der folgenden Symptome oder Zeichen auf derselben Seite wie der Kopfschmerz:
 - Konjunktivale Injektion und/oder Tränenfluss
 - Nasale Kongestion und/oder Rhinorrhö
 - Augenlidödem
 - Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichts
 - Miosis und/oder Ptosis
 - Ein Gefühl der Ruhelosigkeit oder Agitation (Akathisie)
- Auftreten mit einer Frequenz zwischen 1-mal jeden zweiten Tag und 8-mal pro Tag
- Nicht besser erklärbar durch andere ICHD-3-Diagnosen

ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage

Eingelangt am: 30.11.2023, angenommen nach Überarbeitung am: 20.03.2024
Aus der Abteilung für Neurologie, Klinikum Klagenfurt, und dem LKH Wolfsberg

Korrespondenzadresse: Dr. Sonja-Maria Tesar, Klinikum Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11, E-Mail: Sonja-Maria.Tesar@kabeg.at

(Lokalisation und Dauer siehe Tabelle 1). Episodische Cluster-Kopfschmerzattacken treten häufig 1–2 Stunden nach dem Zubettgehen und am frühen Morgen auf [16]. Typisch für den Cluster-Kopfschmerz im Gegensatz zur Migräne ist der Drang der Betroffenen, sich zu bewegen. Manche Patienten berichten von einer visuellen Aura oder auch von Prodromalsymptomen wie Gähnen, Husten oder Polyurie, aber auch Übelkeit, Photophobie und Phonophobie.

Bei manchen Patienten kann Cluster-Kopfschmerz gleichzeitig mit anderen Kopfschmerzformen wie Migräne, Spannungskopfschmerz, Trigeminusneuralgie oder anderen TAK-Formen bestehen [17]. Alle vorliegenden Kopfschmerzformen erfordern eine jeweils spezifische Therapie [9].

■ Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Diagnose des Cluster-Kopfschmerzes basiert auf einer sorgfältigen Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung (Tab. 1) [9]. Elektrophysiologische Untersuchungen, Laboranalysen und Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit liefern keine relevanten diagnostischen Hinweise. Bei Erstdiagnose und bei Auftreten neurologischer Symptome sollte eine zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden (inkl. kraniozervikalem Übergang); wenn kein MRT verfügbar ist, gegebenenfalls eine Computertomografie (CT). Damit können zugrunde liegende Ursachen identifiziert werden [9]. In der Literatur sind vereinzelt Hirntumore, arteriovenöse Malformationen, Infarktareale oder entzündliche Läsionen beschrieben. Gerade bei älteren Patienten kann dem Cluster-Kopfschmerz eine nachweisbare pathologische Veränderung zugrunde liegen [18].

Zu den Differenzialdiagnosen des Cluster-Kopfschmerzes zählen sekundäre Ursachen TAK-ähnlicher Zustände, andere

TAK und Migräne. Am ähnlichsten ist die paroxysmale Hemikranie, bei der allerdings innerhalb von 24 Stunden 5 oder mehr kürzere Attacken (2–30 min) auftreten. Diese spricht zudem auf Indometacin an [9].

■ Therapie

Die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes umfasst die Akuttherapie der Attacke und die präventive Therapie zur Verringerung der Attackenfrequenz. Neben pharmakologischen Therapien sind auch manche Neurostimulationsverfahren wirksam. Physiotherapie und Psychotherapie haben sich bei den meisten Patienten als wirkungslos erwiesen [9].

Attackentherapie

Sauerstoff: Es wird die Inhalation von 100 % Sauerstoff über eine Gesichtsmaske ohne Rückatmung mit einem Flow von mindestens 12 l/min (in manchen Fällen bis 15 l/min) über einen Zeitraum von 20 Minuten empfohlen. Nasenkanülen sind nicht ausreichend [9].

Triptane: Ein Cochrane-Review belegt die Wirksamkeit von Sumatriptan 6 mg/12 mg (gepoolte Analyse), Sumatriptan 20 mg intranasal und Zolmitriptan 5 mg und 10 mg intranasal bei Cluster-Kopfschmerzattacken [19]. 15 Minuten nach Therapiebeginn mit Sumatriptan 6 mg/12 mg s.c. waren 48 % der Patienten schmerzfrei und 75 % der Patienten hatten keine oder nur noch leichte Schmerzen. Die empfohlene Dosis von Sumatriptan sind 6 mg (3 mg evtl. auch wirksam [20]). Kontraindikationen sind zerebrovaskuläre Erkrankungen und unbehandelte arterielle Hypertonie [9]. Bei den meisten Patienten tritt auch bei häufiger Anwendung keine Tachyphylaxie auf [21, 22]. Patienten mit Cluster-Kopfschmerz und Migräne können einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz entwickeln [23].

Zolmitriptan 10 mg intranasal verringerte in einer Metaanalyse von zwei Studien 30 Minuten nach Applikation den Kopfschmerz bei 63 % der Patienten (5 mg: 48 %, Placebo: 30 %) [24]. Es wird empfohlen, Zolmitriptan in das kontralaterale (und damit freie) Nasenloch zu applizieren [9]. Zolmitriptan ist nur in der 5-mg-Dosierung verfügbar. Im indirekten Vergleich war Zolmitriptan intranasal weniger wirksam als Sumatriptan s.c. [25]. Die Wirkung von Sumatriptan s.c. setzte viel schneller ein als jene von Zolmitriptan intranasal [26, 27], was als wichtig erachtet wird, da Cluster-Kopfschmerzattacken nur rund 15–180 Minuten andauern [9]. In Österreich ist Sumatriptan nur in der Dosierung von 6 mg s.c. erhältlich, Sumatriptan nasal ist gar nicht erhältlich.

Ergotaminderivate: Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ergotaminderivaten liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials – RCTs) vor [9]. Dihydroergotamin-Nasalspray kann eventuell die Intensität der Attacken mindern [28]. In Österreich ist nur Dihydroergotamin nasal verfügbar.

Lidocain: Die topische Anwendung von Lokalanästhetika ist nur bei einer Minderheit von Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen wirksam und die Wirkung ist nicht konsistent. Es liegen dazu nur Fallberichte und unkontrollierte Studien vor

Tabelle 2: Diagnostik des Cluster-Kopfschmerzes (EAN-Leitlinien 2023) [9]

Erforderlich

Komplette neurologische Untersuchung inklusive sorgfältiger Untersuchung der Hirnnerven (v.a. des N. trigeminus)
MRT des Gehirns und des kraniozervikalen Übergangs (Ausschluss zerebraler Pathologien nahe der Mittellinie)

In individuellen Fällen

Erstdiagnose, neurologische Symptome, Erstdiagnose im Alter > 60 Jahren, bei atypischer Präsentation:
wenn kein MRT verfügbar: CT der Schädelbasis (Ausschluss von Knochenstrukturen)
Liquordiagnostik (Ausschluss entzündlicher Erkrankungen)
gelegentlich: Doppler/Duplex und MRT-Angio (Differenzialdiagnose Dissektion)
gelegentlich: MR-Angiografie (Ausschluss einer arteriovenösen Malformation)

Hospitalisierung kann erforderlich sein:

- für eine intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden
- für die initiale Abklärung einer atypischen Präsentation
- bei erfolglosen Therapieversuchen mit zwei präventiven Medikamenten
- bei psychischem und physischem Stress aufgrund von therapieresistenten Formen oder persistierenden täglichen Attacken (Therapie und Unterstützung)

CT = Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie

[9]. 0,5 ml Lidocainlösung werden bei stark zurückgeneigtem Kopf (über die Bettkante hängen lassen) langsam und so weit wie möglich in die Nasenöffnung der vom Schmerz betroffenen Seite instilliert (Kopf ca. 30° in Schmerzrichtung gedreht). Danach sollte der Patient mindestens 30 Sekunden (besser bis zu zwei Minuten) in der Position bleiben.

Medikamentöse Prävention

Verapamil ist die Therapie der Wahl zur Prävention des episodischen und des chronischen Cluster-Kopfschmerzes [9]. Verapamil 120 mg 3-mal täglich verringerte bei Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz ab der zweiten Therapiewoche die Attackenfrequenz sowie den Bedarf an Akutmedikation im Vergleich zu Placebo (80 % der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Kopfschmerzfrequenz) [29]. Vor Therapiebeginn mit Verapamil ist ein EKG zwingend erforderlich. Die Dosis wird beginnend mit 80 mg täglich alle 3–4 Tage bis auf eine Tagesdosis von 480 mg erhöht (Erhöhung unter EKG-Kontrolle auf bis zu 1.000 mg möglich). Die Gabe von Retardpräparaten 2-mal täglich sollte aus Praktikabilitätsgründen erwogen werden. Bei jeder erreichten Dosissteigerung um 160 mg sollte ein EKG durchgeführt werden. Bei Beendigung der Verapamil-Therapie muss die Dosis über 2–4 Wochen langsam reduziert werden. Vor einer Dosisreduktion sollte für eine gewisse Zeit völlige Beschwerdefreiheit bestanden haben. Ein Vorteil der langsamen Dosisreduktion ist, dass das Wiederauftreten von Attacken erkannt werden kann, wenn die erforderliche Mindestdosis von Verapamil unterschritten wird. Die häufigsten Nebenwirkungen von Verapamil sind Müdigkeit, Obstipation, Knöchelschwellung, Gingivahyperplasie sowie eine negative Inotropie und Chronotropie. Rund ein Drittel der Patienten entwickelt unter Verapamil eine Bradykardie [9].

Lithium sollte wegen der geringen therapeutischen Breite nur bei Patienten angewendet werden, die auf Verapamil nicht ansprechen (cave: Interaktion mit Indometacin) [9] und findet hauptsächlich beim chronischen Cluster Anwendung. Heikel und damit streng zu kontrollieren ist der Serum-Spiegel von Lithium wegen des Nebenwirkungsprofils, er sollte 1,2 mmol/l nicht übersteigen. Ideal scheint ein Spiegel von 0,6–0,8 mmol/l zu sein, obwohl die Korrelation zwischen Spiegel und Effektivität nicht belegt ist. Der Spiegel muss immer als sogenannter Tal-Spiegel vor einer nächsten Lithium-Einnahme abgenommen werden. Vor allem zu Beginn der Lithium-Behandlung sind folgende Nebenwirkungen beobachtet worden: feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit. Diese klingen jedoch meist im Therapieverlauf oder nach Dosisreduktion wieder ab. Häufig kommt es zu einer Gewichtszunahme. Unter Langzeittherapie mit Lithium sind Schädigungen von Niere, der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen möglich.

Systemische oder lokale Kortikosteroide bieten bei Cluster-Kopfschmerzperioden, die kürzer als drei Monate andauern, aufgrund ihres rascheren Wirkeintritts möglicherweise einen Vorteil gegenüber Verapamil. Kortikosteroide können auch zur Überbrückung bis zum Wirkeintritt von Verapamil angewendet werden. In den Leitlinien sind sie nicht für die Therapie des chronischen Cluster-Kopfschmerzes empfohlen [9]. In der Praxis können Kortikosteroide allerdings bei einzelnen Patienten mit therapieresistentem chronischem Cluster-Kopfschmerz die einzig wirksame Therapie darstellen und

den Betroffenen zeitlich begrenzt Schmerzfreiheit verschaffen. Die Häufigkeit der Kortikosteroidgabe ist allerdings strikt zu limitieren. Kortikosteroide können oral oder intravenös verabreicht werden. Eine Alternative zur systemischen Kortisongabe wäre eine GON-Blockade (Blockade des N. occipitalis major) mit Kortikosteroiden und Lokalanästhetika. Dafür gibt es zwar wenig Evidenz, aufgrund klinischer Erfahrungen aber eine starke Empfehlung. Die Datenlage zu Kortikosteroiden beim Cluster-Kopfschmerz umfasst überwiegend Studien mit nur wenigen Patienten. Bei einigen Patienten konnte eine vollständige Remission der Cluster-Kopfschmerzattacken erzielt werden. In manchen Fällen treten bei abnehmender Kortikosteroiddosis wieder Attacken auf [27].

Zu **Topiramat** liegen keine RCTs vor. In Fallserien und offenen Studien gab es Hinweise auf eine präventive Wirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen von Topiramat sind kognitive Störungen, Parästhesien und Gewichtsverlust (Kontraindikationen: Nierensteine und Glaukom). Die Nebenwirkungen können durch langsames Aufdosieren um 25 mg/Woche verringert werden [9]. Aktuell existiert ein „Rote-Hand-Brief“ für diese Substanz in Österreich, was den Einsatz dieser Substanz bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund von potentiellen Schäden beim Kind noch weiter einschränkt.

Ergotamine haben ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und werden nur selten als Langzeittherapie eingesetzt (1–2 Monate bei kurzen Cluster-Kopfschmerzepisoden). Sie können als Zusatzmedikation die Wirksamkeit anderer Medikamente erhöhen [9]. In Österreich ist nur Dihydroergotamin nasal als Attackentherapie verfügbar, jedoch kein Präparat für eine orale oder i.v.-Prophylaxe.

Triptane: Grundsätzlich haben Triptane in der Therapie des Cluster-Kopfschmerzes ihren Einsatz in der Akuttherapie (siehe Kapitel Akuttherapie). Der präventive Einsatz wird vor allem bei Triptanen mit längerer Halbwertszeit bei nächtlichen Attacken diskutiert, jedoch kontroversiell [9].

Melatonin verringerte in einem RCT die Kopfschmerzhäufigkeit und den Schmerzmedikamentengebrauch [30].

Zu **Onabotulinumtoxin A**, **ketogener Diät**, **Clomiphen** und **Ketamin** liegen nur Fallberichte vor, die einen gewissen Effekt zeigen [9].

Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin gene-related peptide (CGRP): CGRP ist bei Cluster-Kopfschmerzattacken erhöht und kann während Cluster-Kopfschmerzperioden Attacken auslösen. Es normalisiert sich unter Therapie [31, 32]. In einem RCT verringerte eine präventive Therapie mit Galcanezumab 300 mg s.c. bei Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz die wöchentliche Cluster-Kopfschmerzfrequenz im Vergleich zu Placebo, nicht aber in einem RCT mit Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz [33, 34]. In einer offenen Langzeitstudie mit Patienten mit episodischem oder chronischem Cluster-Kopfschmerz war Galcanezumab erfolgreich und gut verträglich [35]. Galcanezumab ist von der US Food and Drug Administration (FDA) für die Therapie des episodischen Cluster-Kopfschmerzes zugelassen, hat aber keine Zulassung der European Medicines Agency (EMA)

für die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes. Fremanezumab war in der Prävention des episodischen Cluster-Kopfschmerzes Placebo nicht überlegen (Posterpräsentation) [9]. Daher können wir diese Therapie österreichischen Patienten in einer Dosierung von 240 mg pro Monat nur als sogenannten „individuellen Heilversuch“ anbieten.

Kombinationstherapien: Für Kombinationstherapien gibt es keine klare Empfehlung der EAN. Da manche Patienten, insbesondere jene mit chronischem Cluster-Kopfschmerz, davon profitieren können, kann die Entscheidung in Einzelfällen und daher individuell für eine Kombinationstherapie getroffen werden.

Nicht-invasive und invasive Interventionen

Die **Neurostimulation des Ganglion sphenopalatinum (GSP)** war in Studien sowohl in der Therapie von Attacken als auch präventiv erfolgreich. Diese Therapie steht aber nicht zur Verfügung, da sich der Originalhersteller des Stimulatorimplantats vom Markt zurückgezogen hat [9].

Eine **interventionelle subokzipitale Injektion** einer Mischung von schnell und lang wirksamen Steroiden zeigte in zwei RCTs einen präventiven Effekt [9].

Die **Stimulation des Nervus occipitalis major** hat in unkontrollierten Studien positive Effekte gezeigt; die Wirkung unterschied sich in einem RCT jedoch nicht von der Scheinstimulation. Wegen der hohen Komplikationsrate (Elektrodenbrüche, Elektrodendislokationen, Infektionen) sollte sie nur an erfahrenen Zentren bzw. im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Wegen des geringeren Risikos sollte sie jedoch vor der tiefen Hirnstimulation angewendet werden [9].

Für die **tiefe Hirnstimulation** wurden positive Effekte bei therapieresistentem Cluster-Kopfschmerz gezeigt; allerdings wurden auch Verschlechterungen nach initialer Verbesserung beobachtet und es wurden Todesfälle verzeichnet. Es werden Methoden mit geringerer Komplikationsrate beforscht [9]. Insgesamt ist diese Methode jedenfalls Zentren mit Erfahrung vorbehalten.

Zu noch invasiveren oder destruierenden Interventionen liegen nur Einzelberichte mit kontroversiellem Ausgang vor [9]; sie werden nicht empfohlen.

■ Zusammenfassung der Empfehlungen

Attackentherapie

- Therapie der ersten Wahl bei akuten Cluster-Kopfschmerzattacken ist Sumatriptan 6 mg s.c. oder die Inhalation von 100 % Sauerstoff über eine Gesichtsmaske (≥ 12 l/min über 15 min).
- Eine Alternative ist Zolmitriptan 5 mg oder Sumatriptan 20 mg als Nasalspray. Der Zolmitriptan-5-mg-Nasalspray hat einen langsameren Wirkeintritt als injiziertes Sumatriptan, ist aber besser verträglich. Der Sumatriptan-20-mg-Nasalspray ist in Österreich nicht verfügbar.
- nVNS ist empfohlen zur Therapie der akuten Attacken eines episodischen, aber nicht eines chronischen Cluster-Kopfschmerzes. Die Kosten werden von den Kassen nicht übernommen. Da die Geräte nicht mit Akkus ausgestattet

sind, müssen sie, sobald die Batterien leer sind, komplett ersetzt werden.

- Dihydroergotamin-Nasalspray und Lidocain haben nur eine schwache Empfehlung.

Präventive Therapie

- Die erste präventive Therapie des Cluster-Kopfschmerzes ist in der Regel Verapamil (≥ 240 mg täglich; Maximaldosis 1.000 mg unter EKG-Kontrolle). Die Maximaldosis richtet sich nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Ein EKG-Monitoring ist obligat (durchzuführen, wenn eine Steigerung um 160 mg erreicht ist).
- Lithium ist Therapie der zweiten Wahl, wenn Verapamil nicht wirksam oder kontraindiziert ist (Lithium-Spiegelkontrolle). Die Maximaldosis richtet sich nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit bzw. Serumspiegel-Kontrollen.
- Topiramat (≥ 100 mg täglich, beginnend mit einer Tagesdosis von 25 mg) wurde bisher aber nur in nicht validen Studien untersucht. Cave: Rote-Hand-Brief: Teratogenität.
- Kortikosteroide über einen kurzen Zeitraum können bei Patienten mit kurzen Cluster-Kopfschmerzperioden eine Option sein, um die Zeit bis zum Wirkeintritt anderer Wirkstoffe zu überbrücken (Start mit 250–500 mg Methylprednisolon [-äquivalent] i.v., dann 60–100 mg Methylprednisolon [-äquivalent] täglich über 5 Tage, dann schrittweise Dosisreduktion).
- Ergotamintartrat (in Österreich nicht mehr erhältlich) oder Frovatriptan sind für die Kurzzeitprävention empfohlen. Eine Option ist Eletriptan.
- Wenn eine Monotherapie nicht ausreicht, kann eine Kombinationstherapie von Vorteil sein.
- Eine pharmakologische Nervenblockade des Nervus occipitalis major mit Bethameton plus Lidocainhydrochlorid ist empfohlen und kann wiederholt werden. Die Nervenblockade ist eine Alternative zur i.v.- oder p.o.-Gabe von Steroiden.
- Zwischen einer Blockade mit einem Kortikosteroid oder mit einem Lokalanästhetikum ist zu differenzieren.
- Galcanezumab 300 mg s.c. 1-mal monatlich kann bei Patienten mit therapierefraktärem Cluster-Kopfschmerz versucht werden (FDA-Zulassung, aber keine EMA-Zulassung). In Österreich ist Galcanezumab nur in der Dosierung von 240 mg verfügbar.
- Chirurgische Interventionen sind bei den meisten Patienten nicht empfohlen.
- Zur Neurostimulation (z. B. nicht-invasive Vagusnervstimulation und Neurostimulation des Ganglion sphenopalatinum) sind europäische Konsensusberichte publiziert [36, 37].

OÄ Dr. Sonja-Maria Tesar



Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 2003. Turnusausbildung in Klagenfurt und Linz. 2006 Planung und Umsetzung der ersten und einzigen Kinder-Kopfschmerzambulanz in Oberösterreich im AKH Linz gemeinsam mit Prim. Priv.-Doz. Dr. Christian Lampl. 2007 Diplom Arzt für Allgemeinmedizin. Seit 2010 Leitung Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt. 2011 Fachärztin für Neurologie. Seit 2012 Erste Oberärztin, Abteilung für Neurologie, Klinikum Klagenfurt. 2016 Zusatzfach Intensivmedizin. Seit 2018 Medizinische Direktorin LKH Wolfsberg.

Präsidentin der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, Vorstandsmitglied der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft. Seit 2011 Schmerzdiplo-m der Öst. Ärztekammer. Zahlreiche Publikationen in Fachzeitschriften und Büchern sowie Vortragstätigkeit.

Literatur:

1. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28: 614–8.
2. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279–83.
3. Gaul C, Christmann N, Schröder D, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32: 571–7.
4. Frederiksen HH, Lund NL, Barloese MC, Petersen AS, Jensen RH. Diagnostic delay of cluster headache: a cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia* 2020; 40: 49–56.
5. Kim BS, Chung PW, Kim BK, et al. Diagnostic delay and its predictors in cluster headache. *Front Neurol* 2022; 13: 827734.
6. Sánchez Del Río M, Leira R, Pozo-Rosich P, Láinez JM, Alvarez R, Pascual J. Errors in recognition and management are still frequent in patients with cluster headache. *Eur Neurol* 2014; 72: 209–12.
7. Ji Lee M, Cho SJ, Wook Park J, et al. Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39: 1249–56.
8. Trejo-Gabriel-Galan JM, Aicua-Rapún I, Cubo-Delgado E, Velasco-Bernal C. Suicide in primary headaches in 48 countries: a physician-survey based study. *Cephalalgia* 2018; 38: 798–803.
9. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology Guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol* 2023; 30: 2955–79.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
11. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 2005; 64: 469–74.
12. Lund N, Barloese M, Petersen A, Haddock B, Jensen R. Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not. *Neurology* 2017; 88: 1069–76.
13. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354–61.
14. Meyer EL, Laurell K, Artto V, et al. Lateralization in cluster headache: a Nordic multicenter study. *J Headache Pain* 2009; 10: 259–63.
15. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: Demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52: 99–113.
16. Barloese M, Lund N, Petersen A, Rasmussen M, Jennum P, Jensen R. Sleep and chronobiology in cluster headache. *Cephalalgia* 2015; 35: 969–78.
17. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18006.
18. Edvardsson B. Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. *Springer plus* 2014; 3: 64.
19. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD008042.
20. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Hustedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005; 45: 1069–72.
21. Ekblom K, Krabbe A, Miceli G, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995; 15: 230–6.
22. Leone M, Proietti Cecchini A. Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology* 2016; 86: 194–5.
23. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109–13.
24. Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache* 2009; 49: 1315–23.
25. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Network meta-analysis of therapies for cluster headache: Effects of acute therapies for episodic and chronic cluster. *Headache* 2022; 62: 482–511.
26. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018; 17: 75–83.
27. Diener HC, May A. Drug treatment of cluster headache. *Drugs* 2022; 82: 33–42.
28. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004; 56: 488–94.
29. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54: 1382–5.
30. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494–6.
31. Snøer A, Vollesen ALH, Beske RP, et al. Calcitonin-gene related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39: 575–84.
32. Vollesen ALH, Snøer A, Beske RP, et al. Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1187–97.
33. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1081–90.
34. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase-3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia* 2020; 40: 935–48.
35. Riesenberger R, Gaul C, Stroud CE, et al. Long-term open-label safety study of galcanezumab in patients with episodic or chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2022; 42: 1225–35.
36. Jurgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: Expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia* 2014; 34: 1100–10.
37. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: Position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Klinik Hietzing Wien, 2. Neurologische Abteilung

Lecture Board:

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

A. o. Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

meindfp.at

akademie der ärzte

Aktuelles E-Learning DFP-Konto SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

Diagnose und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

1. Was trifft auf den Cluster-Kopfschmerz zu? (3 richtige Antworten)

- a. Typisch für den Cluster-Kopfschmerz sind lang andauernde Schmerzattacken.
- b. Bei episodischem Cluster-Kopfschmerz wechseln sich symptomatische Perioden von meist 4–12 Wochen und symptomfreie Intervalle von mindestens 3 Monaten ab.
- c. Der Cluster-Kopfschmerz ist strikt unilateral.
- d. Typisch für den Cluster-Kopfschmerz ist der Drang der Betroffenen, sich zu bewegen.

AUTOR
S. M Tesar, C. Uhlir

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: 168880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen

Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

2. Die diagnostische Abklärung des Cluster-Kopfschmerzes umfasst sinnvollerweise: (2 richtige Antworten)

- Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung
- Elektrophysiologische Untersuchungen
- Liquordiagnostik
- Magnetresonanztomografie bzw. wenn nicht verfügbar, Computertomografie

3. Für die Therapie von Cluster-Kopfschmerzattacken sind empfohlen: (2 richtige Antworten)

- 100% Sauerstoff
- Sumatriptan 6 mg s.c.
- Kortikosteroide
- Frovatriptan 2,5 mg

4. Für die Prävention des Cluster-Kopfschmerzes können eingesetzt werden: (3 richtige Antworten)

- Verapamil
- Lithium
- Ergotamine
- Galcanzumab

Abmelden

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkten finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 54 und zum Inserat auf Seite 28

Bezeichnung des Arzneimittels: Milnacipran Rivopharm 25 mg Hartkapseln, Milnacipran Rivopharm 50 mg Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 25 mg Milnacipran-Hydrochlorid (entsprechend 21,77 mg Milnacipran) oder 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid (entsprechend 43,55 mg Milnacipran). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat Carmellose-Calcium Povidon K 30 Wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat Talkum Kapselhülle: rotes Eisenoxid (E172) Titandioxid (E171) gelbes Eisenoxid (E172) Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Dieses Arzneimittel darf in folgenden Fällen NICHT ANGEWENDET WERDEN: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan, etc.) (siehe Abschnitt 4.5). – in der Stillzeit, – bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Dieses Arzneimittel darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden: – in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5) – bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva, andere Antidepressiva. ATC-Code: N06AX17. **INHABER DER ZULASSUNG:** Rivopharm Limited, 17 Corrig Road, Sandyford, Dublin 18, Irland. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Dosierung und, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. STAND DER INFORMATION:** Dezember 2020.

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 54 und zum Inserat auf Seite 45

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 Ginkgolavonglykoside 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 hirnanorganisch 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. Stand:** 02.2014/DKA

Cerebogan® 120 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: 120 mg Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (EGb 761) (DEV = 35–67:1). Der Extrakt ist quantifiziert auf 26,4–32,4 mg Ginkgolavonglykoside und 6,48–7,92 mg Terpenlaktone, davon 3,36–4,08 mg Ginkgolide A, B und C und 3,12–3,84 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, Titandioxid (E-171), Eisenoxid rot (E-172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Cerebogan® 120 mg-Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von hirnanorganisch 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® 120 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. Stand:** 10.2013/DKA

Nervenscheidentumore mit paraspinaler Ausdehnung: Erfahrungen mit individualisierter, interdisziplinärer und funktionserhaltender Therapiestrategie

K. Aufschnaiter-Hießböck¹, A. Grimmer¹, V. Sölva¹, K. M. Geley-Eder¹, M. Schmidt², A. Gruber¹

Kurzfassung: *Hintergrund:* Spinale Nervenscheidentumore mit Ausdehnung nach paraspinal (histologisch meist Schwannome und als „Sanduhr-neuriome“ oder „dumbbell-shaped“-Schwannome bezeichnet) werden in der Literatur mit ca. 6–18 % aller intraspinalen Neoplasien angegeben. Die für Neurochirurgen oft ungewohnte paraspinale Anatomie, insbesondere ein Involvierern von Arteria vertebralis, Pleura und Nervenplexus, macht eine individuelle bzw. interdisziplinäre Therapiestrategie nötig.

Patienten und Methoden: Aus einer prospektiven Kohorte von 62 Patienten, behandelt von 01/2021 bis 12/2023, mit intraspinalen Raumforderungen hatten 7 Patienten (11,3 %) Nervenscheidentumore mit paraspinaler Ausdehnung (4 männlich, 3 weiblich, Alter 28–76 Jahre, 46,1 ± 16,7 Jahre). 4 Schwannome waren zervikal lokalisiert, 1 thorakal, 1 lumbal und 1 sakral. Die individualisierte, interdisziplinäre OP-Strategie bzgl. OP-Zugang und Resektionsausmaß sowie klinische Präsentation und Outcome wurden analysiert. Ziele waren neben dem größtmöglichen Resektionsausmaß der neurologische Funktionserhalt und der Erhalt der Stabilität durch einen unilateralen Zugang.

Ergebnisse: Sämtliche Operationen wurden unter multimodalem Neuromonitoring durchgeführt, bei allen Patienten wurde der spinale Tumoranteil über eine Hemilaminektomie/unilaterale Facetten-gelenkresektion entfernt. Bei 4/7 Patienten (57 %) wurde eine Totalexstirpation durchgeführt, 1 Tumor wurde erweitert biopsiert und bei 2 Tumoren wurde ein kalkulierter Resttumor belassen; ein Tumor mit Ausdehnung in den Plexus brachialis wurde in einem zweiten Schritt interdisziplinär mit Kollegen der plastischen Chirurgie über einen anterolateralen Zugang reseziert. Bei einem zervikalen Schwannom mit Wirbelkörperarrosion wurde in einem 2. Schritt eine Korporektomie und 360 Grad-Stabilisierung mit Karbonimplantaten vorgenommen. Keiner der Patienten hatte eine postoperative motorische

Verschlechterung oder Störungen des autonomen Nervensystems. Präoperativ bestehende ataktische Störungen zeigten sich regredient. Bei der 6- bzw. 12-monatigen Verlaufskontrolle zeigten sich bei keinem Patienten Hinweise für eine Wirbelsäuleninstabilität.

Zusammenfassung: Durch das komplexe Wachstum der paraspinal wachsenden Tumore kann eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit plastischen Chirurgen bzw. Thoraxchirurgen erforderlich sein. Unsere Behandlungsstrategie basiert auf einer individualisierten OP-Strategie, Priorität hat der neurologische Funktionserhalt mithilfe von multimodalem, intraoperativem Neuromonitoring. Zum Erhalt der Wirbelsäulenstabilität wird auch bei großem intraduralem Tumoranteil eine Hemilaminektomie als Zugang präferiert. Sollte eine Stabilisierungsoperation notwendig sein, kommt aufgrund der reduzierten Artefakte Karboninstrumentarium zum Einsatz.

Schlüsselwörter: Nervenscheidentumor, „dumbbell-shaped“ Schwannom, Nervenplexus, Arteria vertebralis

Abstract: Spinal nerve sheath tumors with paraspinal extension. *Background:* Spinal nerve sheath tumors with paraspinal extension, often referred to as „hourglass neurinomas“ or „dumbbell-shaped“ schwannomas, are reported in the literature to constitute approximately 6–18 % of all intraspinal neoplasms. The often unfamiliar paraspinal anatomy for neurosurgeons, particularly involving the vertebral artery, pleura, and nerve plexus, necessitates a tailored and interdisciplinary therapeutic strategy.

Patients and methods: From a prospective cohort of 62 patients (2021–2023) with intraspinal masses, 7 patients (11.3%) presented with nerve sheath tumors extending paraspinally (4 male, 3 female, ages 28–76 years, mean age 46.1 ± 16.7 years). Four tumors were located in the cervical region, one

thoracic, one lumbar, and one sacral. The individualized, interdisciplinary surgical strategy regarding surgical approach and extent of resection, as well as clinical presentation and outcomes, were analyzed. The goals were maximal resection, preservation of neurological function, and maintenance of stability through a unilateral approach.

Results: All surgeries were performed under multimodal neuromonitoring, with the spinal component of the tumors removed via hemilaminectomy/unilateral facet-joint resection. In 4 out of 7 patients (57%), a total excision was achieved, one tumor was extensively biopsied, and in two cases, a calculated residual tumor was left. A tumor extending into the brachial plexus was resected in a second interdisciplinary step with plastic surgeon colleagues via an anterolateral approach. In a case of cervical schwannoma with vertebral body erosion, a corporectomy and 360-degree stabilization with carbon implants were performed in a second step. None of the patients experienced postoperative motor deterioration or autonomic nervous system disturbances. Preoperative ataxic disturbances showed regression. At the 6 and 12-month follow-up, there was no evidence of spinal instability in any patient.

Conclusion: The complex growth of „dumbbell-shaped“ nerve sheath tumors can necessitate interdisciplinary collaboration with plastic or thoracic surgeons. Our treatment strategy is based on a tailored surgical approach, prioritizing the preservation of neurological function through multimodal intraoperative neuromonitoring. To maintain spinal stability, even with significant intradural tumor components, hemilaminectomy is preferred as the surgical access. If stabilization surgery is required, carbon instrumentation is used due to reduced artifact presence. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2024; 25 (2): 38–43.**

Keywords: nerve sheath tumor, dumbbell schwannoma, nerve plexus, vertebral artery

■ Einleitung

Nervenscheidentumore mit paraspinaler Ausdehnung werden mit einer Häufigkeit von ca. 6–18 % aller intraspinalen Tumore in der Literatur angegeben [1–4]. Sie gehen meist von den Schwann-Zellen der dorsalen Nervenwurzeln aus [4, 5] und

können nach medial gegen das Myelon/Cauda, nach lateral entlang der Nervenwurzeln, nach ventral in den Wirbelkörper oder nach dorsal gegen die Lamina vertebralis wachsen. Die charakteristische „Hantelform“ oder „dumbbell shape“ resultiert aus der Tumorverschmälerung durch die knöcherne Barriere im Neuroforamen, gefolgt von freiem Wachstum lateral des Foramens [5]. Sie können in der gesamten Wirbelsäule vorkommen, mit einer leicht erhöhten Prävalenz in den zervikalen und lumbalen Segmenten [1–4, 6, 7]. Die Tumore können sowohl intra- / extradural, als auch rein extradural gelegen sein [6, 8]. Klinisch präsentieren sich die Tumore am häufigsten mit radikulären Schmerzen, Rücken- bzw. Nackenschmerzen und

Eingelangt am: 30.04.2024, angenommen am: 21.05.2024

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neuromed Campus, und ²Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Kepler Universitätsklinikum, Linz

Korrespondenzadresse: Dr. Kathrin Aufschnaiter-Hießböck, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neuromed Campus, Kepler Universitätsklinikum, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-mail: Kathrin.Aufschnaiter-Hießboeck@kepleruniklinikum.at

bei Myelonkompression mit ataktischen Störungen, Sensibilitätsausfällen und Paresen [8–10]. Blasen-/Darmentleerungsstörungen sind bei entsprechender Myelon- oder Caudakompression ebenfalls möglich [8, 10].

Histologisch entspricht ein Großteil der „dumbbell-shaped“-Tumore Schwannomen CNS WHO Grad 1, seltener Neurofibromen CNS WHO Grad 1. Maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST) und maligne melanotische Schwannome (MMNST) sind sehr selten [3, 7, 8, 11, 12]. Es gibt verschiedene Wachstumsklassifikationen [13–15]; eine sehr detaillierte und auch die 3-dimensionale Ausdehnung gut beschreibende Klassifikation für zervikale Schwannome ist die von Asazuma et al. [11], die Myelonkompression, Arrosion von Wirbelkörper und/oder Lamina und das Wachstum nach lateral entlang der Nervenwurzel (in den Nervenplexus) darstellt.

Creze et al. [16] beschreiben paravertebrale Strukturen wie Muskeln, Gefäße, Nerven und Knochen, die bei der Resektion eines paraspinalen Tumors zu beachten sind, sowie deren präoperative radiologische Evaluierung. Besonderes Augenmerk ist auf die venöse und arterielle Vaskularisation im Neuroforamen [17] zu richten, da es intraoperativ hier zu ausgedehnten Blutungen kommen kann [15]. Im Unterschied zu Schwannomen mit einer rein intraduralen Ausdehnung können „dumbbell“-Schwannome mit Risikostrukturen wie Arteria vertebralis, Pleura oder Nervenplexus verwachsen sein. Für eine bestmögliche Resektion der „dumbbell“-Schwannome unter Erhalt der neurologischen und biomechanischen Funktionen sind Kenntnisse in der mikrochirurgischen spinalen Tumorsektion sowie Erfahrung mit intraoperativem Neuromonitoring und wirbelsäulenchirurgisches Fachwissen unabdingbar.

Plexuschirurgische Operationen können innerhalb der neurochirurgischen Abteilung oder interdisziplinär mit der plastischen Chirurgie durchgeführt werden. Thorakale Tumoranteile mit Pleurakontakt bergen die Gefahr eines Pneumothorax [15, 18], ein thoraxchirurgisches Stand-by bzw. zweizeitige Resektion ist daher sinnvoll [19]. Harrison et al. beschreiben einen einzeitigen neurochirurgisch-thorakoskopischen Eingriff [20].

Eine Tumorsektion über eine Hemilaminektomie (Schonung des Wirbelsäulenalignments durch den Erhalt der dorsalen Zuggurtung) sollte angestrebt werden [1, 2, 9, 21–23], um einer späteren Instabilität oder Kyphosierung [13, 24] entgegenzuwirken. Dabei kann über ein Undercutting der Basis des Processus spinosus eine gute Sicht bis zum kontralateralen Abgang der lokalen Nervenwurzel erreicht werden [22, 23]. Ein frühes postoperatives Röntgen im Stehen dient als Basisuntersuchung für die mögliche Entwicklung einer Instabilität.

Um eine vollständige Tumorsektion zu erreichen, kann insbesondere bei „dumbbell“-Neurinomen mit langstreckigem Involvier der Nervenwurzel eine Wurzelresektion nötig sein – entsprechende motorische Ausfälle sind dabei möglich und werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von ca. 5–22 % angegeben [3, 13]. Während bei motorisch weniger eloquenten Wurzeln wie C2 oder C3 keine Ausfälle zu erwarten sind, sind bei den Wurzeln C5 und sowie C8 regelmäßig Defizite beschrieben. Vandenbulcke et al. [6] untersuchten in einer prospektiven Studie das Outcome von 26 Patienten nach rou-

tinemäßiger Resektion von betroffenen Nervenwurzeln. Bei 14 von ihnen waren sog. funktionelle Nervenwurzeln (C5–T1 und L3–S1) betroffen. Bei 1/9 Patienten trat ein neues, im mittleren Follow-up von 22,4 Monaten persistierendes, motorisches Defizit auf. Bei 1/5 Patienten mit präoperativem Defizit kam es zu einer persistierenden motorischen Verschlechterung. Insgesamt konnte bei 84,6 % eine Totalresektion erreicht werden. Nakamura et al. [21] berichteten von dauerhaften motorischen Defiziten nach Nervenwurzelresektion bei 6/71 Patienten (8,5 %). Andere Autoren empfehlen nach Möglichkeit eine Schonung von funktionellen Nervenwurzeln unter Neuromonitoring, um bleibende motorische Ausfälle zu verhindern [8, 9, 12]. Seppälä et al. [8] beschreiben nur bei 50 % der inkomplett resezierten Tumore eine klinisch relevante Größenprogredienz nach einem Intervall von mehreren Jahren. Die Verbesserung einer präoperativen Ataxie durch die Tumorsektion und Myelondekompression wurde in mehreren Arbeiten beschrieben [8, 21].

■ Patienten und Methoden

Im Zuge einer prospektiven Single-Center-Studie über intraspinale, intradurale Raumforderungen wurden zwischen 01/2021 und 12/2023 an unserer Abteilung 62 Patienten operiert. 15 Patienten an Nervenscheidentumoren, davon 7 (11,3 %) an „dumbbell-shaped“-Tumoren mit Ausdehnung lateral des Spinalkanals. 4 Patienten waren männlich, 3 weiblich, Alter 28–76 Jahre ($46,1 \pm 16,7$). Die Basisdaten der Patienten, insbesondere Tumorlokalisation, Klinik und Histologie sind in Tabelle 1 abgebildet.

Tumorlokalisation

5 Tumore waren zervikal bzw. zervikothorakal lokalisiert (Wurzeln C3, C4, C8), 1 Tumor lumbal intra-/extraforaminär (Wurzel L3) und 1 im Sacrum in der Wurzel S1. Die zervikalen Tumore wiesen dabei teils ein komplexes Wachstum auf.

Radiologie

In präoperativen bildgebenden Untersuchungen mittels MRT, CT, Röntgen (z. T. mit Funktionsaufnahmen) wurden das Ausmaß der Myelonkompression, Lage von Risikostrukturen wie die A. vertebralis, Pleura, Nervenplexus, Knochenarrosion durch den Tumor und das Alignment der Wirbelsäule im Stehen beurteilt. Bei komplexem Tumorwachstum wurde zusätzlich eine frühes postoperatives MRT zur Resektionskontrolle durchgeführt.

Operation

Die Operationen wurden in 4-Handtechnik unter multimodalem Neuromonitoring (MEP, SSEP, autonomes Nervensystem) durch dasselbe OP-Team sowohl unter wirbelsäulen- als auch neurochirurgischen Gesichtspunkten durchgeführt. Auch bei großen, auf die Gegenseite reichenden, intraspinalen Tumoranteilen konnte bei allen Patienten der Tumor über eine Hemilaminektomie entfernt werden. Bei bildgebend verifiziertem Tumorkontakt mit der Arteria vertebralis kam eine Doppler-Sonde zur Detektion zum Einsatz.

Eine gefäßschonende Operationstechnik gelang bei allen Operationen. Die Wurzeln C4 und C3 wurden mit dem Tumor reseziert. Die Wurzeln L3 und S1 konnten mit intraopera-

Tabelle 1: Basisdaten Patienten										
Patient ID	Seite	Ge-schlecht	Alter	Nerven-wurzel	Anatomische Risikozonen	Neurologie prä-OP	Neurologie post-OP	Behandlungsstrategie	Stabilisierungs-Operation	Histologie
1	links	m	42	C4, Wurzel reseziert	Art. vertebralis, Wirbelkörperarrosion	Hemiparese li, sens. Niveau ab L1	Rückbildung sämtlicher Defizite	1) Tumorexstirpation von dorsal über Hemilaminektomie/Facetten-gelenkresektion 2) Korporektomie und 360° Instrumentierung	Ja	Schwannom CNS WHO Grad 1
2	rechts	m	65	C4, Wurzel reseziert	Art. vertebralis, Plexus cervicalis	Gangunsicherheit, Hypästhesien beide OE und UE	Rückbildung Gang-unsicherheit und der Hypästhesien, Rest-hypästhesie zervikal	1) Tumortotalexstirpation von dorsal über Hemilaminektomie 2) interdisz. plexuschirurgischer Eingriff mit plast. Chirurgen	Nein	Schwannom CNS WHO Grad 1
3	links	f	74	C8, Wurzel reseziert	Pleura, Lunge, Art. carotis, Ven. jugularis, Ösophagus	Schmerzen und Parese C8 li mit Atrophie Musc. interossei li Hand	Besserung (!) der Schmerzen und deutl. Besserung der Parese, kein neues Defizit	Erweiterte Biopsie /Tumorexstirpation aus Neuroforamen über Hemilaminektomie/Facetten-gelenkresektion	Nein	Schwannom CNS WHO Grad 1
4	rechts	f	29	S1, Wurzel erhalten	Wachstum im Sacrum bis Grenze zu kleinem Becken	Schmerzen S1 re	Rückbildung der Schmerzen, kein neues Defizit	Tumorexstirpation über dorsalen Zugang, Tumorreste bei infiltrativem Wachstum	Nein	Maligner melanotischer Nervenscheiden-tumor
5	links	m	40	C3, Wurzel reseziert	Art. vertebralis	Ataxie, sensibles Niveau ab C4, Hemiparese links	Rückbildung der Defizite	Tumortotalexstirpation von dorsal über Hemilaminektomie/Facetten-gelenkresektion	Nein	Schwannom CNS WHO Grad 1
6	rechts	m	39	L3, Wurzel erhalten	—	Pseudoradikuläre Schmerzen re UE	Rückbildung der Schmerzen, kein neues Defizit	Tumortotalexstirpation von dorsal über Hemilaminektomie/Facetten-gelenkresektion	Nein	Schwannom CNS WHO Grad 1
7	rechts	f	34	C4, Wurzel reseziert	Art. vertebralis	Zervikalgie, pseudorad. Schmerzen re OE	Restschmerzen zervikal und re OE, kein neues Defizit	Tumortotalexstirpation von dorsal über Hemilaminektomie/Facetten-gelenkresektion	Nein	Schwannom CNS WHO Grad 1

tiver elektrophysiologischer Stimulation identifiziert und erhalten werden. Lumbal konnte der Tumor dabei vollständig entfernt werden. Sakral zeigte sich ein melanotischer Tumor innerhalb der Nervenwurzel S1. In der direkten Nervenstimulation (DNS) durch intraoperatives Neuromonitoring kam es zu Reaktionen des Musculus gastrocnemius und Musculus sphincter ani, sodass die Nervenwurzel aufgrund der Funktionalität erhalten wurde. Bei diffus versprengten Melaninspots wurde die Resektion als subtotal bezeichnet. 5 Tumore wurden über einen dorsalen Zugang komplett operiert, bei einem Patienten wurde zweizeitig ein plexuschirurgischer Eingriff über einen anterolateralen Zugang vorgenommen. Ein Patient mit Wirbelkörperarrosion durch den Tumor wurde geplant im Anschluss korporektomiert und 360-Grad-stabilisiert. Dabei wurde Karbonmaterial verwendet, um Artefakte bei Tumorverlaufskontrollen mittels MRT zu vermeiden.

Neuromonitoring

Im Rahmen des Neuromonitorings kamen neben den Standardableitungen, wie somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP), inkl. Pudendus-SSEP und motorisch evozierten Potentialen (MEP) sowie der direkten Nervenstimulation (DNS), zusätzlich Programme zum Einsatz, die ursprünglich für die Beckenchirurgie entwickelt wurden. Diese ermöglichten die bessere Überwachung von Funktionen des autonomen Nervensystems durch intraoperative Messungen des Blasendrucks, die motorische Stimulation des externen und internen Analsphinkters sowie des Harnröhrensphinkters zum bestmöglichen Funktionserhalt.

Ergebnisse

Resektionsausmaß (Tabelle 1)

Bei 4 der 7 Patienten (57 %) konnte eine Komplettresektion erreicht werden. Bei einer 76-jährigen Patientin (Pat. 3) mit einem Schwannom im Neuroforamen C8 und großem intrathorakalem Tumoranteil wurde zur Histologiegewinnung und Verhinderung einer zeitnahen Myelonkompression unter minimalem OP-Risiko nur der intraforaminäre und der kleine intraspinale Tumoranteil entfernt. Der große intrathorakale Tumor mit Pleura- und Lungenkompression war asymptomatisch und wird weiter kontrolliert.

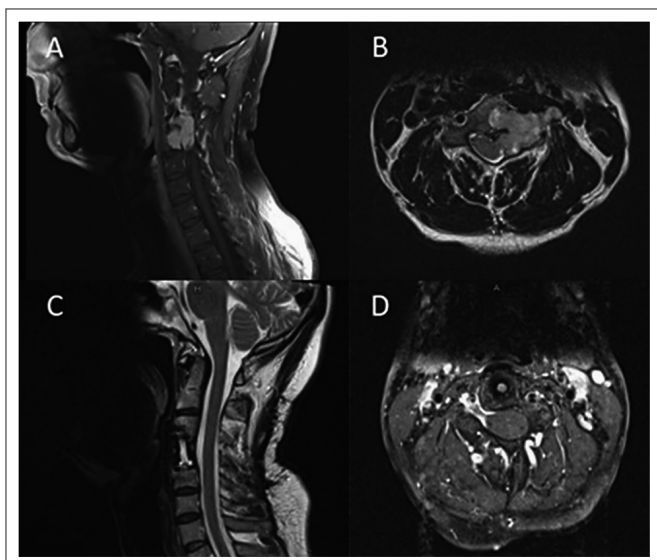


Abbildung 1: A und B: Präoperatives MRT: Tumorwachstum im Spinalkanal und intra-/extraforaminär sowie in den HWK 4, Ventralverlagerung der Arteria vertebralis. C und D: Postoperatives MRT nach Tumortotalexstirpation Korporektomie und Karboninstrumentierung, kaum Artefaktbildung. Relokation der Art. vertebralis

Bei einem zervikalen Schwannom (Pat. 2) mit gabelförmiger Kompression der Arteria vertebralis von ventral und dorsal wurde nur der dorsal der Arterie liegende Tumorteil exstirpiert. Ein kleiner Tumorrest ventral der Arteria vertebralis (ca. 5 × 5 mm) verblieb in situ. Die Tumormasse des oben genannten malignen melanotischen Nervenscheidentumors (Pat. 4) konnte zwar aus der Nervenwurzel zur Gänze entfernt werden, aufgrund des verbleibenden Melanins wurde jedoch auch diese Resektion als subtotal bezeichnet.

Neurologie (Tabelle 1)

Bei keinem Patienten trat postoperativ ein neues motorisches Defizit oder Ataxie auf. Ein Patient beschrieb nach dem plexuschirurgischen Eingriff eine Hypästhesie am Hals entsprechend dem Versorgungsgebiet des Nervus transversus colli. Die präoperativ durch die Myelonkompression verursachten Symptome wie Gangataxie und Hemiparese bildeten sich bei allen Patienten vollständig zurück. Schmerzen und Hypästhesien bildeten sich im postoperativen Verlauf bei allen Patienten teilweise bis ganz zurück.

Komplikationen

In dem untersuchten Patientengut traten keine Verletzungen der Arteria vertebralis, Nachblutungen, Liquorfisteln oder Wundheilungsstörungen auf. Bei einem Patienten zeigte sich

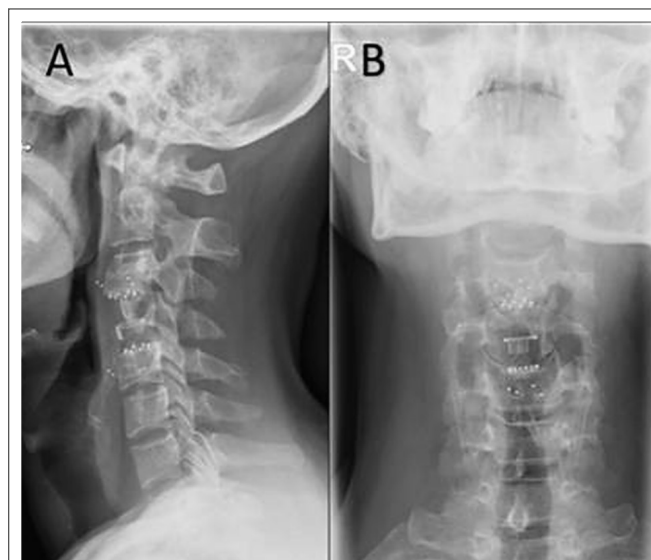


Abbildung 2: Postoperatives Röntgen zur Lage-/Alignmentkontrolle nach Karboninstrumentierung

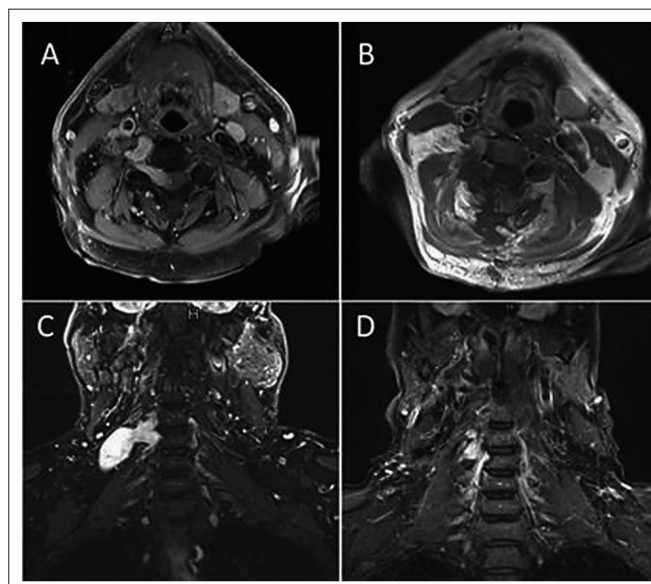


Abbildung 3: A und C: Präoperatives MRT mit Tumorwachstum ventral der Arteria vertebralis und im Neuroforamen, sowie im Spinalkanal und in den Plexus brachialis. B und D: Subtotale Tumorresektion mit kleinem Rest ventral der Arteria vertebralis.

bei einer frühen postoperativen MRT-Kontrolle noch intra-/extraforaminäres Resttumorgewebe, das wenige Tage nach dem Ersteingriff reseziert wurde.

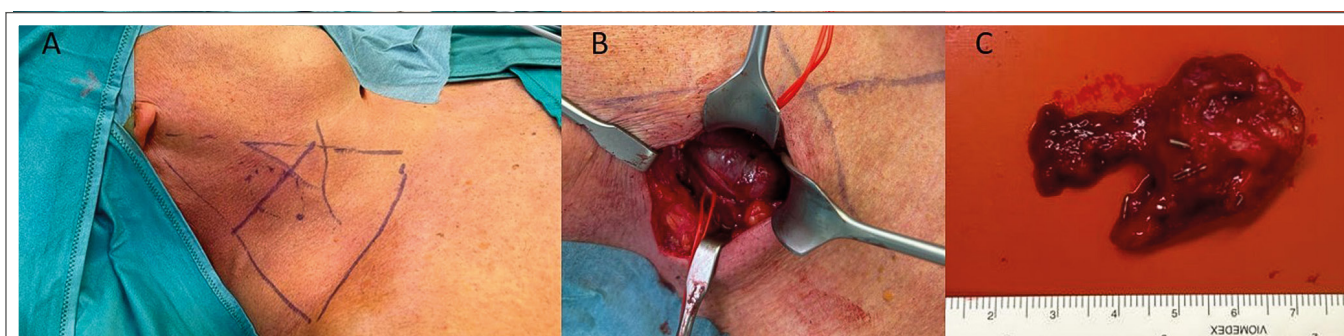


Abbildung 4: A: Präoperative Ansicht der plexuschirurgischen OP über einen anterolateralen Zugang, B: Intraoperative Darstellung des Tumors. C: Resektat

Histologie

Die histologische Aufarbeitung der Präparate ergab in 6 Fällen ein Schwannom CNS WHO Grad 1, ein Tumor (intrasakral) wurde als maligner melanotischer Nervenscheidentumor (MMNST) klassifiziert.

Stabilität

Radiologische Kontrollen mittels MRT bzw. Röntgen 6 bzw. 12 Monate postoperativ zeigten keine Hinweise für Instabilität in dieser Patientengruppe.

■ Patientenbeispiele

Patient 1 (Abbildungen 1 und 2)

Der 42-jährige männliche Patient präsentierte sich mit einer Hemiparese li Kraftgrad 4/5 und einem sensiblen Niveau ab L1. Die präoperative Bildgebung (Abb. 1A und B) zeigte ein Schwannom C4/5 links mit komplexem Wachstumsmuster Asazuma-Typ VI und ossärer Destruktion des Facettengelenks und des HWK 4. Die 1. OP beinhaltete eine Hemilaminektomie C4 und C5 links mit Facettengelenksresektion C4/5 links und die Exstirpation des intraspinalen und intraforaminären

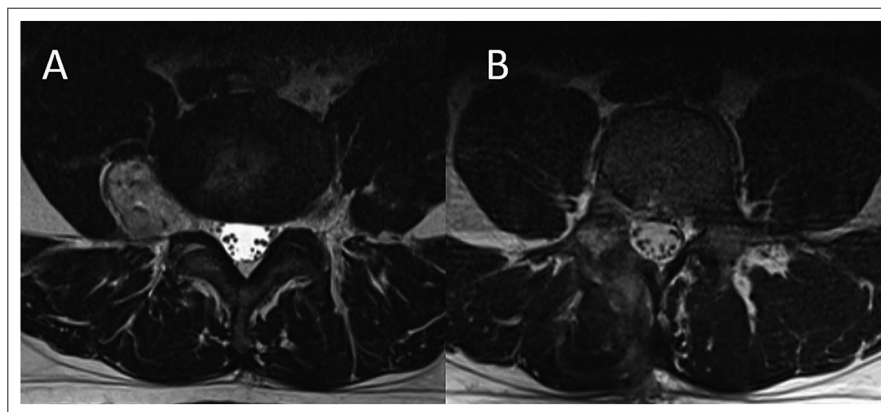


Abbildung 5: A: Intra-/extraforaminäres Schwannom der Wurzel L3 rechts. B: Postoperativer Situs nach Komplettresektion des Tumors

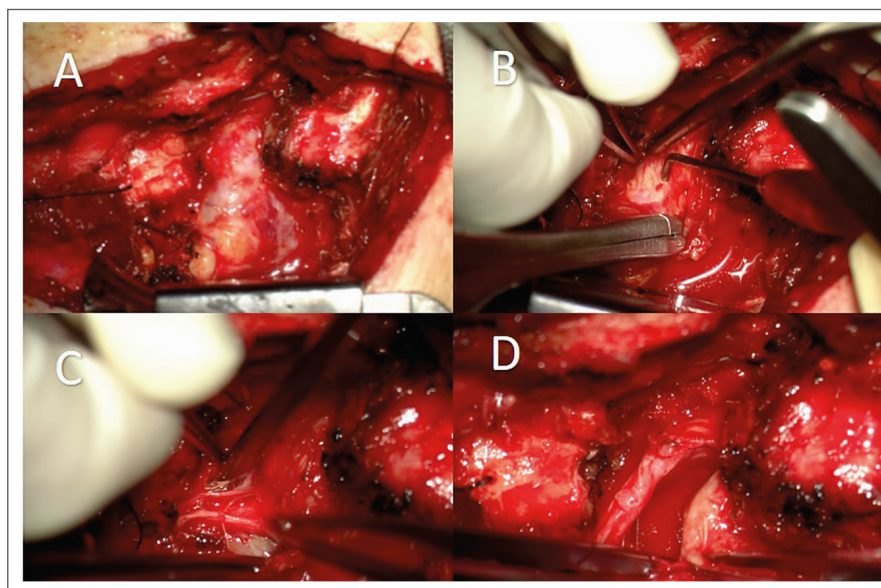


Abbildung 6: A: Situs nach Facettengelenksresektion, die Mittellinie ist am kranialen Bildrand, B: Detektion der Nervenwurzel L3 durch elektrische Stimulation, C: schrittweise Abpräparation der Wurzel und Tumorsektion, D: Situs am Ende der OP, Tumortotalexstirpation unter anatomischem und funktionellem Wurzelerhalt

Tumors. In einer 2. OP wurde eine Korporektomie C4 und 360-Grad-Instrumentation mit Karbon-Cage, -platte und -schrauben durchgeführt (Abb. 1C und D, Abb. 2). Klinisch zeigte sich eine *restitutio ad integrum*.

Patient 2 (Abbildungen 3 und 4)

Der 65-jährige männliche Patient präsentierte sich präoperativ mit Gangunsicherheit und diffusen Hypästhesien an den unteren Extremitäten. Die präoperativen Bilder zeigten eine Tumorausdehnung Asazuma-Typ IIb und sind in Abbildung 3A und 3C gekennzeichnet.

Als erster OP-Schritt wurde über eine Hemilaminektomie C3 und C4 und Facettengelenksresektion der intraspinalen und intraforaminären Tumoranteil entfernt. Die Arteria vertebralis wurde dorsal freipräpariert, ventral blieb ein kleiner Tumoranteil *in situ*. In einem 2. Schritt wurde interdisziplinär neurochirurgisch/plastisch chirurgisch der Tumoranteil im Plexus brachialis entfernt (Abb. 4B und D).

Beide OP-Verläufe waren unkompliziert. Postoperativ kam es zu einer vollständigen Rückbildung der Gangstörung, ein kleinflächiges hypästhetisches Hautareal im Versorgungsgebiet des Nervus transversus colli kam hinzu. Eine residuelle Hypästhesie an den Fußballen blieb bestehen.

Patient 6 (Abbildungen 5 und 6)

Männlicher Patient, 39 Jahre alt, mit einem Schwannom der Wurzel L3 rechts intra- und weit extraforaminär gelegen. Präoperativ bestanden Lumbago und eine Radikulopathie L3 rechts. Die Nervenwurzel konnte intraoperativ mikroskopisch nicht detektiert werden, erst durch elektrophysiologisches Mapping der Tumorkapsel gelang die Lokalisierung und Abpräparation. Der Tumor wurde totalexstirpiert, postoperativ kam es zu keinen sensiblen oder motorischen Ausfällen und einer kompletten Rückbildung der Schmerzen.

■ Diskussion und Zusammenfassung

Die Schwierigkeit in der Therapie der „dumbbell“-Schwannome ergibt sich sowohl durch das langstreckige Involvier der betroffenen Nervenwurzel [3] als auch durch die Beteiligung und Verlagerung anatomischer Strukturen, die außerhalb des klassischen neurochirurgischen Operationsspektrums liegen. Die Operationsrisiken umfassen neben Liquorfisteln, Wundheilungsstörungen und neurologischer Verschlechterung [3, 8] eine Verletzung von Arteria vertebralis, Pleura oder Nervenplexus. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei

der Planung und Durchführung der Operationen ist nach unserer Erfahrung von großem Vorteil. Tumorreste durch das diffuse Wachstum sind sowohl in der Literatur beschrieben [6, 8], als auch in unserem Patientengut aufgetreten.

Bei routinemäßiger Nervenwurzelresektion wird in der Literatur ein postoperativ bleibendes motorisches Defizit von 5–22 % angegeben [3, 6, 13]. Dieses Risiko erscheint uns zu hoch, sodass wir wie auch andere Autoren bei motorisch funktionellen Nervenwurzeln in jedem Fall den Wurzelerhalt mit Hilfe von multimodalem Neuromonitoring anstreben [8, 9, 12].

Probleme durch klinisch relevantes Resttumorwachstum nach inkompletter Tumorresektion wurden von Seppälä et al. in 50 % der Fälle beschrieben [8]. Sowohl die früher routinemäßig durchgeführte Laminektomie als auch Laminoplastie zeigen im postoperativen Verlauf – vor allem in der Halswirbelsäule – Instabilitäten mit Kyphosebildung [13, 24]. Der alternative Zugang über eine Hemilaminektomie scheint auch bei unilateraler Facettengelenksresektion wesentlich besser stabilitätserhaltend zu sein [1, 2, 9, 21–23].

Zusammenfassend sollte unserer Meinung nach eine Therapiestrategie, basierend auf Tumorlokalisation, Ausdehnung, Größe, zu erwartender Instabilität, aber auch Patientenalter, Allgemeinzustand und Abschätzen des Operationsrisikos, auf jeden Fall individuell und interdisziplinär ausgearbeitet werden. Der Erhalt sowohl von motorisch funktionellen Nervenwurzeln als auch des autonomen Nervensystems sollte mit Hilfe von intraoperativem Neuromonitoring angestrebt werden. Durch den operativen Zugang über eine Hemilaminektomie wurde in unserem Patientengut die Erhaltung der Wirbelsäulenstabilität trotz unilateraler Facettengelenksresektion angestrebt. Für die optimierte bildgebende Verlaufskontrolle ist nach unserer

Erfahrung eine Instrumentierung mit Karbonmaterial von großem Vorteil.

Bei Nervenscheidentumoren mit paraspinaler Ausdehnung, die zumeist histologisch als benigne klassifiziert werden und ein langsames Wachstum aufweisen, sollte der Erhalt neurologischer Funktionen Priorität haben. Eine Operationsstrategie, die auf die Bewahrung funktioneller Nervenwurzeln ausgerichtet ist, sollte unserer Meinung nach einer maximalen Tumorresektion vorgezogen werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund bedeutsam, dass nach einer Nervenwurzelresektion neue neurologische Defizite bei bis zu 22 % der Patienten auftreten können [3, 6, 13], was mit einer teilweise erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht.

Weitere Studien mit größeren Studienpopulationen sind notwendig, um insbesondere das Langzeit-Outcome im Hinblick auf Rezidivtumorwachstum und Stabilität der Wirbelsäule zu evaluieren.

■ Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Dr. Kathrin Aufschnaiter-Hießböck



Promotion an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. Nach einer Post-Doc-Stelle am neurologischen Forschungslabor Innsbruck zu Thema „Apoptose nach Schädelhirntrauma“ Beginn der Facharztausbildung an der Neurochirurgie im Nordstadt Krankenhaus Hannover (D); Beendigung der Facharztausbildung in Linz.

Aktuell als Oberärztin an der Klinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz, mit den Schwerpunkten Neuroonkologie, Schädelbasischirurgie und spinale Tumorchirurgie tätig.

Literatur:

- Canbay S, Hasturk AE, Basmaci M, Erten F, Harman F. Management of thoracic and lumbar schwannomas using a unilateral approach without instability: an analysis of 15 cases. *Asian Spine J* 2012; 6: 43.
- Rong H, Fan Y, Li S, et al. Management of dumbbell and paraspinal tumors of the thoracic spine using a single-stage posterolateral approach: case series. *Orthopaedic Surgery* 2018; 10: 343–49.
- Safae MM, Lyon R, Barbaro NM, et al. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors. *J Neurosurg Spine* 2017; 26: 103–11.
- Ozawa H, Kokubun S, Aizawa T, Hoshikawa T, Kawahara C. Spinal dumbbell tumors: an analysis of a series of 118 cases. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 587–93.
- Ottenhausen M, Ntoulas G, Bodhinayake I, et al. Intradural spinal tumors in adults – update on management and outcome. *Neurosurg Rev* 2019; 42: 371–88.
- Vandenbulcke A, D'Onofrio GF, Capo G, Baasiri W, Barrey CY. Sacrifice of involved nerve root during surgical resection of foraminal and/or dumbbell spinal neurinomas. *Brain Sciences* 2023; 13: 109.
- Moses ZB, Barzilai O, O'Toole JE. benign intradural and paraspinal nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2020; 31: 221–9.
- Seppälä MT, Haltia MJ, Sankila RJ, Jääskeläinen JE, Heiskanen O. Long-term outcome after removal of spinal schwannoma: a clinicopathological study of 187 cases. *J Neurosurg* 1995; 83: 621–6.
- Dehcordi SR, Marzi S, Ricci A, Di Cola F, Galzio RJ. Less invasive approaches for the treatment of cervical schwannomas: our experience. *Eur Spine J* 2012; 21: 887–96.
- Jeon JH, Hwang HS, Jeong JH, Park SH, Moon JG, Kim CH. Spinal schwannoma: analysis of 40 cases. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 43: 135.
- Asazuma T, Toyama Y, Maruiwa H, Fujimura Y, Hirabayashi K. Surgical strategy for cervical dumbbell tumors based on a three-dimensional classification. *Spine* 2004; 29: E10–E14.
- Celli P, Trillò G, Ferrante L. Spinal extradural schwannoma. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 447–56.
- Jiang L, Lv Y, Liu XG, et al. Results of surgical treatment of cervical dumbbell tumors: surgical approach and development of an anatomic classification system. *Spine* 2009; 34: 1307–14.
- Xin Z, Orazmyradov B, Li J, et al. A novel classification and its clinical significance in spinal schwannoma based on the membranous hierarchy. *Neurosurg* 2020; 87: 1206–22.
- McCormick PC. Surgical management of dumbbell and paraspinal tumors of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurg* 1996; 38: 67–75.
- Creze M, Ghaouche J, Missenard G, et al. Understanding a mass in the paraspinal region: an anatomical approach. *Insights Imaging* 2023; 14: 128.
- Da Ros V, Picchi E, Ferrazzoli V, et al. Spinal vascular lesions: anatomy, imaging techniques and treatment. *Eur J Radiol Open* 2021; 8: 100369.
- Rong H, Fan Y, Li S, et al. Management of dumbbell and paraspinal tumors of the thoracic spine using a single-stage posterolateral approach: case series. *Orthopaedic Surgery* 2018; 10: 343–9.
- Kalsi P, Zaidman N, Jain A, Casey ATH, Prezerakos G, Russo VM. Surgical management of giant thoracic paraspinal schwannomas. *World Neurosurg* 2021; 149: e1155–e1165.
- Harrison OJ, Bakir A, Chamberlain MH, Nader-Sepahi A, Amer KM. Combined minimally invasive resection of thoracic neurogenic dumbbell tumors: A European case series. *Thoracic Cancer* 2021; 12: 2767–72.
- Nakamura M, Iwanami A, Tsuji O, et al. Long-term surgical outcomes of cervical dumbbell neurinomas. *J Orthopaed Sci* 2013; 18: 8–13.
- Sun CX, Meng XL, Xie SN, Yu Y, Yang HJ, Wu B. Unilateral hemilaminectomy for patients with intradural extramedullary tumors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 575–81.
- Öktem I, Akdemir H, Kurtsoy A, Koç R, Menkü A, Tucer B. Hemilaminectomy for the removal of the spinal lesions. *Spinal Cord* 2000; 38: 92–6.
- Joaquim AF, Riew KD. Management of cervical spine deformity after intradural tumor resection. *Neurosurg Focus* 2015; 39: E13.

■ Habenular functional connections are associated with depression state and modulated by ketamine

Chen C, Wang M, Yu T, Feng W, Xu Y, Ning Y, Zhang B. *J Affect Disord* 2024; 345: 177–85

Abstract

Background: Depression is a widespread mental health disorder with complex neurobiological underpinnings. The habenula, known as the ‘anti-reward center’, is thought to play a pivotal role in the pathophysiology of depression. This study aims to elucidate the association between the functional connections of the habenula and depression severity and to explore the modulation of these connections by ketamine.

Methods: We studied 177 participants from a 7-T resting-state functional magnetic resonance imaging subset of the Human Connectome Project dataset to determine the associations be-

tween the functional connections of the habenula and depression. Additionally, we analyzed 60 depressed patients from our ketamine database to conduct a preliminary study on alterations in the functional connections of the habenula after ketamine infusions. We also investigated whether the baseline functional connectivity of the habenula is linked to subsequent improvement in depression.

Results: We found that functional connections between the habenula and the substantia nigra, as well as the ventral tegmental area were negatively correlated with depression scores and elevated after ketamine infusions. Furthermore, the connection between the right

habenula and the right substantia nigra was negatively associated with the improvement of depression.

Limitations: The Human Connectome Project dataset primarily consists of data from healthy participants, with varying levels of depression scores.

Conclusion: These results suggest that the habenula may facilitate depression by suppressing dopamine reward centers, and ketamine may relieve depression by disinhibiting these dopaminergic regions. This study may enhance our understanding of the neural underpinnings of depression and ketamine’s antidepressant effects.

Funktionelle Habenula-Verbindungen sind mit dem Schweregrad der Depression assoziiert und durch Ketamin-gabe beeinflussbar

Hintergrund: Depression ist eine weit verbreitete psychische Störung mit komplexen neurobiologischen Grundlagen. Es wird angenommen, dass die Habenula, bekannt als „Anti-Belohnungszentrum“, eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt. Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen den funktionellen Zusammenhängen der Habenula und dem Schweregrad der Depression aufzuklären und die Modulation dieser Zusammenhänge durch Ketamin zu untersuchen.

Methoden: Die Autoren untersuchten 177 Teilnehmer aus einer Teilmenge der funktionellen Magnetresonanztomographie im 7-T-Ruhezustand des Datensatzes des „Human Connectome Project“, um die Zusammenhänge zwischen den funktionellen Verbindungen der Habenula und der Depression zu bestimmen. Zusätzlich haben sie 60 depressive Patienten aus ihrer Ketamin-Datenbank analysiert, um eine Vorstudie zu Veränderungen in den funktionellen Verbindungen der Habenula nach Ketamin-Infusionen durchzuführen. Sie untersuchten auch, ob die grundlegende funktionelle Konnektivität der Habenula mit einer späteren Verbesserung der Depression zusammenhängt.

Ergebnisse: Die Autoren fanden heraus, dass funktionelle Verbindungen zwischen der Habenula und der Substantia nigra sowie dem ventralen tegmental Bereich negativ mit den Depressionswerten korrelierten und nach Ketamininfusionen erhöht waren. Darüber hinaus war die Verbindung zwischen der rechten Habenula und der rechten Substantia nigra negativ mit der Verbesserung der Depression verbunden.

Einschränkungen: Der Datensatz des „Human Connectome Project“ besteht hauptsächlich aus Daten von gesunden Teilnehmern mit unterschiedlichen Depressionswerten.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Habenula Depressionen durch die Unterdrückung von Dopamin-Belohnungszentren erleichtern kann, und dass Ketamin Depressionen lindern kann, indem es diese dopaminergen Regionen enthemmt. Diese Studie könnte unser Verständnis der neuronalen Grundlagen von Depressionen und der antidepressiven Wirkung von Ketamin verbessern.

■ Neocortical neurogenesis in development and evolution – human-specific features

Huttner WB, Heide M, Mora-Bermúdez F, Namba T. J
Comp Neurol 2024; 532: e25576

Abstract

In this review, we focus on human-specific features of neocortical neurogenesis in development and evolution. Two distinct topics will be addressed.

In the first section, we discuss the expansion of the neocortex during human evolution and concentrate on the human-specific gene ARHGAP11B. We review the ability of ARHGAP11B to amplify basal progenitors and to expand a primate neocortex. We discuss the contribution of ARHGAP11B to neocortex expansion during human evolution and its potential implications for neurodevelopmental disorders and brain tumors. We then review the action of ARHGAP11B in mitochondria as a regulator of basal progenitor metabolism, and how it promotes glutaminolysis and basal progenitor proliferation. Finally, we discuss the increase in cognitive performance due to the ARHGAP11B-induced neocortical expansion.

In the second section, we focus on neocortical development in modern humans versus Neanderthals. Specifically, we discuss two recent findings pointing to differences in neocortical neurogenesis between these two hominins that are due to a small number of amino acid substitutions in certain key proteins. One set of such proteins are the kinetochore-associated proteins KIF18a and KNL1, where three modern human-specific amino acid substitutions underlie the prolongation of metaphase during apical progenitor mitosis. This prolongation in turn is associated with an increased fidelity of chromosome segregation to the apical progenitor progeny during modern human neocortical development, with implications for the proper formation of radial units. Another such key protein is transketolase-like 1 (TKTL1), where a single modern human-specific amino acid substitution endows TKTL1 with the ability to amplify basal radial glia, resulting in an increase in upper-layer neuron generation. TKTL1's ability is based on its action in the pentose phosphate pathway, resulting in increased fatty acid synthesis. The data imply greater neurogenesis during neocortical development in modern humans than Neanderthals due to TKTL1, in particular in the developing frontal lobe.

Neokortikale Neurogenese in Entwicklung und Evolution – humanspezifische Merkmale

Abstract

In diesem Review konzentrieren sich die Autoren auf humanspezifische Merkmale der neokortikalen Neurogenese in Entwicklung und Evolution. Es werden zwei unterschiedliche Themen behandelt.

Im ersten Abschnitt diskutieren die Autoren die Expansion des Neokortex während der menschlichen Evolution und konzentrieren sich auf das humanspezifische Gen ARHGAP11B. Sie überprüfen die Fähigkeit von ARHGAP11B, basale Vorläufer zu amplifizieren und den Neokortex von Primaten zu erweitern, und diskutieren den Beitrag von ARHGAP11B zur Neokortex-

Cerebokan®

Antidementivum

Neue Lebensqualität
für Ihre Patienten



Empfehlung für Ginkgo biloba EGb 761®
S3-Leitlinie Demenzen 2023¹

Fachkurzinformation siehe Seite 37

Mit EGb761® dem Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern.
¹https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen-2023-11.pdf



Tabelle 1: Neuronale Entwicklungsstörungen

6A00	Störungen der Intelligenzentwicklung
6A01	Störungen der Sprech- oder Sprachentwicklung
6A02	Autismus-Spektrum-Störung
6A03	Lernentwicklungsstörung
6A04	Entwicklungsstörung der motorischen Koordination
6A05	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung [ADHS]
6A06	Stereotype Bewegungsstörung

Expansion während der menschlichen Evolution und seine möglichen Auswirkungen auf neurologische Entwicklungsstörungen und Hirntumoren. Anschließend untersuchen sie die Wirkung von ARHGAP11B in Mitochondrien als Regulator des basalen Vorläuferstoffwechsels und wie es die Glutaminolyse und die basale Vorläuferproliferation fördert. Abschließend diskutieren sie die Steigerung der kognitiven Leistung aufgrund der ARHGAP11B-induzierten neokortikalen Expansion.

Im zweiten Abschnitt konzentrieren sie sich auf die neokortikale Entwicklung beim modernen Menschen im Vergleich zum Neandertaler. Insbesondere diskutieren sie zwei aktuelle Erkenntnisse, die auf Unterschiede in der neokortikalen Neurogenese zwischen diesen beiden Homininen hinweisen, die auf eine geringe Anzahl von Aminosäuresubstitutionen in bestimmten Schlüsselproteinen zurückzuführen sind. Ein Satz solcher Proteine sind die Kinetochor-assoziierten Proteine KIF18a und KNL1, bei denen drei moderne, humanspezifische Aminosäuresubstitutionen der Verlängerung der Metaphase während der Mitose des apikalen Vorläufers zugrunde liegen. Diese Verlängerung ist wiederum mit einer erhöhten Genauigkeit der Chromosomensegregation gegenüber den Nachkommen des apikalen Vorläufers während der neokortikalen Entwicklung des modernen Menschen verbunden, was Auswirkungen auf die ordnungsgemäße Bildung radialer Einheiten hat. Ein weiteres Schlüsselprotein dieser Art ist Transketolase-like 1 (TKTL1), bei dem ein einzelner moderner, humanspezifischer Aminosäureaustausch TKTL1 die Fähigkeit verleiht, die basale radiale Glia zu verstärken, was zu einer Steigerung der Neuronengeneration in der oberen Schicht führt. Die Fähigkeit von TKTL1 basiert auf seiner Wirkung im Pentosephosphatweg, der zu einer erhöhten Fettsäuresynthese führt. Die Daten deuten darauf hin, dass während der neokortikalen Entwicklung bei modernen Menschen aufgrund von TKTL1 eine größere Neurogenese auftritt als bei Neandertalern, insbesondere im sich entwickelnden Frontallappen.

Korrespondenzadresse:

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



Fazit für die Praxis

Chen et al. konnten zeigen, dass es Zusammenhänge zwischen **Depressionen, der funktionellen Konnektivität der Habenulae** und der Wirkung von **Ketamin** über die **dopaminergen Belohnungszentren** gibt. Für die Praxis bedeutet das, dass die Erklärungsmodelle für die Ketaminwirkung von der Mikroebene, über die Mesoebene bis zur Makroebene besser verstanden werden können und damit auch die Psychoedukation für die Betroffenen besser durchgeführt werden kann. Die enge Verknüpfung des monoaminergen Systems (Noradrenalin, Dopamin) und des Serotonin-Systems mit affektiven Störungen, Suchterkrankungen und psychotischen Störungen wird besser verständlich. Die **Habenulae** sind möglicherweise wichtige **Netzwerkknoten**, die noch mehr in das Zentrum der Hypothesenbildung rücken werden.

Das menschliche Gen für das Protein **Transketolase-like-1** ebenso wie das **ARHGAP11B-Gen** gelten nach neuesten Forschungserkenntnissen als Schlüsselgene, die beim Menschen für die ordnungsgemäße Entwicklung des Kortex eine wichtige Rolle spielen.

Im ICD-11, das laut WHO 2027 eingeführt werden soll, wird es ein Kapitel **Neuronale Entwicklungsstörungen** geben. Im ICD-10 findet sich das Kapitel F7 Intelligenzminderung getrennt von den Kapiteln F8 Entwicklungsstörungen und F9 Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend. Die Zusammenfassung zu den Neuronalen Entwicklungsstörungen entspricht mehr der Realität einer Entwicklungsperspektive und vermeidet die Trennung in der Klassifikation von Kinder- und Erwachsenen-psychiatrischen Kapiteln (Tabelle 1).

So sind diese Störungen in der traditionellen Psychiatrie von der Kinder- und Jugendpsychiatrie und der allgemeinen Psychiatrie im Erwachsenenalter, wie im ICD-10 abgebildet, oft getrennt behandelt worden. Dabei hat man gesehen, dass besonders mit der Verlängerung der Entwicklung (Stichwort: Ausbildungspflicht bis zum 18. Lebensjahr) die „Transitionspsychiatrie“ zwischen dem 14. und 25. Lebensjahr immer mehr an Bedeutung gewinnt. In diesem Lebensabschnitt beginnen bis zu 80 % der psychischen Erkrankungen und daher erscheint es besonders wichtig, hier präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Der Review von Hutter et al. zeigt auf, wie komplex die neuronale Entwicklung nicht nur die Neuronen betrifft, sondern auch die basale radiale Glia. Es erscheint daher von Vorteil für den klinisch Tätigen, sich mit den neuesten neurowissenschaftlichen Befunden zu befassen, die in ihrer Fülle schier unüberschaubar geworden sind. Mit dem humanspezifischen Gen **ARHGAP11B** und dem **TKTL1** haben wir zwei Kandidatengene, die möglicherweise eine Schlüsselrolle in der Kortexentwicklung spielen, sowohl in der menschlichen Evolution als auch in der individuellen Entwicklung bei verschiedenen neuronalen Entwicklungsstörungen. Möglicherweise hilft uns ein besseres Verständnis dieser Entwicklungen, auch mehr zu ihrer Prävention beitragen zu können.

BECOME-Studie bei therapierfraktärer Epilepsie zeigt: Epidyolex® wird von betreuenden Personen auch aufgrund seiner Wirkung bei nicht-anfallsbedingten Symptomen wertgeschätzt

Das Cannabidiol-Fertigarzneimittel Epidyolex® hat in klinischen Phase-III-Studien seine Effektivität in Bezug auf die Anfallsreduktion bei Patienten mit Lennox-Gastaut- (LGS) und Dravet-Syndrom (DS) sowie bei Tuberöser Sklerose (TSC) gezeigt [1].

Im Versorgungsalltag wurden immer wieder auch positive, nicht anfallsbezogene Effekte der Therapie beobachtet [2].

In der BECOME-Studie [2], einer retrospektiven Umfrage bei Eltern und Betreuern von Patienten mit LGS bzw. DS, wurden diese nicht-anfallsbezogenen Effekte nun charakterisiert und quantifiziert.

Zusätzlich zur Anfallsreduktion profitierten die Patienten demnach in Bezug auf die Wachsamkeit, Kognition und exekutive Funktionen, emotionale Funktionen, Sprache und Kommunikation, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie den Schlaf und körperliche Funktionen [2].

Insgesamt gaben 93 % der Eltern und Betreuer an, die Behandlung mit Epidyolex® fortsetzen zu wollen, in erster Linie wegen der geringeren Anfallsbelastung, aber auch wegen der Verbesserungen bei den anfallsunabhängigen Ereignissen [2].

Wien, 15. Februar 2024 – Das Lennox-Gastaut- und das Dravet-Syndrom sind seltene und schwerwiegende, entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien (DEE), die im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit beginnen [3, 4]. Die Patienten leiden unter mehreren Anfallstypen. Eine Gefahr stellt insbesondere der plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie (SUDEP) dar [3, 5–7]. Außerdem haben die Patienten häufig Komorbiditäten, die ihre alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen [8, 9]. LGS und DS stellen für die Patienten selbst, aber auch für ihre Betreuer – meist die Eltern –, eine erhebliche körperliche, finanzielle, soziale und psychologische Belastung dar [10–13]. Zu den Komorbiditäten gehören erhebliche lebenslange kognitive und kommunikative Beeinträchtigungen sowie Verhaltensauffälligkeiten [3, 7]. Die meisten Patienten mit LGS und DS sind aufgrund ihrer Beeinträchtigungen lebenslang auf die Hilfe von Pflegepersonen angewiesen [6, 12].

Während zur Reduktion von Anfällen bei LGS und DS eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung steht [7, 14], ist deren Effekt auf nicht-anfallsbeding-

te Symptome oft nicht geklärt [2]. Zu Epidyolex® wurde wiederholt berichtet, dass sich die Therapie bei vielen Patienten positiv auf die Kognition und das Verhalten auswirkt und sich insgesamt die Lebensqualität verbessert [2].

Diesen Berichten wurde nun in der BECOME-Studie [2] systematisch nachgegangen. 498 Betreuer von Patienten mit LGS und DS wurden zu ihren Erfahrungen mit der Epidyolex®-Therapie befragt. Das Ausfüllen des Fragebogens dauerte etwa 20 Minuten und wurde online durchgeführt. 97 % der Befragten waren Eltern der Patienten. 80 % der Patienten hatten ein Lennox-Gastaut-Syndrom. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 16 Jahre (1 bis 73 Jahre). 52 % der Patienten waren männlich. Im Median nahmen die Patienten eine Dosis von 14 mg Cannabidiol pro kg Körpergewicht und Tag ein. Zusätzlich erhielten sie im Median 4 weitere Arzneimittel zur Anfallskontrolle.

Die Betreuer sollten sowohl Fragen zur Anfallshäufigkeit und -schwere als auch zu nicht-anfallsbedingten Symptomen beantworten. Es konnten nur diejenigen Betreuer an der Studie teilnehmen, deren

Patienten mindestens drei Monate lang eine Behandlung mit Epidyolex® erhalten hatten. Sie sollten ihre Erfahrungen des letzten Therapiemonats im Vergleich zu der Zeit vor Therapiebeginn mit dem Cannabidiol-haltigen Fertigarzneimittel beschreiben.

Ein großer Teil der Betreuer berichtete über mindestens einen nicht-anfallsbezogenen Effekt von Epidyolex®. Folgende Verbesserungen wurden dokumentiert: Wachsamkeit, Kognition und exekutive Funktionen (von 85 % der Betreuer), emotionale Funktionen (82 %), Sprache und Kommunikation (79 % bei nonverbalen Patienten und 74 % bei verbalen Patienten), Aktivitäten des täglichen Lebens (51 %), Schlaf (51 %) und körperliche Funktionen (46 %).

In Bezug auf die anfallsreduzierende Wirkung beobachteten die Betreuer eine Reduktion der Anfälle im Allgemeinen (85 %) und der Anfallsschwere im Allgemeinen (76 %). 67 % der Betreuer gaben auch an, dass es bei mindestens einem Anfallstyp zu einer Zunahme der anfallsfreien Tage pro Woche kam. 16 % der Befragten berichteten von einem anfallsfreien Monat. Die Mehrheit der Befragten, die eine Verringerung der Anfallshäufigkeit beobachteten, berichtete auch über Verbesserungen der nicht-anfallsbedingten Symptome (51 % bis 80 %). Es wurden jedoch auch Verbesserungen nicht-anfallsbedingter Symptome von denjenigen Betreuern berichtet, bei denen sich die Anfallshäufigkeit ihrer Patienten nicht verändert oder verschlechtert hatte (18 % bis 56 %).

Die Betreuer waren mit der Effektivität von Epidyolex® zufrieden: 93 % wollten die Behandlung damit fortsetzen – nicht nur wegen der anfallssuppressiven Wirkung, sondern auch aufgrund der Vorteile bei einem vielfältigen und ganzheitlichen Behandlungsansatz, der die krankheitsspezifischen Aspekte jenseits

der Anfallskontrolle inkludiert. Die Ergebnisse der BECOME-Studie geben Anlass, die nicht-anfallsbezogene Effektivität des Cannabidiol-Fertigarzneimittels weiter zu überprüfen.

Literatur:

1. Fachinformation Epidyolex®, Stand Mai 2023.
2. Berg AT et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res* 2024; 200: 107280.
3. Arzimanoglou A et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82–93.
4. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2001; 52 (Suppl 2): 3–9.
5. Autry AR et al. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol* 2010; 25: 441–7.
6. van Dam VS; Korff CM Dravet syndrome: an update. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2013; 164: 153–7.
7. Wirrell EC et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 18–34.
8. Marchese F et al. Comorbidities in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *SN Compr Clin Med* 2021; 3: 2167–79.
9. Skluzacek JV et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): 95–101.
10. Campbell JD et al. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav* 2018; 80: 152–6.
11. Gallop K et al. Impact of Lennox-Gastaut syndrome (LGS) on health-related quality of life (HRQL) of patients and caregivers: literature review. *Seizure* 2009; 18: 554–8.
12. Gibson PA Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidisc Healthc* 2014; 7: 441–8.
13. Villas N et al. Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74: 81–6.
14. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A practical guide to the treatment of Dravet syndrome with anti-seizure medication. *CNS Drugs* 2022; 36: 217–37.

Quelle: Presseaussendung von Jazz Pharmaceuticals vom 15. Februar 2024

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

Fachkurzinformation zu obigem Text

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

LGS, DS und TSC

BEGEGNEN SIE DER KOMPLEXITÄT UND ENTDECKEN SIE IHREN PATIENTEN NEU: MIT EPIDYOLEX®



EPIDYOLEX® kann die **Anfallsfrequenz** **signifikant** senken bei multiplen Anfallstypen und Altersgruppen.¹



EPIDYOLEX® konnte die **Lebensqualität verbessern** bei Kognition, Verhalten, Schlaf und Kommunikation.^{2,3}



EPIDYOLEX® zeigte ein **gutes Verträglichkeitsprofil** über 3 Jahre.⁴⁻⁶

LGS, DS und
TSC in der
gelben Box

DS, Dravet-Syndrom; LGS, Lennox-Gastaut-Syndrom; TSC, Tuberöse Sklerose.

1. Fachinformation Epidyolex®, aktueller Stand. 2. Berg AT, et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Research*. 2024;200:107280. 3. Wilson SML, et al. Caregiver-Reported Nonseizure Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol in Tuberous Sclerosis Complex: Interim Results From the BECOME-TSC Survey. *American Epilepsy Society Annual Meeting*, 1 – 5 December 2023, Orlando, FL, USA. Poster 2.499, <https://www.gwrcodes.com/uploads/208797.pdf>. 4. Scheffer IE, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505–2517. 5. Patel AD, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228–2239. 6. Thiele EA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): 3-Year Results from GWPCARE6 Open-Label Extension (OLE) (P14-1.004). *Neurology*. 2023;100(17_supplement_2):2500.

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).

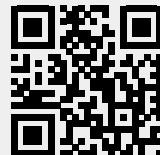
Anwendungsgebiete: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser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



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

■ Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry

Ruscheweyh R *al. J Headache Pain* 2023; 24: 135

Hintergrund

Triptane gelten seit Jahrzehnten als die wirksamsten Akutmedikamente gegen Migräne [1, 2]. Dennoch profitieren nicht alle Patienten davon. Einige weisen Kontraindikationen auf, insbesondere vaskuläre Störungen oder unkontrollierten arteriellen Hypertonus [3, 4]. Von den Patienten, die für eine Behandlung in Frage kommen, sprechen 30 bis 60 % nicht innerhalb von 2 Stunden auf ein bestimmtes Triptan an und bei bis zu 40 % kommt es nach anfänglicher Schmerzfreiheit zu einem Rückfall [2]. Obwohl schwere unerwünschte Ereignisse äußerst selten sind [5], können Fatigue, Schwindel, Parästhesien und Brustenge dazu führen, dass Triptane abgesetzt oder nur eingeschränkt verwendet werden. Die Dauer der Behandlung mit Triptanen ist sowohl international [6] als auch in Deutschland gering, wo Krankenkassendaten zeigen, dass 60 % der Migränepatienten ihr Triptan nicht weiter einnehmen, oft schon nach der ersten Verschreibung [3]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit können bei einem Teil der Patienten durch einen Wechsel auf ein anderes Triptan verbessert werden [1].

Dennoch besteht ein erheblicher ungedeckter Bedarf in der akuten Migränebehandlung. Die European Headache Federation (EHF) hat vorgeschlagen, dass Patienten mit mangelnder Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von ≥ 2 Triptanen („Triptanresistenz“) für eine Behandlung mit den neuen Medikamenten der Ditan- (5HT-1F-Rezeptoragonisten) und Gepant- (Calcitonin-Gen-Related Peptide [CGRP] Rezeptorantagonisten) Gruppe in Frage kommen könnten. Ähnlich schlug die American Headache Society (AHS) vor, dass die Verwendung von Gepanten oder Ditanen bei Patienten angemessen ist, die auf zwei oder mehr orale Triptane unzureichend ansprechen [7]. Es gibt derzeit nur wenige Daten, um abschätzen zu können, wie häufig das Versagen von einem oder mehreren Triptanen vorkommt.

Methoden

Das DMKG- (Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft) Register wird

in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geführt und wurde von der federführenden Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie von den Ethikkommissionen der beteiligten Zentren genehmigt. Das DMKG-Kopfschmerzregister hat seit Juni 2020 Daten rekrutiert. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse (Datenschluss 12. Mai 2023) hatten 22 DMKG-akkreditierte Zentren Daten beigesteuert (14 niedergelassene Praxen, 8 ambulante Kliniken).

Es wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die ≥ 1 abgeschlossenen Arztbesuch und eine ICHD-3-Diagnose [8] von Migräne ohne oder mit Aura oder chronische Migräne hatten ($n = 2284$). Für jeden Patienten wurde der letzte verfügbare Besuch innerhalb des Registers analysiert, um möglichst viele Informationen über die verschiedenen Triptane zu erhalten, welche der Patient ausprobiert hatte. Vor ihrem ersten Besuch im

Zentrum und vor jeder Nachuntersuchung machten die Patienten über eine Webanwendung detaillierte Angaben zu ihren Kopfschmerzen, ihrer Akut- und Präventivmedikation und ihren Begleiterkrankungen [9].

Für frühere akute Kopfschmerzmedikamente gaben die Patienten den Grund für das Absetzen an. Für die derzeitige Akutmedikation gegen die Kopfschmerzen bewerteten die Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einer 6-stufigen Likert-Skala (Wirksamkeit: sehr gut, gut, mäßig, etwas, wenig, keine; Verträglichkeit: sehr gut, gut, etwas gut, etwas schlecht, schlecht, sehr schlecht). Wenn eine aktuelle Akutmedikation abgesetzt wurde, wurde sie in die vergangene Medikation übertragen.

Ergebnisse

Die Studie basierte auf der Analyse von 2284 erwachsenen Migränepatienten (Frauen: 85,4 %, Alter: $39,4 \pm 12,8$ Jahre), die im Rahmen des DMKG-Kopfschmerzregisters an 1 bis 14 Besuchen ($2,7 \pm 2,1$) teilgenommen hatten. Von diesen Patienten waren 70,3 % ($n = 1606$) aktuelle oder frühere Nutzer von Tript-

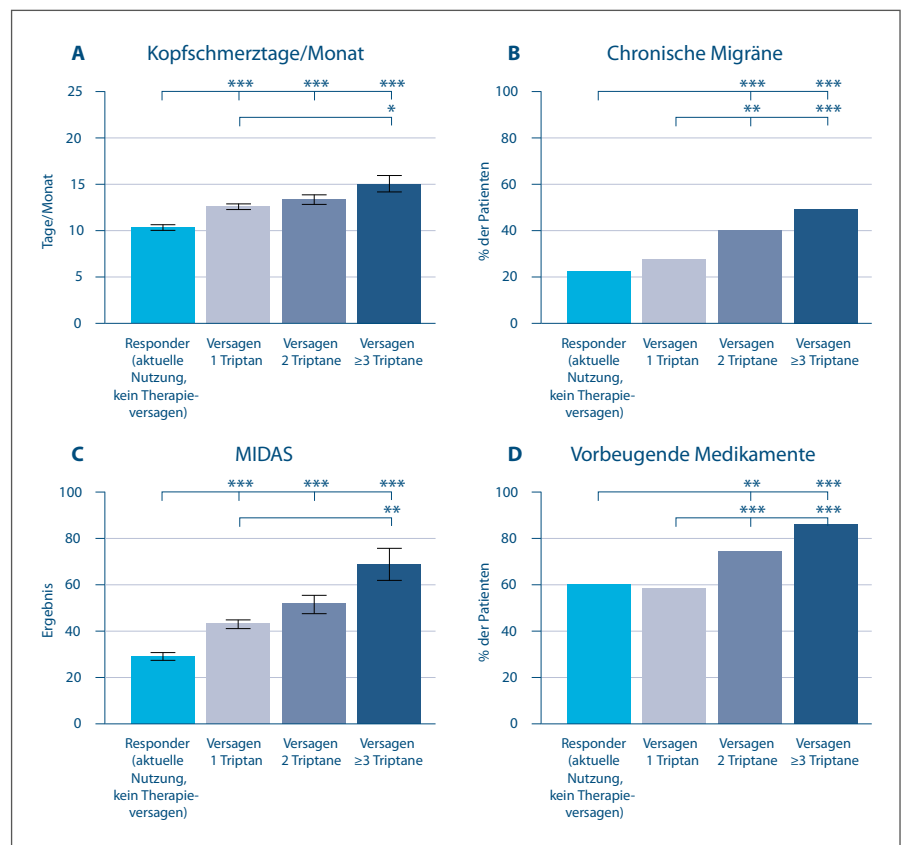


Abbildung 1: Vergleich zwischen Untergruppen mit und ohne Versagen von Triptanen (MIDAS – Migräne Disability Assessment; */**/** zeigen Signifikanz auf dem Niveau $p < 0,05/0,01/0,001$ im Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Test an) (Nachdruck aus: Ruscheweyh R et al. J Headache Pain 2023; 135, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License)

tanen. Das Ansprechen auf das Triptan wurde bei den Patienten untersucht, wobei bei 42,5 % (n = 970) mindestens ein Triptan versagte (Versagen = Nichtansprechen auf das Triptan, definiert als Versagen der Wirksamkeit, Versagen der Verträglichkeit oder beides). Unter diesen Patienten waren 13,1 % (n = 300)

„Triptan-resistent“, sprich > 2 Triptane hatten versagt; bei 3,9 % (n = 88) hatten > 3 Triptane versagt.

Die Studie zeigt, dass selbst bei mehreren Triptan-Versagern eine Chance auf Wirksamkeit besteht, wenn ein anderes Triptan ausprobiert wird. 42,8 % der

„Triptan-resistenten“ Patienten (bei welchen mindestens zwei Triptane versagten), reagierten positiv auf mindestens ein zusätzliches Triptan. Insgesamt zeigten 10,4 % der Patienten, die als „Triptan-resistent“ galten, keine Antwort auf jedes zusätzliche Triptan. Dieser Anteil reduzierte sich auf 7,7 %, wenn Patienten berücksichtigt wurden, die auf andere Analgetika (Nicht-Opioide-Schmerzmittel und Kombinationspräparate ohne Opioide) ansprachen.

Verglichen mit Triptan-Nutzern (n = 597) ohne vorheriges Triptan-Versagen hatten Nicht-Ansprechende eine signifikant schwerere Migräne (höhere Frequenz von Kopfschmerzen ($p < 0,001$), höhere Intensität ($p < 0,05$) und höhere Behinderung (höhere MIDS-Scores) ($p < 0,001$)). Die Verwendung präventiver Migränemedikation nahm mit zunehmendem Triptan-Versagen signifikant zu. (Abb. 1)

Die Studie untersuchte auch die verschiedenen Triptan-Substanzen und Formulierungen. Sumatriptan (oral), Rizatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan (oral) waren die am häufigsten verwendeten Triptane (Abb. 2).

Die Gründe für Triptan-Versagen wurden ebenfalls untersucht (Abb. 3A), wobei Sumatriptan (oral) die höchste Anzahl an Toleranzversagen aufwies. Die Ansprechraten waren am höchsten bei nasalem und oralem Zolmitriptan, oralem Eletriptan und subkutanem Sumatriptan (Abb. 3B).

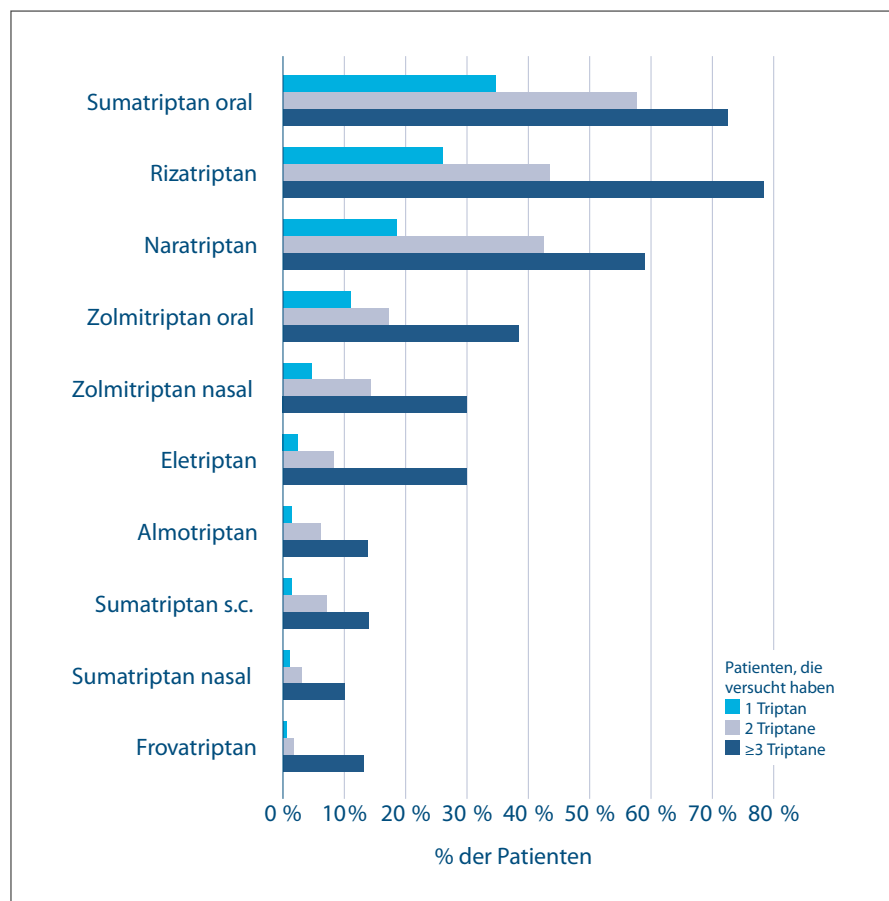


Abbildung 2: Anteil der Patienten, die in der Studienpopulation bestimmte Triptane verwendet haben oder verwenden (Nachdruck aus: Ruschweyh R et al. J Headache Pain 2023; 135, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License)

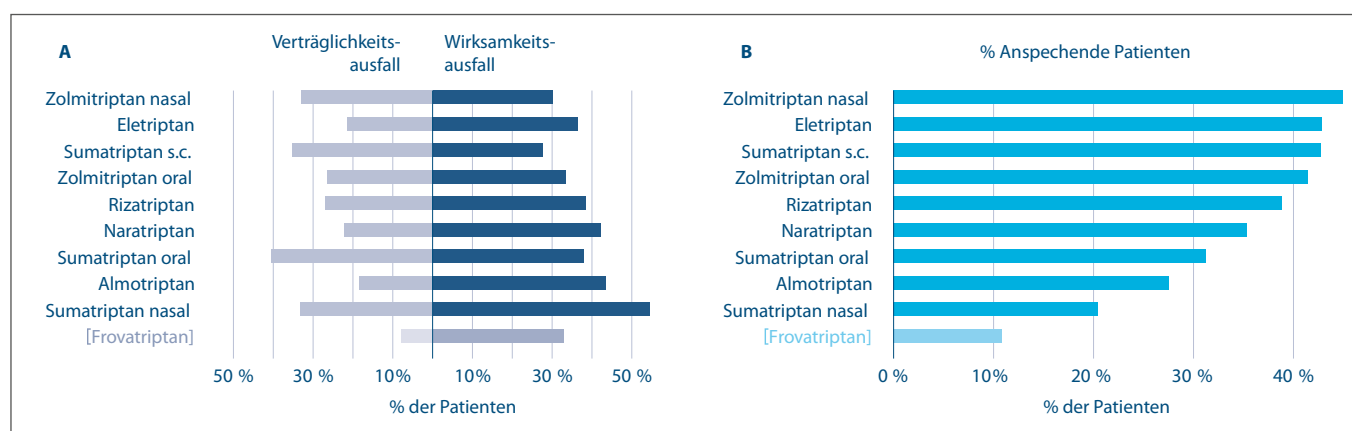


Abbildung 3: Häufigkeit des Ansprechens und Gründe für das Nichtansprechen auf bestimmte Triptane (Nachdruck aus: Ruschweyh R et al. J Headache Pain 2023; 135, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License)

3A: Triptan-Ansprechpartner: Die Balken zeigen für jedes Triptan den prozentualen Anteil der Patienten, die auf dieses Triptan angesprochen haben, im Verhältnis zu allen Patienten, die dieses Triptan ausprobiert haben. **3B:** Gründe für das Versagen eines Triptans. Die Balken zeigen den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen dieses Triptan aus Gründen der Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit versagt hat, bezogen auf alle Patienten, die dieses Triptan ausprobiert haben. Hinweis: Bei einem Patienten kann sowohl die Verträglichkeit als auch die Wirksamkeit desselben Triptans versagt haben. Die Prozentsätze für Frovatriptan erscheinen künstlich niedrig, da mehr als 50 % der Patienten Frovatriptan aus anderen Gründen abgesetzt haben. Die vollständigen Daten einschließlich der Absetzung aus anderen Gründen sind in der ergänzenden Tabelle 4 aufgeführt.

Fazit

In der aktuellen Situation der spezialisierten Kopfschmerzversorgung in Deutschland haben 13,1 % der Patienten bei ≥ 2 Triptanen keinen Erfolg. Triptanversagen geht mit erhöhter Migräneschwere und Beeinträchtigung einher, betonend, wie wichtig eine wirksame und gut verträgliche akute Migränemedikation ist. Eine Optimierung der akuten Behandlung konnte den Wechsel zu Triptanen mit höchsten Ansprechraten oder zu einer anderen Medikamentenklasse einschließen. Die Ansprechraten waren am höchsten bei nasalem und oralem Zolmitriptan, oralem Eletriptan und subkutanem Sumatriptan.

Literatur:

1. Leroux E et al. Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: a systematic literature review. *Adv Ther* 2020; 37: 4765–96.
2. de Boer I et al. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024221143773.
3. Gendolla A et al. Epidemiology, demographics, triptan contraindications, and prescription patterns of patients with migraine: a German claims database study. *Neurol Ther* 2022; 11: 167–83.
4. Dodick DW et al. Migraine patients with cardiovascular disease and contraindications: an analysis of real-world claims data. *J Prim Care Community Health* 2020; 11: 2150132720963680.
5. Zebeholzer K et al. Triptans and vascular comorbidity in persons over fifty: findings from a nationwide insurance database – a cohort study. *Headache* 2022; 62: 604–12.
6. Messali AJ et al. Treatment persistence and switching in triptan users: a systematic literature review. *Headache* 2014; 54: 1120–30.

7. Ailani J et al. The American Headache Society Consensus Statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021; 61: 1021–39.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
9. Ruscheweyh R et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain* 2022; 23: 74.

Korrespondenzadresse:

Isabel Kuhn-Marin
 Eidg. Dipl. Apothekerin ETH
 Senior Manager Medical Affairs DACH
 Grünenthal Pharma AG
 CH-8756 Mitlödi
 E-Mail:
 isabel.kuhn-marin@grunenthal.com

Pharma-News

Neuer DFP-Artikel: Diagnose und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

Cluster-Kopfschmerz ist die häufigste Form trigeminoautonomer Kopfschmerzen (TAK) und beeinträchtigt die Lebensqualität Betroffener massiv. Patienten beschreiben den Schmerz als äußerst heftig und quälend. Die Symptomatik ist meist sehr charakteristisch. Dennoch wird die Diagnose oftmals mit Verzögerung gestellt [1–3] und viele Patienten werden zu lange nicht adäquat therapiert. Die Folgen reichen von einem Übergebrauch an wirkungsloser Akutmedikation bis hin zum Suizid [4, 5]. Die Klassifikation, richtige Diagnose sowie ein rascher Therapiestart spielen daher eine wesentliche Rolle.

Aktuelle Empfehlungen im Überblick

Die European Academy of Neurology (EAN) publizierte im Mai 2023 ein Update ihrer Leitlinien zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes. Ein neuer DFP-Artikel in diesem Heft von **OÄ Dr. Sonja-Maria Tesar**, Leiterin der Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt, fasst diese Empfehlungen und die Implikationen für die Betreuung von Patienten mit Cluster-Kopfschmerz in Österreich zusammen [6].

Im Fokus des Überblicks steht die Therapie, die im Wesentlichen die Akuttherapie der Attacke und die präventive Therapie zur Verringerung der Attackenfrequenz umfasst. In der Akuttherapie stehen neben der Inhalation von 100 % Sauerstoff Triptane im Vordergrund. Die parenteral wirkenden 5-HT_{1B/D}-Agonisten Sumatriptan (6 mg s.c.) und Zolmitriptan (5–10 mg nasal) sind dabei die Substanzen mit der besten Wirksamkeit in der akuten Clusterkopfschmerz-Attacke. Zomig® ist in Österreich das einzige im Markt befindliche Nasenspray mit der Zulassung für Cluster-Kopfschmerz [7]. Neben pharmakologischen Therapien sind auch manche Neurostimulationsverfahren wirksam.



Der DFP-Artikel ist auf <https://www.kup.at/kup/pdf/15541.pdf> online abrufbar.

Literatur:

1. Frederiksen HH, Lund NL, Barloese MC, Petersen AS, Jensen RH. Diagnostic delay of cluster headache: a cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia* 2020; 40: 49–56.
2. Kim BS, Chung PW, Kim BK, et al. Diagnostic delay and its predictors in cluster headache. *Front Neurol* 2022; 13: 827734.



3. Sánchez Del Rio M, Leira R, Pozo-Rosich P, Láinez JM, Alvarez R, Pascual J. Errors in recognition and management are still frequent in patients with cluster headache. *Eur Neurol* 2014; 72: 209–12.
4. Ji Lee M, Cho SJ, Wook Park J, et al. Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39: 1249–56.
5. Trejo-Gabriel-Galan JM, Aicua-Rapún I, Cubo-Delgado E, Velasco-Bernal C. Suicide in primary headaches in 48 countries: a physician-survey based study. *Cephalalgia* 2018; 38: 798–803.
6. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology Guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol* 2023; 30: 2955–79.
7. Fachinformation Zomig®, Stand Februar 2024.

Weitere Information:

Isabel Kuhn-Marin
 Eidg. Dipl. Apothekerin ETH
 Senior Manager Medical Affairs DACH
 Grünenthal Pharma AG
 CH-8756 Mitlödi
 E-Mail:
 isabel.kuhn-marin@grunenthal.com

Zomig® Nasenspray bei Migräne

15

Schnell

Wirkeintritt nach
10–15 Min. möglich¹⁻³

Einfach

Direkt anwendbar,
auch unterwegs^{2,3}

Vorteilhaft

Auch bei migräne-
bedingter Übelkeit³⁻⁵



Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



www.grunenthalhealth.at



Referenzen: 1 Gaweil 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 Zomig® nasal (Zolmitriptan) Fachinformation Stand Februar 2024. 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 Invest. 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. **Fachpersonen können bei Grünenthal Österreich GmbH eine vollständige Kopie der zitierten Referenzen anfordern.**

ZOMIG 5 mg Nasenspray. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. **Sonstige Bestandteile:** Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotamin-derivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten. **ATC-Code:** NO2CC03. Inhaber der Zulassung: Grünenthal Österreich GmbH, 1060 Wien. **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:** Februar 2024

Milnacipran Rivopharm 25 mg und 50 mg Hartkapseln



Anwendungsgebiet

Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 100 mg täglich, verteilt auf zwei Gaben von je 1 Hartkapsel zu 50 mg morgens und abends, am besten mit den Mahlzeiten einzunehmen. In diesem Fall verwenden Sie die 50 mg Hartkapseln.

Die Rivopharm SA, ein traditionsreiches Schweizer Unternehmen mit Sitz in Lugano, ist seit 2017 in Österreich durch ihre 100 %ige Tochter Holsten Pharma GmbH mit Sitz in Frankfurt am Main

vertreten und vertreibt hier hochwertige Generika unter der Marke Rivopharm®. Holsten Pharma steht für hochwertige Arzneimittel, die nach höchsten deutschen und Schweizer Qualitätsstandards hergestellt werden. Wir legen Wert auf hochwertige Rohstoffe, moderne Arzneimittelgalenik und eine erstklassige, bezahlbare medizinische Versorgung.

Fachkurzinformation siehe Seite 37

Weitere Information:

Mag. Andrea Pammer
Holsten Pharma GmbH
D-60528 Frankfurt am Main,
Hahnstraße 31–35
E-Mail: a.pammer@rivopharm.at

Spezialextrakt EGb 761®: Vielseitig wirksam im Alter

In der Phytotherapie ist Ginkgo nicht gleich Ginkgo: Besonders hervorzuheben ist der standardisierte Spezialextrakt EGb 761® Ginkgo biloba. In hunderten Untersuchungen – darunter 50 randomisierte, kontrollierte Studien – konnten die therapeutischen Effekte des Wirkstoffs hinlänglich belegt werden.

EGb 761® gilt als der am besten untersuchte pflanzliche Wirkstoff der Welt. Enthalten ist der standardisierte Spezialextrakt in Cerebokan®. Das Präparat ist der Wirkstoffgruppe „Antidementiva“ zugeordnet.

Durch den positiven Effekt auf die Mikrozirkulation des Blutes ist das Präparat bei unterschiedlichen Symptomen und Krankheiten vor allem älterer Patienten angezeigt. Dazu gehört auch zentraler Schwindel, der auf Durchblutungsstörungen zurückzuführen ist.

Patienten, die in Kombination mit Gleichgewichtstraining täglich mit 240 mg EGb 761® behandelt werden, beschreiben eine signifikante Besserung ihrer Schwindelbeschwerden [1]. Der standardisierte Extrakt ist aber vor allem bekannt für seinen Einsatz in der Behandlung von Hirnleistungsstörungen und Demenz. Studien belegen für EGb 761® eine ähnliche klinische Wirksamkeit wie für chemisch-synthetische Arzneimittel. Gleichzeitig zeigt EGb 761® in Studien eine gute Verträglichkeit, was gerade älteren Patienten aufgrund ihrer häufigen Multimorbidität zugute kommt.

Mit Cerebokan® (EGb 761®) steht Experten ein gut verträgliches Präparat zur Verfügung, das sich besonders für ältere Patienten eignet.

Fachkurzinformation siehe Seite 37



Literatur:

1. Heide W, Adlung B, Hörr R, Kömpf D. Schwindel und Nystagmus bei zentral-vestibulären Ischämien: eine placebokontrollierte Therapiestudie mit Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761®. Aktuelle Neurologie 1998; 25: S94.
2. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng L-L, Mamun K, Merchant RA et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. CNS Neurosci Ther 2019; 25: 288–98.

Weitere Information:

Schwabe Austria GmbH
A-1230 Wien
Richard-Strauss-Straße 13
www.schwabe.at

Abilify Maintena® 960 mg: EMA lässt Aripiprazol 2-Monatsdepot für die Behandlung von Schizophrenie zu

Wien, 11. April 2024 – Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat die Zulassung von Abilify Maintena® 960 mg für die Behandlung von Schizophrenie erteilt. Damit steht Patienten in Europa nun erstmals eine Behandlungsoption mit Aripiprazol zur Verfügung, die nur noch alle 2 Monate appliziert werden muss [1, 2]. Studiendaten konnten bereits für Abilify Maintena® 400 mg zeigen: Unter der Therapie mit dem Aripiprazol 1-Monatsdepot kommt es zu einer signifikanten Reduktion der psychiatrischen Symptome [3, 4], zu weniger Klinikaufenthalten [5, 6] und weniger Rückfällen im Vergleich zu einer oralen Aripiprazol-Therapie [7]. Real-World-Daten zeigen außerdem, dass Schizophrenie-Patienten unter dem Aripiprazol 1-Monatsdepot von einer signifikanten Erhöhung der Funktionalität [8] und einer Verbesserung der Lebensqualität [9] profitieren.

2-Monatsdepot bringt Schizophrenie-Patienten mehr Freiheit

Von Abilify Maintena® 960 mg, also dem 2-Monatsdepot, können grundsätzlich alle Patienten profitieren, die stabil auf Aripiprazol (oral oder Abilify Maintena®

400 mg einmal monatlich) eingestellt sind und noch mehr Freiheiten im Alltag erreichen möchten, also noch weniger oft an ihre Medikation und somit an ihre Krankheit denken möchten.

„Ärzte, die Patienten mit Schizophrenie behandeln, erhalten nun eine neue Behandlungsoption mit Aripiprazol, einem bekannten und etablierten Molekül, in einer länger wirkenden Formulierung. Abilify Maintena® 960 mg hat das Potential, den Behandlungsalltag zukünftig noch weiter zu erleichtern und somit Ärzte und Patienten gleichermaßen zu entlasten“, unterstreicht **Andrea Jung**, Geschäftsführerin der Lundbeck Austria GmbH. Die Erstattung in Österreich wird für das erste Quartal 2025 angestrebt.

Konstante therapeutische Plasmaspiegel über 2 Monate

Die Zulassungsstudie hat verdeutlicht: Abilify Maintena® 960 mg weist über das gesamte zweimonatige Dosierungsintervall ähnliche Aripiprazol-Konzentrationen wie Abilify Maintena® 400 mg auf (siehe Abbildung 1)* [10]. Das therapeutische Fenster für Aripiprazol in Studien liegt zwischen 95 ng/ml (entsprechend

einer oralen Gabe von 10 mg/d) und 534 ng/ml (entsprechend einer oralen Gabe von 30 mg/d).

Die mittleren Aripiprazol-Plasmakonzentrationen unter Abilify Maintena® 960 mg blieben wie unter Abilify Maintena® 400 mg über das gesamte Dosierungsintervall gleichmäßig im therapeutischen Plasmaspiegel, dessen untere Grenze bei $C_{min} \geq 95$ ng/ml liegt [10, 11]

Vergleichbare Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen wie unter Abilify Maintena® 400 mg

Die Patienten blieben während des gesamten Behandlungszeitraums der Zulassungsstudie klinisch stabil mit einem vergleichbaren Verlauf zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den „Positive and Negative Syndrome Scale“- (PANSS-) Gesamtscore und „Clinical Global Impression-Severity“- (CGI-S-) Score* [12].

Unter Abilify Maintena® 960 mg kam es zu einer mittleren Veränderung des PANSS-Gesamtscores (SE) von -3,4 (0,9) im Vergleich zu -2,5 (1,0) unter Abilify Maintena® 400 mg* [12]. Zudem erreichten Patienten unter Abilify Maintena® 960 mg eine mittlere Veränderung des CGI-S-Scores (SE) von -0,3 (0,1) im Vergleich zu -0,2 (0,1) unter Abilify Maintena® 400 mg* [12].

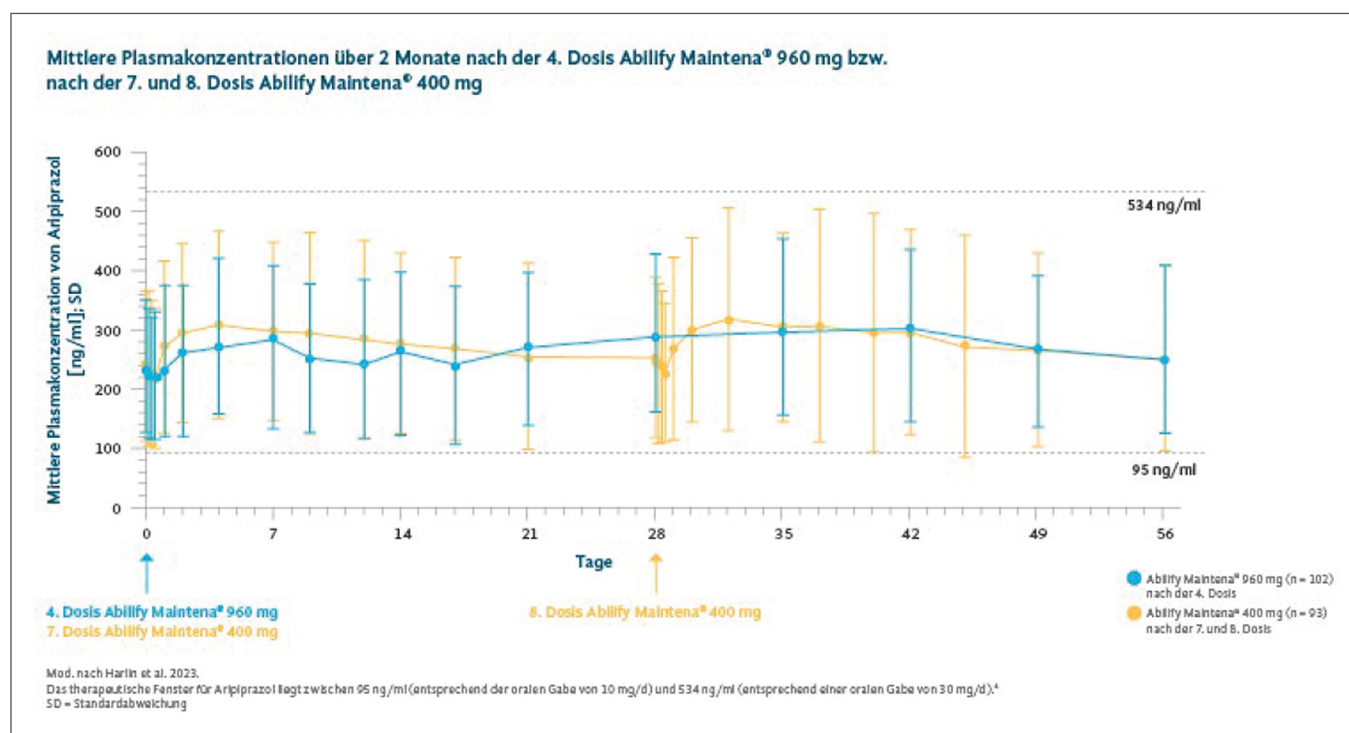


Abbildung 1: Mittlere Aripiprazol-Plasmakonzentrationen nach der vierten Dosis von Abilify Maintena® 960 mg im Vergleich zur siebten und achten Dosis von Abilify Maintena®** (nach [10], Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License).

Vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie das 1-Monatsdepot

Abilify Maintena® 960 mg wurde im Allgemeinen gut vertragen, die Gesamthäufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen war unter Abilify Maintena® 960 mg und Abilify Maintena® 400 mg jeweils ähnlich* [12].

Darreichungsform und Dosierung von Abilify Maintena® 960 mg

Abilify Maintena® 960 mg wird als Injektion alle 56 Tage in den Glutealmuskel verabreicht [1]. Abilify Maintena® 960 mg ist eine Fertigspritze mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, die nicht rekonstituiert werden muss [1]. Neben der Abilify Maintena® 400 mg-Injektion kann Abilify Maintena® auch in einer 300 mg-Dosierung verabreicht werden. Für Patienten, die auf diese niedrigere Dosierung eingestellt sind, gibt es auch ein entsprechendes 2-Monatsdepot in der Dosierung von 720 mg.

Einfache Um- und Einstellung auf Abilify Maintena® 960 mg

Die Umstellung von Abilify Maintena® 400 mg auf Abilify Maintena® 960 mg erfolgt einfach: Anstelle der nächsten Gabe von Abilify Maintena® 400 mg wird eine Abilify Maintena® 960 mg-Injektion

verabreicht [1]. Bei der Umstellung von Aripiprazol oral auf Abilify Maintena® 960 mg sollte nach der ersten Injektion die Behandlung mit 10–20 mg/Tag Aripiprazol oral für 14 Tage fortgesetzt werden, um die therapeutische Aripiprazol-Konzentration zu Beginn zu gewährleisten [1].

Resümee

Mit der EMA-Zulassung von Abilify Maintena® 960 mg steht nun erstmals eine Aripiprazol-Depotformulierung in Europa zur Verfügung, die nur noch alle 2 Monate angewendet wird [1, 2]. In Österreich wird die Erstattung für Anfang 2025 angestrebt.

Abilify Maintena® 960 mg bietet einen stabilen Plasmaspiegel über das gesamte Dosierungsintervall* [10], die Aufrechterhaltung der klinischen Stabilität* [10, 12] und Lebensqualität* [12], ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie Abilify Maintena® 400 mg* [10] und mehr Flexibilität und Erleichterung im Alltag für die Patienten durch das längere Injektionsintervall.

Literatur:

1. Fachinformation Abilify Maintena® 400 mg und 960 mg, aktueller Stand.
2. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_de.pdf

3. Schöttle D et al. BPRS domains, items and subgroups analyses, and CGI-I ratings in pooled data from non-interventional studies of aripiprazole once-monthly in schizophrenia (REACT study). *BMC Psychiatry* 2023; 23: 162.
4. Schöttle D et al. Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly REACT study: Pooled analysis of two noninterventional studies. *Eur Psychiatry* 2022; 65: e42.
5. Kane JM et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 1217–24.
6. Kane JM et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 18m12546.
7. Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135–44.
8. Oluboka O et al. Improvement of functioning in patients with schizophrenia: real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly (REACT study). *BMC Psychiatry* 2023; 23: 383.
9. Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 168: 498–504.
10. Harlin M et al. A randomized, open-label, multiple-dose, parallel-arm, pivotal study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of aripiprazole 2-month long-acting injectable in adults with schizophrenia or bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2023; 37: 337–50.
11. Wang et al. population pharmacokinetic modeling and exposure-response analysis for aripiprazole once monthly in subjects with schizophrenia. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022; 11: 150–64.
12. Citrome L et al. Safety and efficacy of aripiprazole 2-month ready-to-use 960 mg: secondary analysis of outcomes in adult patients with schizophrenia in a randomized, open-label, parallel-arm, pivotal study. *J Clin Psychiatry* 2023; 84: 23m14873.

Fachkurzinformation siehe Flappe

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH
Spaces Square One
A-1190 Wien
Leopold-Ungar-Platz 2
E-mail: austria@lundbeck.com
www.lundbeck.at

*) Die Aussagekraft der offenen Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen wie der Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen, die die Aussagen beeinflussen. Primäre Endpunkte betrafen den Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol 960 mg alle 2 Monate und Aripiprazol 400 mg einmal monatlich sowie den entsprechenden Vergleich der therapeutischen Plasmakonzentrationen. Sekundäre Endpunkte betrafen die Wirksamkeit. Das Studiendesign war nicht ausgelegt, um die statistische Signifikanz von Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den Wirksamkeitsmerkmalen zu zeigen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Eptinezumab. **ATC-Code:** N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 300 mg Eptinezumab pro 3 ml. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Pichia-pastoris-Hefezellen produziert wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml. Sonstige Bestandteile: Sorbitol (E 420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), 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 u.a. zu 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, 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: Dezember 2023

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 Kopfschmerztagbuch 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.

DFP-Videofortbildung: Update: Spezifische Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern in der Praxis

Eine aktuelle DFP-Videofortbildung gibt einen praxisorientierten Überblick von der Diagnose der Migräne bis hin zum Einsatz der spezifischen Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern. Im Fokus steht auch die Bedeutung der interdisziplinären Kooperation von Allgemeinmedizinerinnen und Neurologen bei der Diagnose und Behandlung der Migräne.

Wien, 3. April 2024 – Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Weltweit leiden etwa 13 Prozent [1] der Erwachsenen daran. In Österreich ist rund eine Million Menschen davon betroffen. Wie massiv sich Migräne auf das Leben der Betroffenen auswirkt, illustriert die WHO-Studie „Global Burden of Disease“, in der Migräne auf Platz zwei der am meisten beeinträchtigenden Erkrankungen [2] rangiert.

Bei der Therapie steht neben der medikamentösen Behandlung der akuten Attacken die Prophylaxe im Mittelpunkt. Sie dient der unmittelbaren Verbesserung der Lebensqualität; durch die Reduktion der Attackenfrequenz kann aber auch eine Chronifizierung verhindert und eine chronische in eine episodische Migräne rückgeführt werden. Daher ist eine wirksame Prophylaxe zentraler Baustein einer suffizienten Migränetherapie.

Lange Zeit standen nur unspezifische Prophylaktika zur Verfügung – sehr unterschiedliche Substanzen wie Beta-blocker, Antidepressiva oder Antiepileptika –, die zwar gut wirksam sind, sich aber aufgrund ihres breiten Nebenwirkungsprofils hinsichtlich der Adhärenz als wenig zufriedenstellend erweisen. Mit der Entwicklung monoklonaler CGRP-Antikörper gibt es erstmals spezifisch wirkende Medikamente, die direkt in die Pathophysiologie der Migräneentstehung eingreifen. Im Vergleich mit den unspezifisch wirkenden Prophylaktika weisen diese eine höhere

Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit auf. Wie sie in der Praxis angewandt werden und wie effektiv ihr Einsatz ist, ist ebenso Teil der Videofortbildung (2 DFP-Punkte) wie Erfahrungen aus der täglichen Anwenderpraxis.

Ein wesentliches Problem ist aber, dass zurzeit nicht alle Patienten, die davon profitieren würden, eine entsprechende Therapie erhalten, da Migräne oft unerkannt bleibt oder auch von Seiten der Patienten aus Scham oder Unwissenheit nicht thematisiert wird. Dem Allgemeinmediziner bzw. der Allgemeinmedizinerin kommt hier eine besondere Rolle als Gatekeeper zu, denn die interdisziplinäre Kooperation von Allgemeinmedizinerinnen und Neurologen bzw. Kopfschmerzcentren ist bei der Diagnose, Behandlung und Prophylaxe der Migräne von größter Wichtigkeit, um eine flächendeckende Versorgung zu gewährleisten.

Inhalte & Fortbildungsziele

- Differentialdiagnose Kopfschmerz und Migräne
- Aktueller Wissensstand zur Pathophysiologie der Migräne
- Warum ist Migräneprophylaxe wichtig?
- Wer kann von der modernen Migräneprophylaxe profitieren?
- Wie wirken CGRP-Antikörper und wie werden sie in der Praxis angewendet?
- Welche Bedeutung haben die unterschiedlichen Verabreichungsformen und Verabreichungsintervalle in der Praxis?

- Was sind die Spezifika der neuen Therapie mit Eptinezumab?
- Gatekeeper Hausarzt: Die wichtige Rolle der Allgemeinmediziner bei der Migränetherapie
- Zahlen, Fakten, Q & A rund um Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern

Vortragende

Dr. Sonja-Maria Tesar (Präsidentin der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, Medizinische Direktorin des LKH Wolfsberg und Leiterin der Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt)

Dr. med. univ. Francis Baudet (Facharzt für Allgemeinmedizin, spezielle Schmerzmedizin und psychotherapeutische Medizin)

Update: Spezifische Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern in der Praxis

Link zum E-Learning

https://learn.meindfp.at/evaluate/org/44238808/courses/view-event?item_id=65379886



2 DFP-Punkte

Die E-Learning Fortbildung ist bis 29.02.2026 verfügbar.

Literatur:

1. Brössner G et al. DFP-Literaturstudium: Migräne. Österr Ärztezeitung 2021; 9: 10.05.2021.
2. GBD 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators; Lancet 2018.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH
Spaces Square One
A-1190 Wien
Leopold-Ungar-Platz 2
E-mail: austria@lundbeck.com
www.lundbeck.at

ENDLICH

WIEDER DABEI!

i.v.-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

 **vyepti**[®]
(eptinezumab)
100 mg/mL



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

Fachkurzinformation siehe Seite 56

Quellen: 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®. *IND: siehe Fachkurzinformation



www.vyepti.at