

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E

Abilify Maintena® 960 mg

Alle **2** Monate bei Schizophrenie

GRÜNE
BOX

2-Monatsdepot Abilify Maintena® 960 mg

- ▶ **Stabile Plasmaspiegel** über 2 Monate ^{1(a)}
- ▶ **Aufrechterhaltung der klinischen Stabilität und Lebensqualität** ^{2(a)}
- ▶ **Vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie Abilify Maintena® 400 mg** ^{1(a)}
- ▶ **Das längere Injektionsintervall bietet mehr Flexibilität und Komfort**





Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien

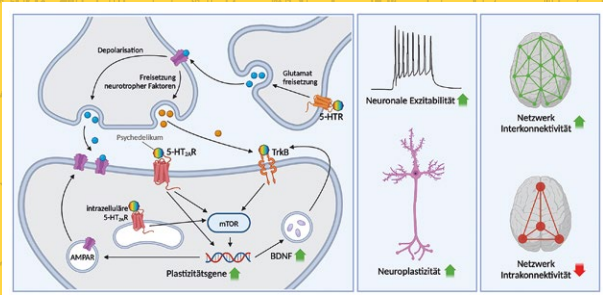
(a) Die Aussagekraft der offenen Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen, wie der Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen, die die Aussagen beeinflussen. Primäre Endpunkte betrafen den Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol 960mg alle 2 Monate und Aripiprazol 400mg 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. **1.** 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; Apr;37(4):337-350. **2.** 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(5):23m14873.

ABILIFY MAINTENA 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 720 mg Aripiprazol pro 2,4 ml (300 mg/ml). Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 960 mg Aripiprazol pro 3,2 ml (300 mg/ml). **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Macrogol400, PovidonK17 (E1201), Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524), 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:** Juni 2024.

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Zwei auf einen Streich? Multiple Sklerose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen – gemeinsame Behandlungsmöglichkeiten und Kombination von Immuntherapien

A. Reining-Festa, L. Dzirlo, M. Kowatschitsch, I. Leisser, G. Bsteh, P. Lackner

PSYCHIATRIE

Antidepressive Therapie mit Psychedelika

B. Eggerstorfer, C. Schmidt, R. Lanzenberger, M. Spies

Die psychiatrische Akut-Tagesklinik am Universitätsklinikum St. Pölten

R. Stefan, K. Sommer, J. Horak, G. Fugger

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

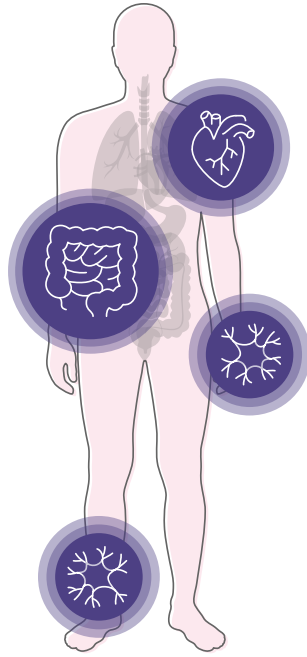
Hereditäre ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie

Kardiale Symptome

- Dyspnoe
- Reizleitungsstörungen
- Kardiomyopathie

Autonome Symptome

- erektile Dysfunktion
- orthostatischer Schwindel
- Diarrhö/Obstipation im Wechsel
- ungewollter Gewichtsverlust



Karpaltunnelsyndrom

- häufig beidseitig

Neurologische Zeichen

- Kribbeln, Brennen, Taubheit
- Schmerzen
- Temperaturmissempfinden
- verschlechtertes Gangbild

Spezialisierte Amyloidosezentren

Wien:

AKH Wien
Univ.-Klinik für Neurologie, Europäisches Referenzzentrum für Amyloidose - Neuromuskuläre Fußambulanz

Oberösterreich:

Kepler Univ.klinikum Linz
Abt. für Neurologie 1
Konventspital der Barmherzigen Brüder Linz
Abt. für Neurologie

Steiermark:

Landeskrh. Universitätsklinikum Graz
Univ. Klinik für Neurologie

Salzburg:

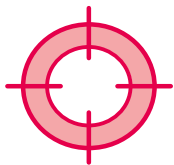
Univ.klinikum Salzburg - Christian-Doppler-Klinik
Univ. Klinik für Neurologie

Tirol:

A. ö. Landeskrh. Universitätskliniken Innsbruck
Univ. Klinik für Neurologie

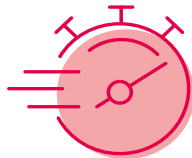
amvuttra
(Vutrisiran)
Injektionslösung
25 mg / 0,5 ml

zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2



Zielgerichtet

Reduktion der Produktion des pathogenen TTR-Proteins in der Leber¹



Schnell

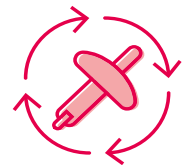
Schneller (≤ 3 Wochen), starker und anhaltender TTR-Knockdown zur Verhinderung einer Krankheitsprogression^{1,2}



Wirkstark

Erreicht **88 %** Reduktion des mittleren Serum-TTR-Spiegels im Steady-State-Stadium¹

Verbesserung der Polyneuropathie und der Lebensqualität^{*1,2}



Einfach

subkutane Injektion
1 x pro Quartal¹



*Verbesserung des mNIS+7-Scores bei 48 % und des Norfolk Quality of Life Questionnaire Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN)-Index bei 57 % der mit AMVUTTRA® behandelten Studienteilnehmer.²

Referenzen: 1. AMVUTTRA® Fachinformation, aktueller Stand. 2. Adams D, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid, 2023;30(1):1-9. (Supplementary Appendix)

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 8.



www.alnylamconnect.eu
Wissenschaftliche Information
zur RNAi-Technologie und
unseren RNAi-Therapeutika

Neurologie

- 3 Zwei auf einen Streich? Multiple Sklerose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen – gemeinsame Behandlungsmöglichkeiten und Kombination von Immuntherapien**
A. Reining-Festa, L. Dzirlo, M. Kowatschitsch, I. Leisser, G. Bsteh, P. Lackner

Psychiatrie

- 9 Antidepressive Therapie mit Psychedelika**
B. Eggerstorfer, C. Schmidt, R. Lanzenberger, M. Spies
- 16 Die psychiatrische Akut-Tagesklinik am Universitätsklinikum St. Pölten**
R. Stefan, K. Sommer, J. Horak, G. Fugger

Rubriken

- 20 News-Screen Neurologie**
- 22 News-Screen Psychiatrie**

Aktuelles

- 24 Fallbericht: Therapie mit Kesimpta® nach Schwangerschaft mit schwerem Schubereignis**
Dr. Doris Leitner-Pohn, Vöcklabruck
- 27 Anfallskontrolle, Neurokognition und Lebensqualität bei seltenen Epilepsien – 5 Jahre Epidyolex®: Erfahrungen von Neuropädiatern, Patienten, Eltern und Betreuern**

29 Pharma-News

15 Impressum

Titelbild: Mögliche antidepressive Wirkmechanismen von Psychedelika auf molekularer, neuronaler und netzwerkbezogener Ebene [33–37, 42, 48, 49]. Psychedelika erhöhen über verschiedene molekulare Mechanismen die Freisetzung von Glutamat und neurotropher Faktoren. Außerdem induzieren sie über intrazelluläre Signalwege die BDNF-Freisetzung und neuroplastische Genexpression. Dies führt zu einer Erhöhung der neuronalen Exzitabilität und Plastizität. Außerdem scheinen sie die Konnektivität auf Netzwerkebene positiv zu beeinflussen (erstellt mit BioRender). Aus B. Eggerstorfer et al., Antidepressive Therapie mit Psychedelika, Abb. 1, S. 10.

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. PD Dr. 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
Dr. Caroline Thun-Hohenstein, Wien
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

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.gwarcodes.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:

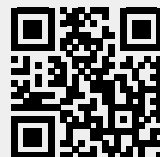
Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

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 Flaschenadaptern verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt. **Für mehr Information kontaktieren Sie bitte:** medinfo-int@jazzpharma.com AT-EPX-2300018 V3.0



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

Zwei auf einen Streich? Multiple Sklerose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen – gemeinsame Behandlungsmöglichkeiten und Kombination von Immuntherapien

A. Reining-Festa¹, L. Dzirlo², M. Kowatschitsch³, I. Leisser¹, G. Bsteh⁴, P. Lackner¹

Kurzfassung: Das gemeinsame Auftreten von zwei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie einer Multiplen Sklerose (MS) und einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) wird gehäuft beschrieben und stellt die Therapie vor spezifische Herausforderungen. Die therapeutischen Interaktionen sind komplex, da einerseits Medikamente wie TNF-alpha-Inhibitoren das Auftreten der MS triggern können, andererseits andere Präparate (Natalizumab, Ozanimod) eine Wirksamkeit gegen beide Erkrankungen entfalten.

Im Folgenden werden zwei Patienten vorgestellt, die primär an einer CED erkrankten und jeweils unter einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren eine demyelinisierende Erkrankung entwickelten. Auch nach Absetzen des TNF-alpha-Inhibitors persistierten die demyelinisierenden MRT-Läsionen bzw. zeigten einen Progress, sodass bei positiven oligoklonalen Banden eine MS diagnostiziert wurde und die demyelinisierenden Läsionen nicht nur als reine TNF-alpha-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkung eingestuft wurden. Primär wurde versucht, die Patienten auf eine Monoimmunsuppression einzustellen, die gegen beide Erkrankungen wirksam ist.

Beide Patienten wurden zunächst auf Ozanimod eingestellt. Darunter kam es bei beiden Patienten zu einer zufriedenstellenden Kontrolle der MS, jedoch zunächst nicht der CED. Erst unter einer dualen Immunsuppression mit Vedolizumab, einem darmspezifischen Alpha-Integrin-Antagonisten, zusätzlich zu Ozanimod kam es zu einer guten Kontrolle der CED.

Ein Patient ist seit 22 Monaten unter dieser Kombinationstherapie beschwerde- und nebenwirkungsfrei. Die andere Patientin wurde nach 4 Monaten wegen unspezifischer Nebenwirkungen auf eine Monotherapie mit Ozanimod zurückgesetzt, unter der sie jetzt ebenfalls in Bezug auf beide Erkrankungen beschwerdefrei ist.

Zuletzt wird ein Überblick über die Datenlage von dualer Immunsuppression bei CED und MS gegeben. Mehr Daten über Kombinationstherapien sind notwendig, vor allem in Hinblick auf Sicherheit bezüglich opportunistischer Infektionen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, TNF-alpha-Inhibitor, Immunsuppression-Kombinationstherapie

Abstract: Two in one fell swoop – multiple sclerosis and chronic inflammatory bowel disease: combined therapy and immunosuppression.

The coexistence of two different autoimmune diseases, such as Multiple Sclerosis (MS) and Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD), is frequently reported and presents specific challenges for treatment. The therapeutic interactions are complex, as medications like TNF-alpha inhibitors can trigger the onset of MS, while other treatments (natalizumab, ozanimod) show efficacy against both diseases.

The following presents two patients suffering primarily from IBD who developed a demyelinating

disease while undergoing treatment with TNF-alpha inhibitors. Even after discontinuation the TNF-alpha inhibitor the MRI lesions persisted or progressed, so that a MS with positive oligoclonal bands was diagnosed. The demyelinating lesions were not considered solely a side effect associated with TNF-alpha inhibitors. Initially, we attempted an immunosuppression monotherapy with reported effects against both diseases.

Both patients were initially treated with ozanimod. This resulted in satisfactory control of MS in both patients, but initially not of the IBD. Only with dual immunosuppression using vedolizumab, a gut-specific alpha-integrin antagonist, in addition to ozanimod good control of the IBD was achieved. One patient has been symptom- and side-effect-free for 22 months on this combination therapy. The other patient was switched back to monotherapy with ozanimod after 4 months due to nonspecific side effects, and she is now also symptom-free regarding both diseases.

Finally, we give an overview of the evidence of dual immunosuppression in IBD and MS. More data about the combination of immunosuppressants are needed, particularly with respect to potential side effects such as opportunistic infections. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (1): 3–8.**

Keywords: Multiple sclerosis, chronic inflammatory bowel disease, TNF-alpha inhibitor, immunosuppression, combination therapy

■ Einleitung

Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des ZNS auf autoimmunologischer Basis. In der Literatur wird das gehäufte gleichzeitige Auftreten von mehreren Autoimmunerkrankungen im Sinne einer Ko-Morbidität beschrieben, z. B. ein erhöhtes Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Psoriasis, Autoimmunthyreopathien und ein wahrscheinlich erhöhtes Risiko für Uveitis bei MS-Patienten [1]. Bereits 2008 wurde auch umgekehrt eine erhöhte Rate von Autoimmunerkrankungen bei CED-Patienten beschrieben: Die Odds Ratio für MS betrug 1,5–1,6 [2].

Eine Metaanalyse von 17 Studien aus 2022 bestätigte diese Daten; es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von CED bei MS-Patienten und vice versa. Die Risk Ratio (RR) war sowohl für das Auftreten von CED bei Patienten mit MS erhöht (RR 1,53), als auch für das Auftreten einer MS bei CED-Patienten (RR 1,91) [3]. Die Autoren diskutieren, dass diese Assoziation auf Grund ähnlicher Umfeldfaktoren (Nikotinabusus, Auftreten in kälteren klimatischen Regionen) oder genetischer Faktoren bedingt sein könnte. Yang beschrieb 3 Single-Nukleotid-Polymorphismen, die bei MS und CED auftreten [4]. Ein Zusammenhang mit dem Mikrobiom wird diskutiert [3].

■ Therapie: synergistisch oder antagonistisch wirksam?

In der Folge sollte bei Auftreten von zwei Autoimmunerkrankungen als sinnvolles Therapieprinzip eine immunsuppressive Therapie angestrebt werden, die bei beiden Erkrankungen synergistisch wirksam ist. Falls dies nicht möglich ist, muss eine

Eingelangt am: 14.01.2025, angenommen am: 12.02.2025

Aus der ¹Neurologischen Abteilung, Klinik Floridsdorf, Wien, ²Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien, ³Gruppenpraxis Internist-Nord, Wien, ⁴Abteilung für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Alice Reining-Festa, Neurologische Abteilung, Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-Mail: alice.reining-festa@gesundheitsverbund.at

Tabelle 1: Therapie bei Colitis ulcerosa (CU) und M. Crohn
(Rot: kontraindiziert bei MS, grün: indiziert bei MS, schwarz: neutral bzgl. MS, *nicht zugelassen in EU)

CU	CU und M. Crohn	M. Crohn
Golimumab (TNF-alpha-Inhibitor)	Infliximab + Adalimumab (TNF-alpha-Inhibitoren)	Certolizumab (TNF-alpha-Inhibitor)
Ozanimod + Etrasimod (S1P-Modulatoren)	Vedolizumab (darmselektiver Alpha4-Beta7-Integrin-Antagonist)	Natalizumab* (Alpha 4-Integrin-Antagonist)
	Ustekinumab (Interleukin12/23-Inhibitor)	Risankizumab (IL23-Inhibitor)
Tofacitinib (JAK-Inhibitor)	Upadacitinib (JAK-Inhibitor)	

Kombination von unterschiedlichen Immuntherapien gewählt werden. Daten darüber sind aber kaum vorhanden. Zu beachten ist, dass andererseits Immuntherapeutika für die beiden jeweiligen Erkrankungen auch antagonistisch wirken können [5].

Als **synergistisches Prinzip** bietet sich z. B. an:

- MS und Psoriasis: Dimethylfumarat [5]; im Einzelfall könnte Secukinumab diskutiert werden, ein humaner Interleukin-17 Antikörper, der in einer Phase-II-Studie bei der RRMS zwar den primären Endpunkt verfehlte, aber in Fallserien erfolgreich eingesetzt wurde [5, 6].
- MS und rheumatoide Arthritis: CD20-Ak [5]
- MS und CED: Alpha-Integrin-Antagonisten: Natalizumab bei M. Crohn und MS
- S1P-Modulator: Ozanimod bei Colitis ulcerosa und MS

Natalizumab wurde 2005 bei M. Crohn zugelassen, jedoch nach dem Auftreten von PML-Fällen zurückgezogen [7]. Als Weiterentwicklung wurde 2013 Vedolizumab, ein darmspezifischer Integrin-Antagonist, als Induktions- und Erhaltungstherapie bei M. Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen [8]. Die Sicherheitsdaten von Vedolizumab sind gut – bis jetzt sind keine PML-Fälle bekannt [9].

Ozanimod zeigte in der Phase-3-Studie „True North“ eine Wirksamkeit bei der Colitis ulcerosa als Induktions- und Erhaltungstherapie und wurde daraufhin in dieser Indikation zugelassen [10]. Bei M. Crohn wurde in der Phase-2-Studie „STEPSTONE“ ein Wirksamkeitsnachweis beschrieben [11]; derzeit läuft die Phase-3-Studie „YELLOWSTONE“ [12].

Eine **antagonistische Wirkung** ist in beide Richtungen beschrieben:

- TNF-alpha-Inhibitoren als Therapie der CED können demyelinisierende Erkrankungen triggern.
- Alemtuzumab als Therapie einer MS kann andere Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen hervorrufen [13].
- Auch nach CD20-Antikörper-Therapien sind einzelne Fälle einer Colitis beschrieben [14, 15].

Kommt es unter der Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor zum Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung, muss –

nach Absetzen des auslösenden Agens – differenziert werden, ob es sich um eine reine Nebenwirkung (kein Fortschreiten nach Absetzen bzw. Remission in der bildgebenden Kontrolle) oder um eine Demaskierung einer zugrunde liegenden MS (mit Fortschreiten der Erkrankung trotz Absetzens des TNF-alpha-Inhibitors) handelt [16, 17]. Schätzungen zufolge entwickeln sich ca. ein Drittel der Fälle zu einer klinisch definitiven MS weiter [18]. Die Zeit von Beginn der TNF-alpha-Inhibitor-Therapie bis zum Auftreten erster neurologischer Symptome kann von 1 Woche bis zu zwei Jahren dauern [16], nach anderen Angaben wird die Dauer mit durchschnittlich fünf Monaten angegeben [19].

Als Erklärung für das antagonistische Verhalten von TNF-alpha-Inhibitoren bei CED und MS muss auf zwei unterschiedliche Rezeptoren hingewiesen werden: Diese sind strukturell verwandt, aber funktionell unterschiedlich. TNF-Rezeptor-1 führt zur Transkription von proinflammatorischen und antiapoptotischen Genen. Die Funktion des TNF-2-Rezeptors scheint in die Apoptose involviert und damit antiinflammatorisch zu sein [19]. Seit den 1990er-Jahren weiß man, dass TNF-alpha-Inhibitoren eine MS verschlechtern: In einem Open-label-Phase-1-Versuch wurde 1996 Infliximab zwei Patienten mit rasch progredienter MS verabreicht, die beide eine Zunahme der MRT-Läsionen erfuhren [20]. Ein Phase-2-Studie mit dem TNF-alpha-Inhibitor Lenercept musste 1999 gestoppt werden, da es zu dosisabhängigen Schubanstiegen gekommen war [21].

■ Fallbeispiele

Wir berichten hier von 2 Patienten, bei denen unter einer TNF-alpha-Blocker-Therapie wegen CED eine demyelinisierende Erkrankung auftrat und bei denen eine synergistische Therapie versucht wurde: In einem Fall war diese zumindest zum Teil effektiv, im anderen Fall musste längerfristig eine Kombinationstherapie begonnen werden.

Fall 1: Morbus Crohn (Abb. 1, 2)

Bei der 1994 geborenen Patientin wurde im August 2017 ein M. Crohn diagnostiziert, der mit extraintestinalen Manifestationen (Erythema nodosum) begonnen hatte. Im Dezember 2017 wurde mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab) begonnen, auf den sie initial sehr gut ansprach. Bereits einen Monat später, im Jänner 2018, kam es zu einer Sehstörung rechts mit unscharfem Sehen, die nach ca. einer Woche wieder remittierte. Der Augenarzt fand keine Ursache. Eine diagnostische Einordnung erfolgte nicht.

Vier Jahre später, im Juni 2022, kam es zu einer Sensibilitätsstörung der linken oberen Extremität. Im MRT des Schädels zeigten sich mehrere Plaques supra- und infratentoriell mit insgesamt vier KM-aufnehmenden Herden; in der HWS zeigte sich neben mehreren nicht KM-aufnehmenden Herden auf Höhe HWK 2, 3 und 7 auch eine symptomatische Plaque bei C5 links mit KM-Enhancement. Auch in der BWS zeigten sich multiple Plaques mit KM-Aufnahme in der Höhe BWK 5 und 6.

Die visuell evozierten Potentiale sprachen mit einer P100-Latenzverlängerung rechts für eine abgelaufene Retrobulbär-

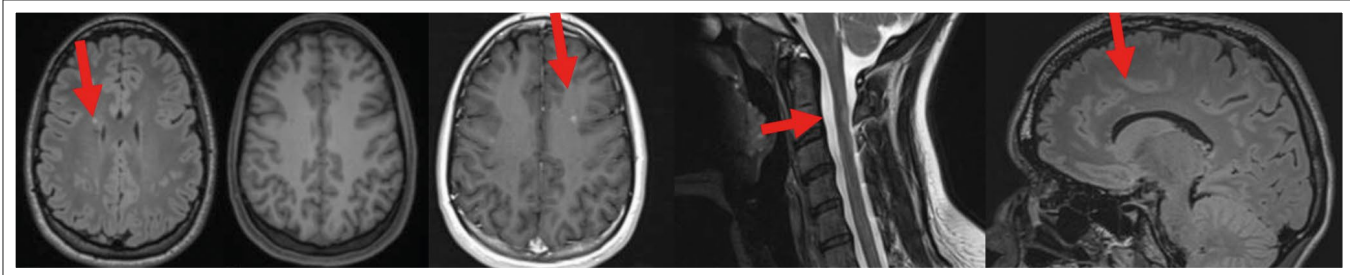


Abbildung 1: MRT-Bilder Patientin 1, Juni 2022: von links nach rechts: T2 axial mit periventrikulären Herden (Pfeil), T1 nativ axial, T1 mit KM axial: KM aufnehmende Läsion (Pfeil); HWS T2 sagittal: zervikaler Herd (exemplarisch) (Pfeil), Schädel T2 sagittal: Balkenherd (Pfeil)

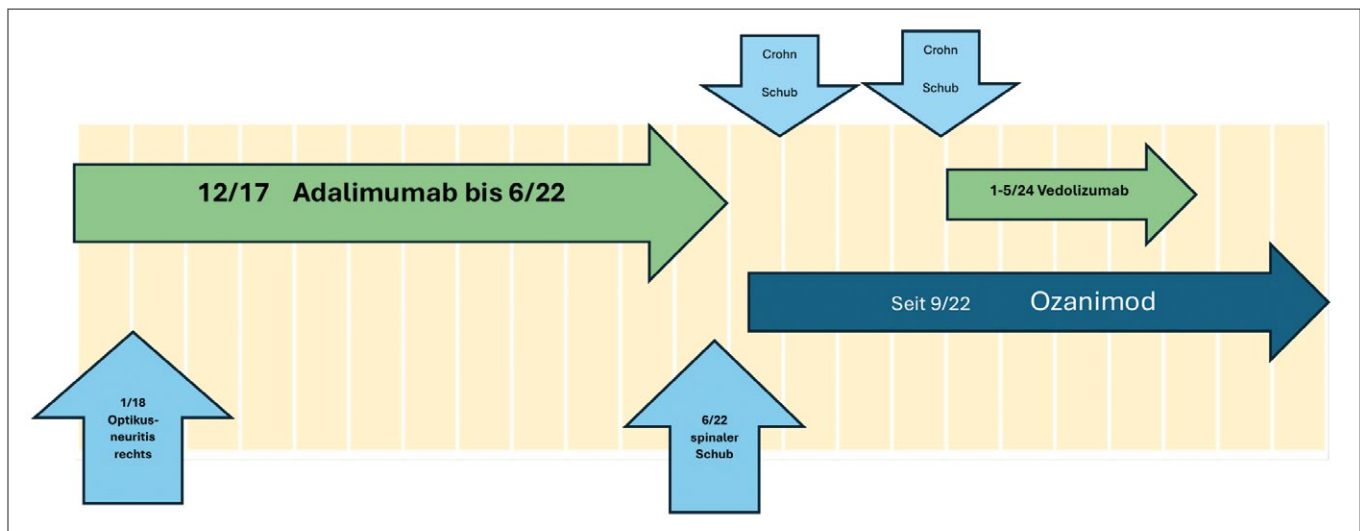


Abbildung 2: Zeitdiagramm Patientin 1 (die Darstellung erfolgt zwecks besserer Visualisierbarkeit nicht maßstabsgetreu)

neuritis rechts. Im Liquor zeigte sich eine geringe Pleozytose (Zellzahl 15 Zellen/ul) mit positiver intrathekalen IgG-Produktion und positiven oligoklonalen Banden. Die Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination einer MS waren somit bereits erfüllt. Nach Absetzen von Adalimumab und 5 Tage Hochdosis-Methylprednisolon-Therapie kam es zu einer kompletten klinischen Remission.

Initial wurde die Diagnose einer möglicherweise medikamentös induzierten demyelinisierenden Erkrankung gestellt und eine radiologische Verlaufskontrolle vereinbart. Da es bei dieser Kontrolle drei Monate später im September 2022 zu keiner Rückbildungstendenz der Herde kam, wurde dies diagnostisch jetzt eher als zu einer Demaskierung einer MS als zu einer iatrogenen Demyelinisierung unter TNF-alpha-Blocker passend interpretiert und in Anbetracht der hohen Herdlast mit multiplen spinalen Herden eine Immunsuppression begonnen, die beide Erkrankungen abdecken sollte. Im September 2022 wurde mit Ozanimod begonnen, das zwar für M. Crohn noch nicht zugelassen ist, für das aber bei M. Crohn eine Phase-3-Studie läuft [12]. Bezüglich der MS kam es zu keinem weiteren Schub; auch radiologisch blieb die Patientin stabil.

Leider kam es aber weiterhin zu einer Aktivität des M. Crohn mit erhöhtem Calprotectin unter Ozanimod. Da der JCV-Index negativ war, wurde von neurologischer Seite eine Therapie mit Natalizumab vorgeschlagen. Von gastroenterologischer Seite wurde jedoch wegen des Zulassungsstatus eine Kombination mit Vedolizumab präferiert, die ab Jänner 2024 begonnen

wurde. Darunter berichtete die Patientin jedoch über extreme Müdigkeit, Arthralgien und Myalgien, sodass Vedolizumab nach 4 Monaten im Mai 2024 wieder abgesetzt wurde. Die suszeptierten Nebenwirkungen remittierten prompt. Seit Mai 2024 steht die Patientin also wieder unter einer Mono-Immunsuppression mit Ozanimod und ist darunter jetzt neurologisch und gastroenterologisch beschwerdefrei. Der EDSS betrug zuletzt 1,0.

Fall 2: Colitis ulcerosa (Abb. 3, 4)

Bei einem 1995 geborenen Patienten wurde 2016 erstmals eine Colitis ulcerosa diagnostiziert. Im Dezember 2018 wurde mit TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab) begonnen, der nach 14 Monaten wegen einer Campylobacter-assoziierten Diarrhoe pausiert werden musste. Zwei Monate später trat Schwindel mit einer Fallneigung nach links auf. Im neurologischen Status zeigte sich eine Gang- und Extremitätenataxie links, passend dazu im MRT von April 2020 eine ringförmig KM-aufnehmende Läsion im linken mittleren Kleinhirnstiel. Zusätzlich zeigten sich mehrere nicht-enhancende Läsionen im Corpus callosum; spinale Läsionen bestanden nicht. In der Lumbalpunktion zeigten sich eine geringe Pleozytose (ZZ 51 Zellen/ul) sowie positive oligoklonale Banden. Vorerst wurde die Verdachtsdiagnose einer TNF-alpha-Inhibitor-assoziierten Nebenwirkung gestellt, auch wenn die Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination bereits erfüllt waren.

Bildgebende Kontrollen ein bzw. fünf Monate nach dem Erstevent blieben unverändert. Der TNF-alpha-Blocker blieb weiter abgesetzt; eine spezifische immunmodulatorische Therapie

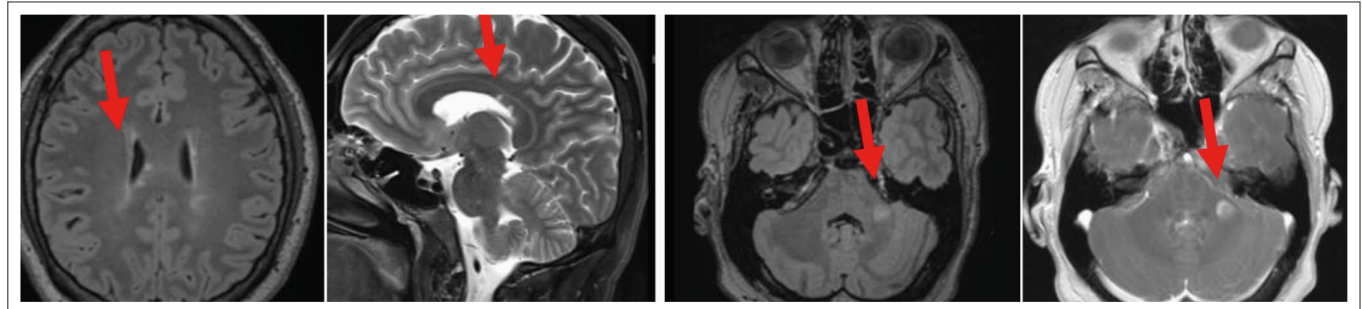


Abbildung 3: MRT-Bilder Patient 2, April 2020: von links nach rechts: Schädel T2 axial mit periventrikulären Herden (Pfeil), Schädel T2 sagittal: Balkenherd (Pfeil), Schädel T2 axial: Herd im linken mittleren Kleinhirnstiel, T1 mit KM axial: KM aufnehmende Läsion ebendort (Pfeil)

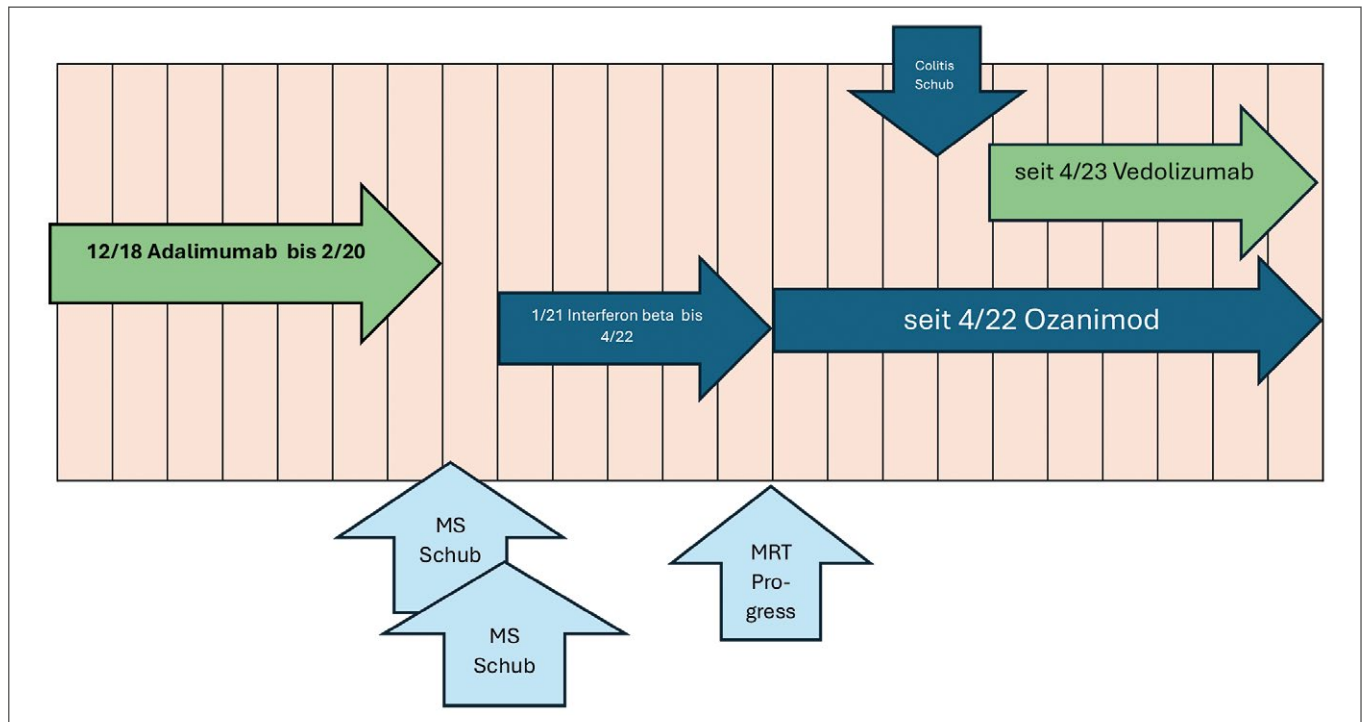


Abbildung 4: Zeitdiagramm Patient 2 (die Darstellung erfolgt zwecks besserer Visualisierbarkeit nicht maßstabsgetreu)

wurde noch nicht gestartet. Acht Monate nach dem Erstereignis kam es zu einem erneuten Schub mit Feinmotorikstörung der linken OE.

In der MRT-Kontrolle im Jänner 2021 zeigten sich drei neue Herde infratentoriell, sodass jetzt – mit 10 Monaten Abstand zum Ende der Adalimumab-Therapie – die Diagnose einer klinisch definitiven schubhaft-remittierenden MS gestellt wurde. Im Rahmen der COVID-Pandemie wurde zunächst von der damals behandelnden MS-Ambulanz eine Basistherapie mit Interferon-beta-1a 44 mcg 3 × Woche ab Jänner 2021 eingeschlagen.

Acht Monate später, im September 2021, ergab eine Routine-MRT-Kontrolle eine progrediente Herdlast supra- und infratentoriell. Auch berichtete der Patient über eine Verschlechterung der Colitis, die bis dahin unter einer Therapie mit Mesagran gestanden hatte. Nach Rücksprache mit der behandelnden Gastroenterologin wurde ab April 2022 auf eine Therapie mit Ozanimod in der Hoffnung auf eine Wirksamkeit sowohl gegen die MS als auch die Colitis ulcerosa eskaliert. Bezüglich der MS kam es ab dann zu einem stabilen Verlauf: In der Re-Baseline-MRT-Kontrolle von 8/22 kam es zwar noch

zum Auftreten von zwei neuen Herden; bei allen nachfolgenden MRT-Kontrollen zeigte sich eine stabile Herdlast. Es trat kein weiterer MS-Schub auf.

Im Oktober 2022 kam es allerdings leider zu einem schweren Colitis-ulcerosa-Schub. Eine Eskalation auf Natalizumab war wegen hochpositiven JCV-Index von 1,82 kontraindiziert. Ab April 2023 wurde eine Kombinationstherapie von Vedolizumab in Kombination mit Ozanimod begonnen, unter der der Patient bis jetzt sowohl von Seiten der MS als auch der Colitis ulcerosa zufriedenstellend eingestellt ist. Der EDSS betrug zuletzt 1,5.

■ Diskussion

Bei beiden Patienten kam es zum Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung während bzw. kurz nach einer Therapie der CED mit einem TNF-alpha-Inhibitor. Bei Patient 2 zeigte diese auch nach ca. 1 Jahr eine klinische und radiologische Progredienz, sodass hier sicher von einer Demaskierung einer MS und nicht nur einer Nebenwirkung des TNF-alpha-Inhibitors ausgegangen werden musste. Es existieren keine Daten, wie lange nach Absetzen eines TNF-alpha-Inhibitors ein danach

auftretendes demyelinisierendes Ereignis noch als Nebenwirkung gewertet werden muss. Patientin 1 zeigte nach Absetzen des TNF-alpha-Inhibitors immer ein identes radiologisches Bild: weder Progredienz- noch Remissionszeichen.

Zunächst wurde bei beiden Patienten eine simultane Therapie beider Autoimmunerkrankungen mit einem S1P-Modulator begonnen. Unter dieser Therapie kam es bei beiden Patienten zu einer bildgebenden oder klinischen Stabilisierung der demyelinisierenden Erkrankung, jedoch zu einer unzureichenden Effektivität bzgl. der CED.

Bei Patientin 1 ist formal wegen des Fehlens einer klinischen oder bildgebenden Progredienz die Differentialdiagnose der demaskierten MS versus einer TNF-alpha-Inhibitor-Nebenwirkung noch zu diskutieren. Jedoch wurde wegen der hohen Herdlast gleich die Indikation zu einer hocheffektiven Therapie, die beide Erkrankungen abdecken sollte, gestellt und nicht eine neurologische Progression abgewartet. Wegen unzureichenden gastroenterologischen Ansprechens wurde eine Kombinationstherapie mit Vedolizumab, einem darmselektiven Alpha-Integrin-Antagonisten, bei dem bislang keine PML beschrieben ist, gestartet. Diese Therapie wurde aber schon nach vier Monaten wegen unspezifischer Nebenwirkungen (Müdigkeit, Myalgien) beendet. Seitdem ist die Patientin wieder unter einer Monotherapie mit Ozanimod von beiden Erkrankungen her beschwerdefrei. Ob die längere Einnahmedauer von Ozanimod die jetzt ausreichende gastroenterologische Wirksamkeit erklärt, kann nur spekuliert werden.

Patient 2 hingegen steht bereits seit 20 Monaten unter einer Kombinationstherapie: Wegen unzureichender gastroenterologischer Symptomkontrolle unter Ozanimod musste die Monotherapie eskaliert werden. Eine Eskalation auf Natalizumab wurde wegen eines hoch-positiven JCV-Index und der fehlenden Zulassung verworfen. In der Folge wurde eine duale Immunsuppression gestartet: Diskutiert wurde eine Kombination mit Vedolizumab oder einem Janus-Kinase-Hemmer. Da bei Vedolizumab sicher keine negativen Auswirkungen auf die MS bekannt sind, wurde – nach Rücksprache mit der Universitätsklinik für Neurologie – mit der Kombination Ozanimod und Vedolizumab begonnen. Darunter ist der Patient bis jetzt bzgl. MS und CED beschwerdefrei und frei von Infektionen. Eine Deeskalation auf eine Stufe-1-MS-Therapie wurde bis jetzt nicht durchgeführt, da der Patient anfangs unter einer Interferon-beta-1a-Therapie eine radiologische Progression gezeigt hatte.

In der MS-Therapie ist keine duale Immunsuppression zugelassen, jedoch gibt es in der Indikation MS und CED einzelne Fallberichte über eine duale Immunsuppression mit Ocrelizumab und Vedolizumab [22, 23]. Au berichtet von einer Kombination von Ocrelizumab mit Vedolizumab bei einer 45-jährigen Patientin mit M. Crohn, bei der wegen therapierefraktärer gastrointestinaler Symptome nach sieben Monaten zusätzlich als Triple-Immunsuppression mit Azathioprin kombiniert wurde [22]. In einer Übersichtsarbeit von Fumery wird eine 52-jährige Patientin mit MS und Colitis ulcerosa erwähnt, die ebenfalls Ocrelizumab und Vedolizumab erhielt, über 6 Monate nachbeobachtet wurde und darunter keine Nebenwirkungen berichtete [24].

Häufiger sind Fallberichte und Fallserien über Kombinationen von Immuntherapien bei CED. Ribaldone berichtete 2019 von 18 Patienten, die mit einer dualen Kombination eines anti-TNF-alpha-Inhibitors, Vedolizumab oder Ustekinumab (einem Interleukin-12/23-Inhibitor) behandelt wurden. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen berichtet und die Autoren folgerten, dass eine duale Biologikatherapie eine attraktive therapeutische Option und der Darm-spezifische Integrin-Antagonist Vedolizumab einen idealen Kombinationspartner darstellen könne [25].

2020 wurde ebenfalls in einer Fallserie von insgesamt 22 Patienten mit therapierefraktärem M. Crohn von dualen Biologikatherapien mit anti-TNF-alpha-Inhibitoren, Vedolizumab oder Ustekinumab berichtet. Auch hier wird eine Kombination mit Vedolizumab oder Ustekinumab als ideale Kombinationspartner beschrieben [26].

Eine Triple-Therapie mit Vedolizumab, Adalimumab und Methotrexat wurde 2023 beim M. Crohn in der Phase-4-Studie EXPLORER beschrieben, in der sich nach 26 Wochen kein spezifisches Sicherheitssignal zeigte [27].

2023 wurde eine erste „Proof of concept“-Studie (VEGA-Studie) veröffentlicht, die die Kombination eines TNF-alpha-Blockers (Golimumab) mit Guselkumab (ein p19-Inhibitor) gegen eine jeweilige Monotherapie beschrieb. Bei insgesamt 71 Patienten in der Kombinationsgruppe kam es in einem Fall zu einem Auftreten einer Tuberkulose nach der 12. Woche [28].

Die Kombination von Ozanimod mit Vedolizumab ist bis jetzt nicht in der Literatur beim Menschen beschrieben. Sie wird im Tierversuch bei experimenteller Colitis erwähnt [29].

■ Resümee

Zusammenfassend bleibt die Therapie von Patienten mit mehreren Autoimmunerkrankungen eine interdisziplinäre Herausforderung. Es kann eine synergistisch wirkende Monotherapie wie bei Patientin 1 erfolgreich sein; bei Nicht-Ansprechen muss eine duale Immunsuppression als individueller Heilversuch unter regelmäßigen Sicherheitskontrollen wie bei Patient 2 gewählt werden. Mehr Daten über Sicherheit bzgl. opportunistischer Infektionen und Effektivität verschiedener Kombinationen von Immuntherapeutika sind für die Zukunft wünschenswert.

■ Interessenkonflikt

Alice Reining-Festa hat in den letzten 3 Jahren Unterstützung von Sanofi (Vortrag), Alexion, Merck und Novartis (Kongressteilnahme) erhalten.

OÄ Dr. Alice Reining-Festa, FEBN



Medizinstudium in Wien, 2000–2005 Fachausbildung an der Neurologischen Abteilung der Klinik Hietzing. Betreuung von MS-Patienten seit 2001 in mehreren Wiener Schwerpunktspitälern. Hospitationen in Epilepsiekliniken in Sydney RAPH 2007 und London UCL 2018/2019. Seit 2021 Aufbau und Leitung der MS-Ambulanz in der Neurologischen Abteilung der Klinik Floridsdorf, Wien (Vorstand: Prof. P. Lackner).

Literatur:

- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *MS Journal* 2015; 21: 282–93.
- Cohen R, Robinson D, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 738–43.
- Wang X, Wan J, Wang M, et al. Multiple Sclerosis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Translat Neurology* 2022; 9: 132–40.
- Yang Y, Musco H, Simpson-Yap S, et al. Investigating the shared genetic architecture between multiple sclerosis and inflammatory diseases. *Nat Commun* 2021; 12: 5641.
- Brummer T, Ruck T, Meuth S, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 1–20.
- Havradova E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016; 263: 1287–95.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–25.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
- Loftus E, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353–65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Hens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280–91.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819–28.
- Feagan B, Schreiber S, Afzali A, et al. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *Contemp Clin Trials* 2022; 122: 106958.
- Marrie RA, Fisk J, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* 2023; 14: 1197195.
- Barnes A, Hofmann D, Hall LA, et al. Ocrelizumab induces inflammatory bowel disease-like illness characterized by esophagitis and colitis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 447–8.
- Sunjaya D, Taborda C, Obeng R, et al. First case of refractory colitis caused by ocrelizumab. *Infl Bowel Dis* 2020; 26: 349.
- Kalinowska-Lyszczarz A, Fereidan-Esfahani M, Guo Y, et al. Pathological findings in central nervous system demyelination associated with infliximab. *MS Journal* 2020; 26: 1124–9.
- Aboud H. Iatrogenic demyelinating disorders: New insights, new culprits. *MS Journal* 2020; 26: 1129–30.
- Kumar N, Aboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *MS Journal* 2019; 25: 1079–85.
- Caminero A, Comabella M, Montalban X. Tumor necrosis factor alpha, anti TNF alpha and demyelination revisited: An ongoing story. *J Neuroimmunol* 2011; 234: 1–6.
- Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531–4.
- The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/ MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999; 53: 457–65.
- Au M, Mitrev N, Leong R, et al. Dual biologic therapy with ocrelizumab for multiple sclerosis and vedolizumab for Crohn's disease, A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2022; 10: 2569–76.
- Dai C, Huang Y-H, Jiang M, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives. *Int Immunopharmacol* 2023; 114: 109545.
- Fumery M, Yzet C, Brazier F. Letter: combination of biologics in inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 52: 566–7.
- Ribaldone DG, Pelicano R, Vernerio M, et al. Dual biological therapy with anti TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 407–13.
- Yang E, Panaccione N, Whitmore N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 52: 1031–8.
- Colombel J-F, Ungaro R, Sands B, et al. Vedolizumab, adalimumab and methotrexate combination therapy in Crohn's disease (EXPLORER). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1487–96.e12.
- Feagan, Sand, Sandborn, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomized, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 307–20.
- Manzini R, Schwarzfischer M, Atrott K, et al. Combination of vedolizumab with tacrolimus is more efficient than vedolizumab alone in the treatment of experimental colitis. *Inflamm Bow Dis* 2021; 27: 1986–98.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Wirkstoff: Vutrisiran-Natrium.

Qualitative u. quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enth. Vutrisiran-Natrium entspr. 25 mg Vutrisiran in 0,5 ml Lösung. *Sonst. Bestandt.:* Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Phosphorsäure (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Amvuttra wird z. Behandl. d. hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachs. Patienten m. Polyneuropathie d. Stadien 1 o. 2 angewendet. **Gegenanzeigen:** Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) geg. d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Arthralgie, Schmerzen i. einer Extremität. *Häufig:* Dyspnoe, Reaktion a. d. Injektionsstelle, Alkalische Phosphatase i. Blut erhöht. **Wirkstoffgruppe:** Andere Mittel f. d. Nervensystem, ATC-Code: N07XX18. **Inhaber der Zulassung:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Niederlande. Vertreter in Deutschland: Alnylam Germany GmbH. Vertreter in Österreich: Alnylam Austria GmbH. **Abgabestatus:** DE: Verschreibungspflichtig. AT: Rezept- u. apothekenpflichtig. **Stand der Information der Fachkurzinformation bzw. Pflichttext:** Version 2.0. **Weitere Informationen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

Active ingredient: Vutrisiran sodium.

Qualitative and quantitative composition: Each pre-filled syringe contains vutrisiran sodium equivalent to 25 mg vutrisiran in 0.5 ml solution. *List of excipients:* Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, water for injections, sodium hydroxide (for pH adjustment), phosphoric acid (for pH adjustment). **Therapeutic indications:** Amvuttra is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy. **Contraindications:** Severe hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** *Very common:* Arthralgia, pain in extremity. *Common:* Dyspnoea, injection site reaction, blood alkaline phosphatase increased. **Pharmacotherapeutic group:** Other Nervous System Drugs; ATC code: N07XX18. **Marketing authorisation holder:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Netherlands. Representative in Germany: Alnylam Germany GmbH. Representative in Austria: Alnylam Austria GmbH. **Prescription status:** DE: Prescription only. AT: Prescription and pharmacy only. **Stand of the information:** Version 2.0. **For further information, please refer to the published SmPC.**

Antidepressive Therapie mit Psychedelika

B. Eggerstorfer^{1,2}, C. Schmidt^{1,2}, R. Lanzenberger^{1,2}, M. Spies^{1,2}

Kurzfassung: In den letzten Jahren ist sowohl das wissenschaftliche als auch das mediale Interesse an Psychedelika als potenzielle antidepressive Therapieoption stark gestiegen. Erste klinische Studien deuten darauf hin, dass Psychedelika bei Depressionen, inkl. therapieresistenter Depressionen (TRD), wirksam sein könnten. Die vermuteten Mechanismen umfassen unter anderem komplexe Wechselwirkungen an Serotoninrezeptoren, eine Förderung der Neuroplastizität und Veränderung der neuronalen Konnektivität.

Dennoch besteht weiterhin Klärungsbedarf hinsichtlich Langzeitwirksamkeit, Praktikabilität im klinischen Setting, langfristiger Sicherheit, der Auswahl geeigneter Patienten und den zugrundeliegenden therapeutischen Mechanismen. Zusätzlich

müssen geeignete und standardisierte Behandlungsprotokolle, welche die individuellen Effekte von Psychedelika berücksichtigen, entwickelt werden, um eine zukünftige Umsetzung in die klinische Praxis zu ermöglichen.

Schlüsselwörter: Psychedelika, Depression, therapieresistente Depression, Psilocybin

Abstract: Antidepressant therapy with psychedelics. In recent years, both scientific and media interest in psychedelics as potential antidepressant therapy options has increased significantly. Initial clinical studies suggest that psychedelics may be effective in treating depression, including treatment-

resistant depression (TRD). The hypothesized mechanisms include complex interactions at serotonin receptors, promotion of neuroplasticity and changes in neural connectivity.

However, further clarification is needed regarding long-term efficacy, practicability in the clinical setting, long-term safety, selection of suitable patients and underlying therapeutic mechanisms. In addition, suitable and standardized treatment protocols that take into account the individual effects of psychedelics need to be established to enable future implementation in clinical practice. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (1): 9–15.**

Keywords: Psychedelics, depression, treatment-resistant depression, psilocybin

■ Einleitung

Die Idee, Psychedelika in der Behandlung psychischer Erkrankungen zu verwenden ist nicht neu. Dennoch hat das Interesse an diesen Substanzen in den letzten Jahren stark zugenommen [1]. Ergebnisse klinischer Studien, vor allem bei schwer erkrankten, therapieresistenten Patienten, die mediale Berichterstattung sowie ein Trend zur Liberalisierung des Zugangs zu diesen Substanzen befeuern den Enthusiasmus um Psychedelika. Diese Entwicklung verdeutlicht die Notwendigkeit einer differenzierten, kritischen Analyse und soliden wissenschaftlichen Basis der Behandlung mit Psychedelika [2].

Die serotonergen – „klassischen“ – Psychedelika, wie Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin, Meskalin oder Dimethyltryptamin (DMT), binden vorwiegend an den Serotonin-2A-Rezeptor (5-HT_{2A}) und entfalten dadurch ihre „psychedelische“ Wirkung [3, 4]. Aber auch andere Rezeptoren wie 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, sowie Dopamin-D_{2/3}-Rezeptoren könnten involviert sein [5]. Als Behandlungsoption für Depressionen inkl. therapieresistenter Depressionen (TRD) wird vorwiegend Psilocybin erforscht.

■ Der „psychedelische Trip“

Der „psychedelische Trip“, also die subjektiven Akuteffekte, können eindrucksvolle Veränderungen der Wahrnehmung sämtlicher Sinnesmodalitäten, des Denkens und der Gefühle umfassen [6, 7]. Die subjektiven Effekte sind dosisabhängig, dauern bis zu mehrere Stunden an und können als mystisch erlebt und von Patienten, sowohl persönlich als auch spirituell, als tiefgreifend und langanhaltend bedeutsam wahrgenommen werden [8, 9]. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor ist für die Akuteffekte

von zentraler Bedeutung. Durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde eine klare Verbindung zwischen Plasmaspiegeln, der 5-HT_{2A}-Okkupanz und den psychedelischen Effekten festgestellt [3]. Ferner hemmt Ketanserin, ein 5-HT₂-Rezeptor-Antagonist, die Akuteffekte [10–12].

Die 5-HT_{2A}-Rezeptor-Aktivierung löst eine Kaskade von Downstream-Prozessen aus, welche die neuronale Erregbarkeit modulieren und zu Membrandepolarisation, verminderter Nachhyperpolarisation und einer reduzierten Anpassung der Spike-Frequenz führen, was letztendlich die Feuermuster der Neuronen verändert [4]. Zudem könnten andere Rezeptoren, wie der 5-HT_{1A}-Rezeptor und der 5-HT_{2C}-Rezeptor, einen Teil zum psychedelischen Akuteffekt beitragen [4, 13–15].

Psilocybin führt zu spezifischen Akutveränderungen im Glukosemetabolismus und zerebralen Blutfluss in assoziativen und sensorischen kortikalen Regionen [16, 17]. Funktionelle Magnetresonanztomographie- (fMRT-) Studien zeigten eine reduzierte funktionelle Konnektivität und Aktivität innerhalb des Default-Mode-Netzwerks (DMN) [18, 19], während eine erhöhte Konnektivität zwischen Thalamus und sensorischen Regionen beobachtet wurde, welche von der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität abhängt [20]. Es zeigte sich auch eine Hypokonnektivität in assoziativen Netzwerken bei gleichzeitiger Hyperkonnektivität zwischen sensorischen Gehirnnetzwerken und im zentralen Exekutivnetzwerk [15, 21]. Es wird angenommen, dass diese Hypokonnektivität innerhalb und Hyperkonnektivität außerhalb normaler Netzwerke eine Rolle in der veränderten Kognition und Wahrnehmung spielen.

Als Erklärung des psychedelischen Zustands wurden verschiedene Theorien vorgeschlagen (z. B. Cortico-Striato-Thalamocortical- (CTSC-) Modell [22], Cortico-Claustro-Cortical- (CCC-) Modell [23], Strong-Prior-Modell [24], REBUS-Modell [25] und Synthetic-Surprise-Modell [26]), die auf den neuronalen und netzwerkbezogenen Veränderungen, Veränderungen spezifischer Schaltkreise, psychologischen Effekten und auf Konzepten des „Predictive Codings“ basieren.

Eingelangt am: 06.05.2024, angenommen nach Revision am: 20.12.2024

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und ²Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health (C²NMH), Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Benjamin Eggerstorfer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: benjamin.eggerstorfer@meduniwien.ac.at

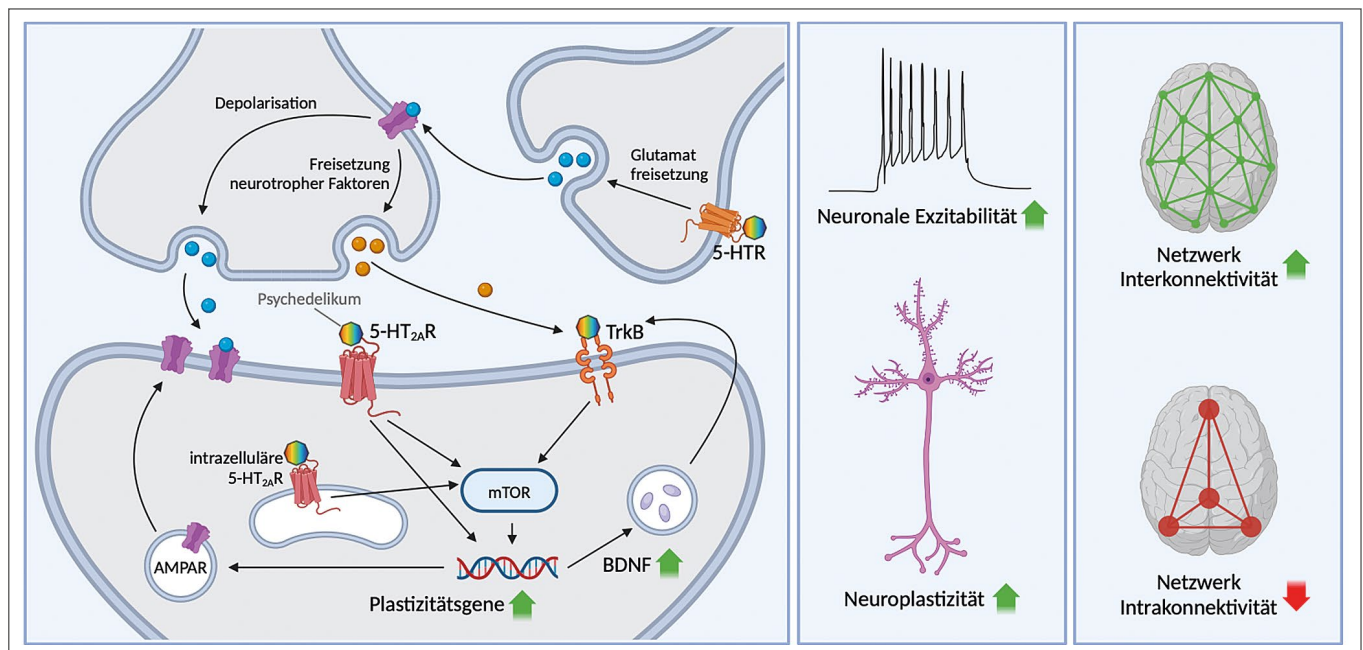


Abbildung 1: Mögliche antidepressive Wirkmechanismen von Psychedelika auf molekularer, neuronaler und netzwerkbezogener Ebene [33–37, 42, 48, 49]. Psychedelika erhöhen über verschiedene molekulare Mechanismen die Freisetzung von Glutamat und neurotrophen Faktoren. Außerdem induzieren sie über intrazelluläre Signalwege die BDNF-Freisetzung und neuroplastische Genexpression. Dies führt zu einer Erhöhung der neuronalen Exzitabilität und Plastizität. Außerdem scheinen sie die Konnektivität auf Netzwerkebene positiv zu beeinflussen (erstellt mit BioRender).

■ Wie kommt der antidepressive Effekt zustande?

Ob und in welchem Ausmaß der subjektive Akuteffekt eine Rolle für die antidepressive Wirksamkeit spielt, ist aktuell noch nicht geklärt und wird rege debattiert [27, 28]. Explorative Analysen liefern widersprüchliche Ergebnisse und systematische Untersuchungen sind nicht vorhanden [29, 30]. Obwohl es Hinweise auf 5-HT_{2A}-unabhängige Mechanismen gibt [31–33], ist die führende Hypothese jene, dass die antidepressiven Eigenschaften von Psychedelika und ihre subjektive Wirkung auf die Aktivierung desselben Rezeptors zurückzuführen sind. Über diesen kommt es zu Veränderungen in der kortikalen Neuronenstruktur und zu einer Steigerung der Neuroplastizität [34, 35] (Abb. 1).

Psychedelika fördern das Wachstum kortikaler Neuronen und Dendriten, sie erhöhen die Dichte dendritischer Dornenfortsätze und können die Morphologie dieser verändern [32, 36]. Diese Veränderungen sind langanhaltend und werden von Veränderungen in der funktionellen Plastizität, wie erhöhter Frequenz und Amplitude exzitatorischer postsynaptischer Aktivität und kortikaler Langzeitpotenzierung, begleitet [34, 36, 37]. Zudem fördern Psychedelika den „Brain Derived Neurotrophic Factor“- (BDNF-) Signalweg, einem zentralen Vermittler von Neuroplastizität, über eine direkte Bindung am TrkB-Rezeptor [33].

Angesichts der starken Förderung der Neuroplastizität und um diese als zentralen Wirkmechanismus zu unterstreichen, wäre es – im Einklang mit der „Neuroscience-based Nomenclature“ (NbN) – sinnvoll, den Begriff „Psychedelika“ zugunsten einer wissenschaftsbasierten Bezeichnung aufzugeben. Es könnten auch Begriffe wie Neuroplastogene, 5-HT_{2A}-Agonisten oder – wie jüngst vorgeschlagen – Psychoplastogene verwendet werden [38].

Während die akuten Effekte von Psychedelika auf Netzwerkebene häufig untersucht werden, sind Längsschnittstudien, die den Zusammenhang mit langfristigen Verhaltensänderungen untersuchen, rar. Es gibt zwar Hinweise auf anhaltende Netzwerkveränderungen [39–43], aber die langfristigen Effekte und ihre klinische Relevanz sind noch unzureichend erforscht. Psilocybin führte in einer kleinen fMRT-Studie einen Tag nach der Behandlung zu einer Zunahme der funktionellen Konnektivität des DMN und zu einem verringerten zerebralen Blutfluss in der Amygdala – letzteres korrelierte mit der Verbesserung der Depression [44]. Zudem konnte, allerdings in gesunden Probanden, bis zu einem Monat nach einer einzelnen Dosis eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität gezeigt werden [40, 43]. Dafür, dass diese Veränderungen eine Rolle beim antidepressiven Effekt spielen könnten, könnte sprechen, dass bei Depressionen eine Hypokonnektivität des DMN und eine Hyperaktivität der Amygdala nachgewiesen wurden [45, 46]. Außerdem führt die Elektrokonvulsionstherapie bei depressiven Patienten zu einer Normalisierung der funktionellen Konnektivität des DMN [47]. Diese durch Psilocybin ausgelöste Hyperkonnektivität und Verminderung der Modularität korreliert mit der antidepressiven Wirkung und könnte auch ein spezifischer Wirkmechanismus sein, da dies bei herkömmlichen Antidepressiva nicht beobachtet wurde [42].

■ Klinische Studien

Die Datenlage aus klinischen Studien zeigt derzeit gemischte Ergebnisse. Zu Psilocybin als Behandlungsmöglichkeit von depressiven Störungen („major depressive disorder“, MDD) und TRD liegen Daten von über 300 Patienten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor [50], in denen eine gute Verträglichkeit und rasche langanhaltende antidepressive Wirksamkeit gezeigt wurde. Bei MDD werden Ansprechraten von ca. 70 % und Remissionsraten von ca. 50 % erreicht [29, 51–57], während diese in TRD-Populationen von 29–37 % rei-

chen [56]. Erwähnenswert dazu ist, dass vorläufige Ergebnisse einer groß angelegten Psilocybin-Studie mit TRD-Patienten zeigen, dass das primäre Endziel – der Unterschied im Ansprechen zwischen den Behandlungsgruppen – nicht erreicht wurde [58, 59].

In einer ersten Studie, die die antidepressive Wirksamkeit von Psilocybin mit einem Erstlinien-Antidepressivum direkt verglichen hat, konnte kein signifikanter Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit zwischen zweimaliger Psilocybingabe und der Dauertherapie mit Escitalopram festgestellt werden [54]. Dies könnte man aber auf die zu geringe statistische Power und auf einen Nocebo-Effekt zurückführen [60]. Im Vergleich mit Esketamin, einem für TRD zugelassenen Antidepressivum, könnte Psilocybin eine ähnliche „Number-Needed-To-Treat“ aufweisen [61].

Obwohl bei manchen Patienten mit zwei Psilocybindosen eine antidepressive Wirkung mehrere Monate nach Behandlung beobachtet werden kann [62, 63], scheinen einzelne Dosen nicht ausreichend zu sein, um einen langanhaltenden antidepressiven Effekt zu erreichen [56]. Ein methodisches Problem bei der Interpretation dieser Daten liegt in der besonderen Auswahl der Patientengruppen, welche zu einem Selektionsbias führen kann und die Repräsentativität bisheriger Stichproben stark einschränkt. Außerdem ist denkbar, dass Patienten, die den psychedelischen Effekten nicht abgeneigt sind oder diese sogar favorisieren, eher einer Studienteilnahme zustimmen, sodass die wahre Relevanz und Belastung dieser Effekte in einer klinischen Population nicht erfasst werden kann.

Suizidalität, psychotische Symptome, eine bipolare Erkrankung oder auch eine psychopharmakologische Komedikation gehören zu den restriktiven Ausschlusskriterien bisheriger Studien, wobei kürzlich erste Ergebnisse veröffentlicht wurden, die den Einsatz von Psilocybin auch bei Suizidalität unterstützen [64]. Zudem gibt es erste Hinweise, dass die Kombination von SSRIs und Psilocybin bei TRD-Patienten sicher ist und die Wirksamkeit der Therapie nicht beeinträchtigt [65]. Im Gegenteil könnte ein Absetzen einer vorbestehenden antidepressiven Therapie das Outcome möglicherweise verschlechtern [66].

Die meisten klinischen Studien wenden 25 mg Psilocybin oral und als fixe Dosis an [67]. Meta-Analysen beschreiben 30–35 mg/70 kg Körpergewicht als die vorteilhafteste Dosis mit dem besten Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis. Es wird angenommen, dass darüber hinausgehende Dosen, im Sinne eines Ceiling-Effekts, keinen Vorteil bringen [68, 69]. Einzelne Studien mit gesunden Probanden zeigen, dass Microdosing [70], also die regelmäßige Einnahme sehr niedriger Dosierungen, die keine psychedelischen Akuteffekte auslösen, eine Verbesserung der Stimmung und des Wohlbefindens bewirken kann [71–73]. Allerdings scheinen niedrige Dosen bei depressiven Patienten keine ausreichende antidepressive Wirkung zu haben [56].

Obwohl ein Teil der Patienten ein gutes Ansprechen zeigt, lösen Psychedelika äußerst individuelle Erfahrungen aus und die interindividuelle Variabilität ist hoch. Außerdem erfordert die Psychedelikatherapie einen hohen Einsatz von Ressourcen, der vermutlich auch in Zukunft nur von spezialisierten Zentren

gestemmt und nur wenigen Patienten zur Verfügung gestellt werden kann. Im Sinne der Präzisionsmedizin wäre es deshalb von besonderer Bedeutung, ein geeignetes Patientenkollektiv für diese Form der Therapie zu finden. Befunde aus dem Neuroimaging, wie z. B. die basale funktionelle Konnektivität [15], und die Verfügbarkeit von 5-HT_{2A}-Rezeptoren können die Intensität und Dauer der psychedelischen Effekte voraussagen [74]. Außerdem wurde bei Gesunden eine Verbindung zwischen bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen und der psychedelischen Wirkung beobachtet [75, 76]. Ob und inwieweit diese Befunde eine Rolle als Prädiktoren für die antidepressive Wirkung spielen, ist noch nicht erforscht.

Zukünftige Pharmako-Neuroimaging-Studien, die sich auf die Nutzung aktueller Fortschritte in der computergestützten Psychiatrie fokussieren [77], könnten die Entwicklung präzisionsmedizinischer Ansätze für die Psychedelikabehandlung vorantreiben. Dazu wären longitudinale Studien mit konsensbasierter Methodik wertvoll, um unter Einbeziehung größerer Kohorten und Möglichkeiten zur Replikation den antidepressiven Mechanismus besser zu verstehen und präzisionsmedizinische Strategien zu entwickeln.

■ Sicherheit

In der wissenschaftlichen und „Compassionate Use“-Anwendung kann von einer relativ hohen Sicherheit hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ausgegangen werden und auch epidemiologische Daten zeigen kein erhöhtes Gesundheitsrisiko in der Allgemeinbevölkerung durch Psychedelika-einnahme [78]. Im streng kontrollierten Studiensetting sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorübergehend und tolerierbar, am häufigsten kommen neben Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel visuelle Illusionen und (Pseudo-) Halluzinationen, Angst, Orientierungslosigkeit und Konzentrationsstörungen vor [79, 80].

Das Risiko, schwere Nebenwirkungen mit medizinischer oder psychiatrischer Behandlungsnotwendigkeit oder latente psychische Erkrankungen wie Psychosen auszulösen, scheint gering. Als potenziell belastende seltene Nebenwirkung wurden nach der Einnahme von Psychedelika anhaltende Veränderungen der (hauptsächlich visuellen) Wahrnehmung beschrieben (halluzinogen-persistente Wahrnehmungsstörung, HPPD) [79, 81]. Diese können sich Wochen bis Monate nach der Einnahme manifestieren und reichen von Flashback-ähnlicher Symptomatik bis hin zu chronischen visuellen Wahrnehmungsveränderungen, die an vorangegangene psychedelische Erfahrungen erinnern [82]. Obwohl sie meist als mild und vorübergehend beschrieben werden, sind ihre Prävalenz, Schwere und Behandlung unzureichend erforscht. Bisherige Studien könnten HPPD unterschätzen, da die Teilnehmenden häufig bereits psychedelische Vorerfahrungen haben und den Effekten positiv gegenüberstehen.

Aufgrund der gezielten Auswahl der Patientengruppen in bisherigen Studien sind die Sicherheitsdaten wenig repräsentativ für klinische TRD-Populationen. Patienten mit Komorbiditäten sind stark unterrepräsentiert und in vielen Studien werden solche mit früheren negativen Psychedelikaerfahrungen ausgeschlossen, während diejenigen mit positiven Erfahrungen

eingeschlossen werden. Außerdem könnte es sein, dass insbesondere schwere Nebenwirkungen unzureichend erfasst werden [83].

Zur Komplexität der Erfassung unerwünschter Wirkungen trägt zudem bei, dass die psychedelischen Effekte in bisherigen Studien häufig nicht als Nebenwirkung eingestuft werden, obwohl von vielen Patienten, deren Ziel primär die antidepressive Wirkung ist, diese als solche wahrgenommen werden könnten. Im Gegenteil: Die psychedelischen Effekte werden häufig als zentral für die therapeutische Anwendung angesehen. Bedenklich dabei ist, dass negative Effekte wie z. B. Angst, Desorientiertheit und Denkstörungen nicht als Nebenwirkung deklariert und als Teil des therapeutischen Prozesses interpretiert werden könnten. Dies könnte auch zu Problemen hinsichtlich zukünftiger Zulassungsverfahren führen, da es schwierig sein könnte, klare Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile zu erstellen.

Eine sorgfältige Definition und präzise Abgrenzung der therapeutisch notwendigen von unerwünschten Effekten ist daher unerlässlich, um die Behandlung mit Psychedelika sicher und effektiv zu gestalten.

■ Psychedelika und Psychotherapie

In bisher durchgeführten Studien finden typischerweise mehrere Sitzungen statt, bestehend aus Vorbereitungs-, Behandlungs- und Integrationssitzungen. In einer oder mehreren Vorbereitungssitzungen wird eine ausführliche Anamnese erhoben, Erwartungen evaluiert und eine möglichst tragfähige therapeutische Beziehung aufgebaut. Diese scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität der psychedelischen Erfahrung zu haben, welche mit dem Behandlungserfolg assoziiert ist [84]. Die Vorbereitung nimmt einen besonderen Stellenwert ein, da unter anderem die Erwartungshaltung einen modulierenden Effekt auf eine Vielzahl von therapeutischen Ergebnissen haben kann und als Element eines breiteren Placebo-Effekts einen wesentlichen Teil der beobachteten Effektgrößen ausmachen könnte [85–88].

Der Fokus der Behandlungssitzung liegt in der Medikationsgabe und Begleitung der Patienten während der psychedelischen Erfahrung. Eine Psychotherapie im eigentlichen Sinne findet üblicherweise in dieser Sitzung nicht statt. Vielmehr wird versucht, durch unterstützende Gesprächsführung den Patienten eine sichere psychedelische Erfahrung zu ermöglichen. Es besteht der Konsens, dass „Set“ und „Setting“ zur Risikominimierung beitragen können [89]. „Set“ umfasst Erwartungen, Annahmen und bestehende psychische Faktoren, die jemand mitbringt, während „Setting“ die äußeren Umstände meint, in denen die Behandlung erfolgt. Die meisten Studien führen die Behandlungssitzung in einem dafür ausgestatteten ruhigen Raum mit angenehmem Ambiente, jederzeit vorhandenem Behandlungspersonal, welches fallweise psychosoziale Unterstützung bietet, standardisierter Musik und in liegender oder entspannt sitzender Position, möglicherweise mit Augenmaske, durch [90].

Die Integrationssitzungen sollen dazu dienen, die während der Behandlungssitzungen gewonnenen Erkenntnisse zu verarbei-

ten und in den Alltag zu integrieren. Während manche Experten von Psychedelika-assistierter Psychotherapie sprechen und davon ausgehen, dass die begleitende psychotherapeutische Behandlung und Integration der psychedelischen Erfahrung von essenzieller Bedeutung in der Therapie mit Psychedelika und eng mit dem therapeutischen Ergebnis verknüpft ist [91], sehen andere eine begleitende psychologische Betreuung eher als Unterstützung zum Sicherheitsmanagement [92].

Trotz der lebhaften Debatte über die Rolle der Psychotherapie in der Therapie mit Psychedelika [91–98] fehlt es bisher an empirischer Evidenz zu diesem Thema. Vorhandene Studien zeichnen sich durch kleine Stichproben, fehlende Kontrollgruppen und Untersuchung von psychotherapeutischen Ansätzen ohne systematische Auswahl aus. Insbesondere fehlen Vergleichsstudien, die die Wirksamkeit der Psychedelikatherapie mit und ohne begleitende Psychotherapie untersuchen. Die Durchführung solcher Studien wird zudem durch die schwierige Standardisierung und Kontrolle psychotherapeutischer Verfahren erschwert. Eine eingehende Untersuchung dieser Aspekte sollte in zukünftigen Studien eine höhere Priorität einnehmen.

Unabhängig davon erscheint es sinnvoll, ein durch verbesserte Neuroplastizität und kognitive Flexibilität [36, 41, 99, 100], potenziell eröffnetes therapeutisches Fenster durch gezielte Psychotherapie, psychosoziale Maßnahmen und auch konventionelle Therapeutika zu nutzen.

■ Zulassung und Regulierung

Psilocybin ist gegenwärtig nicht zugelassen und gilt als nicht verschreibungs- und verkehrsfähige Substanz. In der Schweiz, Kanada, Australien und in wenigen Bundesstaaten der USA ist die therapeutische Verwendung im Rahmen bestimmter Ausnahmegenehmigungen erlaubt. In vielen Ländern sind außerdem Pilze und Pflanzen, die psychedelische Wirkstoffe enthalten, teilweise legal oder im Rahmen rechtlicher Grauzonen verfügbar. Diese Lücken werden genutzt, um im Rahmen sogenannter „Retreats“ Psychedelika ohne adäquate medizinische Betreuung als Behandlung anzubieten [101].

Diese Form der Nutzung dieser Substanzen, ohne professionelle Überwachung und in unsicheren Dosierungen, erhöht die Gefahr negativer Auswirkungen erheblich, da weder die Sicherheit noch die Wirksamkeit der Behandlung gewährleistet sind. Eine regulierte Zulassung würde sicherstellen, dass Behandlungen unter medizinischer Aufsicht stattfinden. Dies würde nicht nur eine präzise Indikationsstellung ermöglichen, sondern auch Risiken reduzieren.

Jedenfalls sind dafür dringend Studien erforderlich, die eine klare Methodik aufweisen, ein longitudinales Design verwenden, eine ausreichend große Stichprobe umfassen, in Populationen durchgeführt werden, die der klinischen Realität entsprechen, und klar zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen unterscheiden.

■ Conclusio und Ausblick

In der Forschung zu Psychedelika als Behandlungsmöglichkeit für Depressionen und TRD eröffnen sich vielversprechende

Perspektiven und Psychedelika scheinen in der psychiatrischen Forschung einen gerechtfertigten Stellenwert einzunehmen. Dennoch bleiben methodologische Herausforderungen und offene Fragen bestehen.

Obwohl Psychedelika unter kontrollierten Bedingungen sicher sind, muss die breitere Verwendung außerhalb des Forschungssettings noch geprüft werden. Es bleibt unklar, ob der therapeutische Effekt langfristig anhält und ob die psychedelische Erfahrung notwendig ist.

In Zukunft könnten innovative Ansätze die Entwicklung neuer Liganden, die den therapeutischen Effekt von Psychedelika

ka ohne deren psychedelische Effekte hervorrufen könnten [102, 103], vorantreiben. Eine weitere Herausforderung ist die Standardisierung der Behandlungsprotokolle, einschließlich der Psychotherapie und der Set- und Setting-Variablen. Zukünftige Untersuchungen müssen einheitlichere Rahmenbedingungen schaffen und gleichzeitig die individuelle Adaption der Behandlung beachten. Außerdem sind potenzielle Langzeiteffekte, das geeignetste Patientenkollektiv und die individuelle Variabilität im Ansprechen noch nicht vollständig verstanden.

Um eine ökonomische und sichere Anwendung von Psychedelika für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zu ermöglichen, sollten präzisionsmedizinische Strategien erforscht und entwickelt werden.

Trotz dieser Herausforderungen bietet die Therapie mit Psychedelika ein progressives Potenzial in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen, wie Depressionen, das es mit rigiden methodischen Ansätzen weiter zu erforschen gilt.

■ Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren hinsichtlich dieses Artikels.

Dr. Benjamin Eggerstorfer



Medizinstudium von 2014 bis 2020 an der Medizinischen Universität Wien, Promotion 2021 zum Thema „Antidepressant efficacy of oral ketamine treatment“. Von 2021 bis 2022 Assistenzarzt an der Abteilung für Neurochirurgie der Medizinischen Universität Wien. Von 2021 bis dato Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUW und an der Abteilung für Forensische Psychiatrie, Justizanstalt Wien-Josefstadt. Seit 2020 Psychotherapie-Ausbildung. Wissenschaftliche Forschungstätigkeit an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUW.

Literatur:

1. Tullis P. How ecstasy and psilocybin are shaking up psychiatry. *Nature* 2021; 589: 506–9.
2. Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 943.
3. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacol* 2019; 44: 1328–34.
4. Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. The neural basis of psychedelic action. *Nat Neurosci* 2022; 25: 1407–19.
5. Cumming P, Scheidegger M, Dornbierer D, Palmer M, Quednow BB, Martin-Soelch C. Molecular and functional imaging studies of psychedelic drug action in animals and humans. *Molecules* 2021; 26: 2451.
6. Hirschfeld T, Schmidt TT. Dose-response relationships of psilocybin-induced subjective experiences in humans. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2021; 35: 384–97.
7. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998; 9: 3897–902.
8. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacol (Berl)* 2006; 187: 268–83.
9. Holze F, Ley L, Müller F, Becker AM, Straumann I, Vizeli P, et al. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol* 2022; 47: 1180–7.
10. Becker AM, Klaiber A, Holze F, Istampoulouglou I, Duthaler U, Varghese N, et al. Ketanserin reverses the acute response to LSD in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023; 26: 97–106.
11. Quednow BB, Kometer M, Geyer MA, Vollenweider FX. Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2012; 37: 630–40.
12. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, et al. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2a receptor activation. *Curr Biol* 2017; 27: 451–7.
13. Pokorny T, Preller KH, Kraehenmann R, Vollenweider FX. Modulatory effect of the 5-HT1A agonist buspirone and the mixed non-hallucinogenic 5-HT1A/2A agonist ergotamine on psilocybin-induced psychedelic experience. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 756–66.
14. McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 463–73.
15. Preller KH, Duerler P, Burt JB, Ji JL, Adkinson B, Stämpfli P, et al. Psilocybin induces time-dependent changes in global functional connectivity. *Biol Psychiatr* 2020; 88: 197–207.
16. Vollenweider F, Leenders K, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron-emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropharmacol* 1997; 16: 357–72.
17. Lewis CR, Preller KH, Kraehenmann R, Michels L, Staempfli P, Vollenweider FX. Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow. *NeuroImage* 2017; 159: 70–8.
18. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2138–43.
19. McCulloch DEW, Knudsen GM, Barrett FS, Doss MK, Carhart-Harris RL, Rosas FE, et al. Psychedelic resting-state neuroimaging: A review and perspective on balancing replication and novel analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 138: 104689.
20. Preller KH, Burt JB, Ji JL, Schleifer CH, Adkinson BD, Stämpfli P, et al. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT2A receptor. *eLife* 2018; 7.
21. Stolkier D, Novelli L, Vollenweider FX, Egan GF, Preller KH, Razi A. Neural mechanisms of resting-state networks and the amygdala underlying the cognitive and emotional effects of psilocybin. *Biol Psychiatr* 2024; 96: 57–66.
22. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001; 56: 495–507.
23. Doss MK, Madden MB, Gaddis A, Nebel MB, Griffiths RR, Mathur BN, et al. Models of psychedelic drug action: modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain* 2022; 145: 441–56.
24. Corlett PR, Horga G, Fletcher PC, Alderson-Day B, Schmack K, Powers AR. Hallucinations and strong priors. *Trends Cogn Sci* 2019; 23: 114–27.
25. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 316–44.
26. De Filippo R, Schmitz D. Synthetic surprise as the foundation of the psychedelic experience. *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 157: 105538.
27. Olson DE. The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 4: 563–7.
28. Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2021; 4: 568–72.
29. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine* 2023; 56: 101809.
30. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2018; 8: 974.
31. Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, Cole AB, Thompson SM. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT2R activation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2022489118.
32. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron* 2021; 109: 2535–44.e4.
33. Moliner R, Gyirch M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci* 2023; 26: 1032–41.
34. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, Carter SJ, Tombari RJ, Jami SA, et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. *Science* 2023; 379: 700–6.
35. Cameron LP, Patel SD, Vargas MV, Barragan EV, Saeger HN, Warren HT, et al. 5-HT2ARs me-

- diate therapeutic behavioral effects of psychedelic tryptamines. *ACS Chem Neurosci* 2023; 14: 351–8.
36. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep* 2018; 23: 3170–82.
37. De Gregorio D, Inserra A, Enns JP, Markopoulos A, Pileggi M, El Rahimy Y, et al. Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline. *Neuropsychopharmacol* 2022; 47: 1188–98.
38. Olson DE. Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci* 2018; 12: 117906951880050.
39. McCulloch DEW, Madsen MK, Stenbæk DS, Kristiansen S, Ozenne B, Jensen PS, et al. Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2022; 36: 74–84.
40. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep* 2020; 10: 2214.
41. Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 574.
42. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med* 2022; 28: 844–51.
43. Siegel JS, Subramanian S, Perry D, Kay BP, Gordon EM, Laumann TO, et al. Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature* 2024; 632: 131–8.
44. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* 2017; 7: 13187.
45. Yan CG, Chen X, Li L, Castellanos FX, Bai TJ, Bo QJ, et al. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 9078–83.
46. Grogan SE, Fox AS, Shackman AJ. The amygdala and depression: a sober reconsideration. *Am J Psychiatr* 2022; 179: 454–7.
47. Li Y, Yu X, Ma Y, Su J, Li Y, Zhu S, et al. Neural signatures of default mode network in major depression disorder after electroconvulsive therapy. *Cereb Cortex* 2023; 33: 3840–52.
48. Brunello CA, Cannarozzo C, Castrén E. Re-thinking the role of TRKB in the action of antidepressants and psychedelics. *Trends Neurosci* 2024; 47: 865–74.
49. Johnston JN, Kadriu B, Allen J, Gilbert JR, Henter ID, Zarate CA. Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment. *Neuropharmacology* 2023; 226: 109422.
50. Metaxa AM, Clarke M. Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2024; 385: e078084.
51. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstad AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatr* 2011; 68: 71–8.
52. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2016; 30: 1181–97.
53. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Lieb G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2016; 30: 1165–80.
54. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402–11.
55. 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 Psychiatr* 2021; 78: 481–9.
56. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 2022; 387: 1637–48.
57. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder. *JAMA* 2023; 330: 843–53.
58. Gruender G, Mertens LJ. Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin bei therapieresistenter Depression: Ergebnisse einer deutschen klinischen Phase 2-Studie. Symposium presented at: DGPPN Kongress; 2024 Nov 30; Berlin.
59. Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, Evens R, Gilles M, Jungaberle A, et al. Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Rationale and study design. *Neurosci Appl* 2022; 1: 100104.
60. Wiley JF, Bei B. Psilocybin for depression. *N Engl J Med* 2021; 385: 862–4.
61. Wong S, Kwan ATH, Teopiz KM, Le GH, Meshkat S, Ho R, et al. A comparison between psilocybin and esketamine in treatment-resistant depression using number needed to treat (NNT): A systematic review. *J Affect Disord* 2024; 350: 698–705.
62. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2022; 36: 151–8.
63. Erritzoe D, Barba T, Greenway KT, Murphy R, Martell J, Giribaldi B, et al. Effect of psilocybin versus escitalopram on depression symptom severity in patients with moderate-to-severe major depressive disorder: observational 6-month follow-up of a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *eClinicalMedicine* 2024; 102799.
64. Rosenblatt JD, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner RM, Kratiuk K, et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med* 2024; 5: 190–200.e5.
65. Goodwin GM, Croll M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48: 1492–9.
66. Erritzoe D, Barba T, Spriggs MJ, Rosas FE, Nutt DJ, Carhart-Harris R. Effects of discontinuation of serotonergic antidepressants prior to psilocybin therapy versus escitalopram for major depression. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2024; 38: 458–70.
67. Garcia-Romeu A, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2021; 35: 353–61.
68. Li NX, Hu YR, Chen WN, Zhang B. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022; 296: 26–34.
69. Perez N, Langest F, Mallet L, De Pieri M, Sentissi O, Thorens G, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023; 76: 61–76.
70. Murphy RJ, Muthukumaraswamy S, De Wit H. Microdosing psychedelics: current evidence from controlled studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2024; 9: 500–11.
71. Rootman JM, Kiraga M, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, et al. Psilocybin microdoses demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. *Sci Rep* 2022; 12: 11091.
72. Murphy RJ, Sumner R, Evans W, Ponton R, Ram S, Godfrey K, et al. Acute mood-elevating properties of microdosed lysergic acid diethylamide in healthy volunteers: a home-administered randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2023; 94: 511–21.
73. Molla H, Lee R, Tare I, De Wit H. Greater subjective effects of a low dose of LSD in participants with depressed mood. *Neuropsychopharmacol* 2024; 49: 774–81.
74. Stenbæk DS, Madsen MK, Ozenne B, Kristiansen S, Burmester D, Erritzoe D, et al. Brain serotonin 2A receptor binding predicts subjective temporal and mystical effects of psilocybin in healthy humans. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2021; 35: 459–68.
75. Aday JS, Davis AK, Mitzkovitz CM, Bloesch EK, Davoli CC. Predicting reactions to psychedelic drugs: a systematic review of states and traits related to acute drug effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2021; 4: 424–35.
76. Smigielski L, Komert M, Scheidegger M, Krähenmann R, Huber T, Vollenweider FX. Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep* 2019; 9: 14914.
77. Moujaes F, Preller KH, Ji JL, Murray JD, Berkovitch L, Vollenweider FX, et al. Toward mapping neurobehavioral heterogeneity of psychedelic neurobiology in humans. *Biol Psychiatry* 2023; 93: 1061–70.
78. Johansen PQ, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A 433 population study. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2015; 29: 270–9.
79. Hinkle JT, Graziosi M, Nayak SM, Yaden DB. Adverse events in studies of classic psychedelics: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 1225–35.
80. Yerubandi A, Thomas JE, Bhuiya NMMA, Harrington C, Villa Zapata L, Caballero J. Acute adverse effects of therapeutic doses of psilocybin: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e245960.
81. Müller F, Kraus E, Holze F, Becker A, Ley L, Schmid Y, u. a. Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 1933–43.
82. Vis PJ, Goudriaan AE, Ter Meulen BC, Blom JD. On perception and consciousness in HPPD: a systematic review. *Front Neurosci* 2021; 15: 675768.
83. Brecksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, Van Den Brink W, Vermetten E, Schoevers RA. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2022; 36: 1100–17.
84. Murphy R, Kettner H, Zeifman R, Giribaldi B, Kartner L, Martell J, et al. Therapeutic alliance and rapport modulate responses to psilocybin assisted therapy for depression. *Front Pharmacol* 2022; 12: 788155.
85. Szegedi B, Heifets B. Expectancy effects in psychedelic trials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2024; 9: 512–21.
86. Aday JS, Heifets BD, Pratscher SD, Bradley E, Rosen R, Woolley JD. Great expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacol (Berl)* 2022; 239: 1989–2010.
87. Colloca L, Nikayin S, Sanacora G. The intricate interaction between expectations and therapeutic outcomes of psychedelic agents. *JAMA Psychiatry* 2023; 80: 867–8.
88. Szegedi B, Weiss B, Rosas FE, Erritzoe D, Nutt DJ, Carhart-Harris R. Assessing expectancy and suggestibility in a trial of escitalopram v. psilocybin for depression. *Psychol Med* 2024; 54: 1717–24.
89. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2018; 32: 725–31.
90. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. *Act Psychiatr Scand* 2021; 143: 101–18.
91. Gründer G, Brand M, Mertens LJ, Jungaberle H, Kärtner L, Scharf DJ, et al. Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 231–6.
92. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA, Nemeroff CB. Must psilocybin always „assist psychotherapy“? *Am J Psychiatr* 2024; 181: 20–5.
93. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA, Nemeroff CB. Psychological support for psilocybin treatment: reply to letters on our commentary. *Am J Psychiatry* 2024; 181: 79–81.
94. Schenberg EE, King F, Da Fonseca JE, Roseman L. Is poorly assisted psilocybin treatment an increasing risk? *Am J Psychiatry* 2024; 181: 75–6.
95. Earleywine M, De Leo J, Bhayana D, Rajanna B, Scott K. Psilocybin without psychotherapy: a cart without a horse? *Am J Psychiatry* 2024; 181: 78–9.
96. Deckel GM, Lepow LA, Guss J. “Psychedelic assisted therapy” must not be retired. *Am J Psychiatry* 2024; 181: 77–8.
97. Bogenschutz MP. Pharmacological and nonpharmacological components of psychedelic treatments: the whole is not the sum of the parts. *Am J Psychiatry* 2024; 181: 75.

98. Alpert MD, O'Donnell KC, Paleos CA, Sola E, Stauffer CS, Wagner AC, et al. Psychotherapy in psychedelic treatment: safe, evidence-based, and necessary. *Am J Psychiatry* 2024; 181: 76–7.
99. Aday JS, Horton D, Fernandes-Osterhold G, O'Donovan A, Bradley ER, Rosen RC, et al. Psychedelic-assisted psychotherapy: where is the psychotherapy research? *Psychopharmacology (Berl)* 2024; 241: 1517–26.
100. Cavarra M, Falzone A, Ramaekers JG, Kuypers KPC, Mento C. Psychedelic-assisted psychotherapy – a systematic review of associated psychological interventions. *Front Psychol* 2022; 13: 887255.
101. Kamin D. The rise of psychedelic retreats. *The New York Times*, 1. Dezember 2021 [abgerufen 23. Juli 2024].
102. Kaplan AL, Confair DN, Kim K, Barros-Álvarez X, Rodríguez RM, Yang Y, et al. Bespoke library docking for 5-HT_{2A} receptor agonists with antidepressant activity. *Nature* 2022; 610: 582–91.5
103. Lewis V, Bonniwell EM, Lanham JK, Ghaffari A, Sheshbaradaran H, Cao AB, et al. A non-hallucinogenic LSD analog with therapeutic potential for mood disorders. *Cell Rep* 2023; 42: 112203.

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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

Internet: www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

und Verlag Ges.m.b.H, A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Die psychiatrische Akut-Tagesklinik am Universitätsklinikum St. Pölten

R. Stefan, K. Sommer, J. Horak, G. Fugger

Kurzfassung: Die moderne tagesklinische Betreuung in der Psychiatrie stellt eine interessante und wirksame Alternative zum stationären Setting dar, wobei auch schwer und akut erkrankte Menschen effizient behandelt werden können. Anhand eines Fallbeispiels wird das innovative Konzept der psychiatrischen Akut-Tagesklinik am Universitätsklinikum St. Pölten erläutert.

Schlüsselwörter: Psychiatrische Tagesklinik, Akutbehandlung, Therapiekonzept, Fallbericht

Abstract: **Psychiatric acute day hospital at University Hospital St. Pölten.** Psychiatric care in day hospitals can be an effective alternative to inpatient treatment also for acutely and severely ill patients. The innovative treatment concept of the

acute day clinic located at St. Pölten University hospital is elaborated and underlined by a case report. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (X): 16–9.**

Keywords: Psychiatric day hospital, acute care treatment, therapeutic concept, case report

■ Einleitung

Die Behandlung von akut psychiatrisch erkrankten Patienten wird in Österreich im Regelfall durch eine vollstationäre Aufnahme abgedeckt, sodass das Konzept einer Tagesklinik für diese Gruppe von Menschen mit akuter Symptomatik noch keine gängige Praxis darstellt. Am Universitätsklinikum St. Pölten wurde im Jahr 2023 die Tagesklinik am Standort Ernst Höger-Straße eröffnet, welche neben 16 regulären Plätzen für elektive Aufnahmen auch bis zu vier Plätze für Akut-Patienten umfasst. Im Rahmen dieses Artikels wird das Behandlungskonzept beschrieben und anhand eines Fallberichts untermauert.

Es wurde bereits empirisch belegt, dass die Effektivität der Behandlung in einer Akut-Tagesklinik verglichen mit einer vollstationären Betreuung gleichwertig ist [1–3]. Hier ist besonders eine Cochrane-Metaanalyse von Marshall et al. 2011 hervorzuheben [3]. Dabei zeigte sich, dass von insgesamt 1568 Patienten mit akuten psychischen Störungen mindestens 23 % adäquat in einer Tagesklinik behandelt werden können. Untersuchungen im deutschsprachigen Raum ergaben, dass etwa ein Drittel aller psychiatrischen Patienten in einer Akut-Tagesklinik betreut werden können.

In einer umfassenden europäischen randomisiert-kontrollierten Studie konnten vor allem Vorteile des tagesklinischen Settings in Bezug auf zwischenmenschliche Fertigkeiten, auf die Funktionalität und soziale Integration im Alltag der Patienten gegenüber einer vollstationären Betreuung festgestellt werden [4]. Neben dem subjektiven Vorteil für die Betroffenen aufgrund von Alltagsnähe einer teilstationären Therapie scheint auch der ökonomische Vorteil dieser Therapie hohe Relevanz zu haben. Denn das teilstationäre Setting ist kostengünstiger als das vollstationäre [2, 5]. Eine rezente Schweizer Studie konnte sogar zeigen, dass die Behandlung in der Akut-Tagesklinik in Hinblick auf die direkten Behandlungskosten 2,68-mal günstiger ist als eine stationäre Betreuung [6].

■ Aufnahmekriterien, Dauer des Aufenthaltes

Eine Akut-Tagesklinik hat unter anderem den Zweck, einen vollstationären Aufenthalt zu ersetzen. Die Aufnahme soll direkt ohne lange Wartezeit möglich sein. Zudem kann es auch die Möglichkeit geben, sieben Tage die Woche geöffnet zu haben [2], was im Fall der Tagesklinik des UK St. Pölten nicht vorgesehen ist. Zum Unterschied zu einer Krisen-Tagesklinik, bei der die Behandlungsdauer wie in einem Beispiel aus Deutschland auf zehn Tage beschränkt ist [5], beträgt die Aufenthaltsdauer der Akut-Tagesklinik des UK St. Pölten im Mittel drei bis sechs Wochen.

In der Literatur werden drei basale Konzepte von Tageskliniken definiert: nämlich psychotherapeutische, kriseninterventionelle und rehabilitative Ansätze [7]. Im Falle der Tagesklinik Ernst Höger-Straße existiert einerseits das psychotherapeutische Konzept, andererseits übernimmt sie kriseninterventionelle Funktion durch die Behandlung akut erkrankter Patienten. Rehabilitative Ansätze spielen ebenso eine Rolle und können anschließend an unsere Betreuung durch beispielsweise eine ambulante oder stationäre Rehabilitation vertieft werden.

Die Tagesklinik Ernst Höger-Straße wurde noch vor der Inbetriebnahme des vollstationären Angebotes eröffnet und ermöglichte so eine wohnortsnahe Versorgung von maximal 20 Patienten, die in St. Pölten Stadt oder Land bzw. im Bezirk Lilienfeld ihren Hauptwohnsitz haben. Sowohl für die Aufnahme als Akut-Patient (hierfür stehen vier Betreuungsplätze zur Verfügung) als auch für subakut erkrankte Menschen, die in einen innovativen, mehrwöchigen Therapieturnus eingebunden sind, soll die Überweisung über einen Facharzt oder einen Allgemeinmediziner erfolgen. Ausschlusskriterien sind akute Gefährdungsaspekte wie Suizidalität oder Fremdaggressivität, die eine Betreuung nach dem Unterbringungsgesetz erforderlich machen würden. Auch werden nur erwachsene Patienten ab dem 18. Lebensjahr behandelt. Schwere körperliche Erkrankungen oder schwere kognitive Funktionseinschränkungen gelten ebenso als Ausschlusskriterium. Gerade bezogen auf Patienten mit affektiven Erkrankungen gibt es Evidenz, dass bei schwereren komorbiden körperlichen Erkrankungen die vollstationäre Betreuung der teilstationären Behandlung überlegen ist und eine insgesamt längere Aufenthaltsdauer nötig ist [8].

Eingelangt am: 17.09.2024, angenommen am: 16.12.024

Aus der Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Universitätsklinikum St. Pölten

Korrespondenzadresse: Prim. PD Dr. Gernot Fugger, MBA, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Universitätsklinikum St. Pölten/Lilienfeld, A-3100 St. Pölten, Dunant-Platz 1, E-Mail: gernot.fugger@stpoelten.lknoe.at

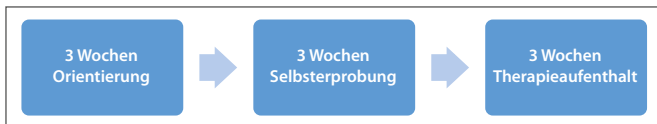


Abbildung 1: Reguläre Tagesklinik: 12-wöchiger Therapieturnus mit 3-wöchiger Pause

Störungsspezifisch liegt der Fokus bei Patienten, die elektiv aufgenommen werden, auf Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis (unipolare Depression), Persönlichkeitsstörungen, Traumafolgestörungen sowie Angsterkrankungen. Diese Diagnosegruppen haben hinsichtlich der Notwendigkeit einer möglichst zeitnahen Wiederaufnahme einer Arbeitstätigkeit eine hohe sozioökonomische Relevanz, zumal psychische Erkrankungen eine der häufigsten Ursachen (zweithäufigste) für Frühpensionierungen in Österreich sind [9].

Im Rahmen der akuten tagesklinischen Behandlung liegt der Behandlungsfokus erstens auf Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Ziele sind einerseits, die Dauer der unbehandelten Psychose kurz zu halten sowie psychotische Exazerbationen zu vermeiden [10]. Zweitens werden Patienten mit therapieresistenter Depression als Akut-Patienten betreut, die im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts eine leitliniengerechte Add-on-Therapie mit Esketamin intranasal erhalten [11]. Hier wird im Betreuungszeitraum meistens die vierwöchige Induktionsphase der Behandlung mit ebendiesem Präparat abgeschlossen. Die weiterführende Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss im ambulanten Setting.

Menschen mit therapieresistenter Depression gelten als schwergradig erkrankt, sodass es eher gängige Praxis ist, sie vollstationär zu behandeln. Die bestehende Datenlage weist grundsätzlich auf eine gleichwertige Effektivität der Behandlung im tagesklinischen Setting hin [8], wobei das Vorhandensein von psychotischer bzw. suizidaler Symptomatik als erschwerend gilt und besondere Observanz erfordert.

Während die Aufnahmedauer für Patienten der Akut-Tagesklinik flexibel gestaltet ist, absolvieren jene Patienten der regulären bzw. traditionellen Tagesklinik einen 12-wöchigen Therapieturnus mit einer dreiwöchigen Pause zur Selbsterprobung zu Hause nach den ersten drei Wochen der Behandlung (Abbildung 1).

■ Struktur der Tagesklinik St. Pölten

Das multiprofessionelle Team der Tagesklinik Ernst Höger-Straße besteht aus Ärzten, Psychologen, Pflegekräften mit psychiatrischer Sonderausbildung, Ergo-/Physio- und Musik-Therapeuten sowie einer Sozialarbeiterin.

Die Patienten werden ab dem Aufnahmetag in das multimodale Therapieprogramm integriert. Es wird zu Beginn eine konkrete Zielformulierung nach den SMART-Kriterien (spezifisch, messbar, erreichbar, relevant, zeitgebunden) erarbeitet. Diese Kriterien stammen aus dem Projektmanagement und dienen der Definition von messbaren und überprüfbaren Zielen.

Akutpatienten werden täglich fachärztlich psychiatrisch visitiert, um medikamentöse Einstellungen zu evaluieren und umzusetzen. Reguläre bzw. traditionelle Tagesklinikpatienten im Turnus erhalten einmal wöchentlich eine ärztliche Visite und haben im Regelfall bereits eine etablierte Psychopharmakotherapie. Eine Inklusion der Akutpatienten in die Patientengruppe der traditionellen Tagesklinik hat sich als vorteilhaft erwiesen, wobei sich der Therapieplan von Patienten der Akut-Tagesklinik lediglich durch geringe individuelle Adaptierungen (Art und Anzahl an Therapieeinheiten je nach Funktionsniveau) von jenen der traditionellen Tagesklinikpatienten unterscheidet.

Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen Therapieplan für einen Akutpatienten an der Tagesklinik Ernst Höger-Straße mit der Diagnose einer therapieresistenten Depression und Add-on-Therapie mit Esketamin in der Induktionsphase.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag
	ab 7:45 Check-In in der Tagesklinik				
08:30–9:30	Wirbelsäulengruppe	Esketamin-Gabe	Psychoedukation	Einzel: Soziale Arbeit	Esketamin-Gabe
9:30–10:30	Psychologie Gruppe	Esketamin-Gabe	Spiel & Bewegung	Musiktherapie Gruppe	Esketamin-Gabe
10:30–11:30	Visite	Ergotherapie Gruppe	Einzel: Pflege	Einzel: Ergotherapie	Einzel: Psychologie
	ab 11:30 Mittagessen und Mittagspause				
12:30–13:30	PAUSE	Einzel: Musiktherapie	Skills 2	HIT-Training	Wochenendplanung
13:30–14:30	Einzel: Physiotherapie	ärztl. Tagesabschlussgespräch	ärztl. Tagesabschlussgespräch	ärztl. Tagesabschlussgespräch	ärztl. Tagesabschlussgespräch
14:30–15:00	Abschlussrunde	Abschlussrunde	Abschlussrunde	Abschlussrunde	Wochenabschluss

Abbildung 2: Beispiel für einen Therapieplan eines Akutpatienten an der Tagesklinik Ernst Höger-Straße mit der Diagnose einer therapieresistenten Depression und Add-on-Therapie mit Esketamin (HIT = High Intensity Training)

Die Qualitätssicherung und das Ansprechen auf die Behandlung wird am Beginn und am Ende der Therapie mit standardisierten Fragebögen und Evaluationsbögen beurteilt (u.a. Brief Psychiatric Rating Scale [12], Client Satisfaction Questionnaire [13], Recovery Assessment Scale [14], Manchester Short Assessment of Quality of Life [15] etc.). Bei depressiv erkrankten Patienten wird die Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [9] als standardisiertes Messinstrument der Symptomschwere und als Objektivierung des Ansprechens auf die Behandlung eingesetzt. Als Selbstbeurteilungsinstrument zur Quantifizierung der Symptomlast dient der Gesundheitsfragebogen PHQ-9 [16].

■ Fallvignette

Zur Aufnahme gelangte ein 26-jähriger Patient mit einer schweren depressiven Symptomatik und einer komorbiden Angststörung (vorrangig Sozialphobie). Zur psychiatrischen Vorgeschichte ist zu erwähnen, dass es im Jahr 2022 einen längeren stationären Aufenthalt auf einer psychotherapeutisch orientierten Station gegeben hat, danach folgte eine teilstationäre Therapie. Ambulante psychiatrische Unterstützung erhält der Patient seit dem Jugendalter im Sinne medikamentöser als auch therapeutischer Behandlungen. Als wesentliches Life-Event ist der Abbruch des Gymnasiums in der 7. Klasse zu nennen, die Gründe hierfür sind den Symptomen der Grunderkrankungen geschuldet. Bei Aufnahme in unsere Tagesklinik ist der Patient 26 Jahre alt und blieb bereits 9 Jahre lang in sozialer Isolation des elterlichen Haushaltes. Einer Tagesstruktur ging er nicht nach. Er berichtete, dass er seit Abbruch der Schule im späten Jugendalter keinerlei Struktur in beruflicher, aber auch privater Hinsicht nachgegangen sei.

Es erfolgte eine Aufnahme im März 2023 mit dem Ziel der Angstexposition und einem erneuten Versuch, im Rahmen einer niederschweligen Tagesstruktur Fuß zu fassen. Bei Aufnahme präsentierte sich ein kachektischer, blasser Patient, welcher im Kontaktverhalten stark eingeschüchtert wirkte und über depressive Kardinalsymptome klagte. Zur bestehenden Medikation mit Escitalopram wurde Mirtazapin hinzugefügt. Nach vier Wochen unter dieser psychopharmakotherapeutischen Kombinationsbehandlung kam es jedoch zu keiner wesentlichen Besserung der affektiven Störung. Somit wurde bei deutlicher Antriebsstörung mit Bupropion 150 mg kombiniert. Da der Patient initial als regulärer Tagesklinikpatient aufgenommen wurde, absolvierte er die vorgesehene 3-wöchige therapeutische Beurlaubung zu Hause mit dem Ziel weiterführender Exposition und Konkretisierung beruflicher Pläne. Nach Rückkehr aus der Selbsterprobungsphase zeigte sich sein Zustand trotz medikamentöser Interventionen anhaltend schwergradig depressiv. Nach Ausschluss einer Pseudoresistenz durch Plasmaspiegelbestimmungen der aktuellen Medikation erfolgte die Diagnose einer therapieresistenten Depression.

Der MADRS-Score vor Therapiebeginn ergab 35 Punkte, einer schwergradigen Symptomatik entsprechend, im BPRS erzielte der Patient 44 Punkte. Vor Therapiebeginn zeigte der Patient in der VAS-Stimmungsskala einen Wert von drei Punkten und im PHQ-9 insgesamt 16 Punkte. Er erhielt vier Wochen lang zweimal wöchentlich 56 mg Esketamin nasal und anschließend für

weitere vier Wochen einmal wöchentlich 56 mg. Am Ende dieser Induktionsphase war der Patient in Remission seiner depressiven Symptomatik, dies wurde durch einen PHQ-9 von zwei Punkten und einer VAS-Stimmung Skala von 7/10 objektiviert. Weiterhin persistierten Symptome der komorbiden Angststörungen, jedoch war es ihm nun durch die adäquate Therapie der affektiven Störung möglich, Veränderungen im Alltag umzusetzen. Er konnte wieder angenehmen Aktivitäten wie Radfahren nachgehen, was er eigenanamnestisch mehr als drei Jahre lang nicht durchführen konnte. Zudem wurde ein wichtiger psychosozialer Meilenstein im Sinne eines Auszuges aus dem Elternhaus in eine teiltretete Wohngemeinschaft gesetzt.

Am Ende der tagesklinischen Behandlung stand der Patient vor dem Einzug in die neue Wohnform, wodurch sich die depressive Symptomatik reaktiv erneut verschlechterte. Wir konnten dies einerseits durch eine einmalige Intervallreduktion von Esketamin nasal, andererseits aber auch durch verstärkte therapeutische Maßnahmen (Ich-Stärkung durch Selbstwertskills, mehrmals wöchentliche einzeltherapeutische Gespräche) desaktualisieren.

Insgesamt zeigt dieser Fallbericht, dass in einem tagesklinischen Setting, welches sich auch auf die Betreuung akut erkrankter Patienten fokussiert, eine individuell abgestimmte Behandlung möglich ist. Diese umfasst sowohl leitliniengerechte medikamentöse Interventionen als auch die psychosoziale Betreuung. Weiters untermauert es, dass Veränderungen der Alltagsfunktion von Betroffenen häufig erst nach adäquater medikamentöser Behandlung möglich sind.

Prim. PD Dr. Gernot Fugger, MBA



Dr. Gernot Fugger ist Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin und seit Juni 2024 Abteilungsleiter an der neu entstehenden psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikum St. Pölten.

Literatur:

1. Heekeren K, Antoniadis S, Habermeyer B, Obermann C, Kirschner M, Seifritz E, et al. Psychiatric acute day hospital as an alternative to inpatient treatment. *Front Psychiatry* 2020; 11: 471.
2. Kallert TW, Matthes C, Glöckner M, Eichler T, Koch R, Schützwohl M. [Acute psychiatric day hospital treatment: is the effectiveness of this treatment approach still questionable?]. *Psychiatr Prax* 2004; 31: 409–19.
3. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011 (12): CD004026.
4. Kallert TW, Priebe S, McCabe R, Kiejna A, Rymaszewska J, Nawka P, et al. Are day hospitals effective for acutely ill psychiatric patients? A European multicenter randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 278–87.
5. Kallert TW, Schönherr R, Schnippa S, Matthes C, Glöckner M, Schützwohl M. [Direct costs of acute day hospital care: results from a randomized controlled trial]. *Psychiatr Prax* 2005; 32: 132–41.
6. Pausch K, Nordt C, Pichler EM, Warnke I, Seifritz E, Kawohl W. [Acute day hospital as a cost-effective alternative to inpatient therapy]. *Neuropsychiatr* 2017; 31: 63–9.
7. Illner SC, Ueberberg B, Assion HJ. [Effectiveness of short-term therapy: the concept of the crisis day clinic]. *Nervenarzt* 2020; 91: 1054–7.
8. Zeeck A, von Wietersheim J, Weiß H, Eduard Scheidt C, Völcker A, Helesic A, et al. Symptom course in inpatient and day clinic treatment of depression: Results from the INDEP-Study. *J Affect Disord* 2015; 187: 35–44.

9. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2022. Verlag Österreich GmbH; 2024.
10. Aigner M. News-Screen Psychiatrie. J Neurol Neurochir Psychiatr 2024; 25: 76–9.
11. Kasper S. Neue Behandlungsperspektiven bei der sog. Behandlungsresistenten Depression (TRD). J Neurol Neurochir Psychiatr 2021; 22: 3–5.

12. Flemenbaum A, Zimmermann RL. Inter- and intra-rater reliability of the Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep 1973; 32: 783–92.
13. Attkisson CC, Zwick R. The client satisfaction questionnaire. Psychometric properties and correlations with service utilization and psychotherapy outcome. Eval Program Plann 1982; 5: 233–7.

14. Salzer MS, Brusilovskiy E. Advancing recovery science: reliability and validity properties of the Recovery Assessment Scale. Psychiatr Serv 2014; 65: 442–53.
15. Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). Int J Soc Psychiatry 1999; 45: 7–12.

16. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001; 16: 606–13.

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



63. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



■ Apixaban versus aspirin for stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack: subgroup analysis of the ARTESiA randomised controlled trial

Shoamanesh A, et al. *Lancet Neurol* 2025; 24: 140–51

Abstract

Background: People with subclinical atrial fibrillation are at increased risk of stroke, albeit to a lesser extent than those with clinical atrial fibrillation, leading to an ongoing debate regarding the benefit of anticoagulation in these individuals. In the ARTESiA trial, the direct-acting oral anticoagulant apixaban reduced stroke or systemic embolism compared with aspirin in people with subclinical atrial fibrillation, but the risk of major bleeding was increased with apixaban. In a prespecified subgroup analysis of ARTESiA, we tested the hypothesis that people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack, who are known to have an increased risk of recurrent stroke, would show a greater benefit from oral anticoagulation for secondary stroke prevention compared with those without a history of stroke or transient ischaemic attack.

Methods: ARTESiA is a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial conducted at 247 sites in 16 countries across Europe and North America. Adults aged 55 years or older with device-detected subclinical atrial fibrillation lasting from 6 min to 24 h and a CHA2DS2-VASc score of 3 or higher were randomly assigned using an interactive web-based system to oral apixaban 5 mg twice per day or oral aspirin 81 mg once per day. The primary efficacy outcome was stroke or systemic embolism, and the primary safety out-

come was major bleeding, assessed as absolute risk differences. Analyses were by intention to treat. ARTESiA is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01938248) and is completed; this report presents a prespecified subgroup analysis in people with a history of stroke or transient ischaemic attack.

Findings: Between May 7, 2015, and July 30, 2021, 4012 people with subclinical atrial fibrillation were randomly allocated either apixaban (n = 2015) or aspirin (n = 1997). A history of stroke or transient ischaemic attack was present in 346 (8.6%) participants (172 assigned to apixaban and 174 to aspirin), among whom the annual rate of stroke or systemic embolism was 1.20% (n = 7; 95% CI 0.48 to 2.48) with apixaban versus 3.14% (n = 18; 1.86 to 4.96) with aspirin; (hazard ratio [HR] 0.40, 95% CI 0.17 to 0.95). In participants without a history of stroke or transient ischaemic attack (n = 3666; 1843 assigned to apixaban and 1823 to aspirin), the annual rate of stroke or systemic embolism was 0.74% (n = 48; 95% CI 0.55 to 0.98) with apixaban versus 1.07% (n = 68; 95% CI 0.83 to 1.36) with aspirin (HR 0.69, 95% CI 0.48 to 1.00). The absolute risk difference in incidence of stroke or systemic embolism at 3.5 years of follow-up was 7% (95% CI 2 to 12) in participants with versus 1% (0 to 3) in participants without a history of stroke or transient ischaemic attack. The annual rate of

major bleeding in participants with a history of stroke or transient ischaemic attack was 2.26% with apixaban (n = 13; 95% CI 1.21 to 3.87) versus 1.16% with aspirin (n = 7; 0.47 to 2.39; HR 1.94, 95% CI 0.77 to 4.87). The absolute risk difference in major bleeding events at 3.5 years was 3% (–1 to 8) in individuals with versus 1% (–1 to 2) in those without a history of stroke or transient ischaemic attack.

Interpretation: Treatment with the direct-acting oral anticoagulant apixaban in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack led to a 7% absolute risk reduction in stroke or systemic embolism over 3.5 years, compared with a 1% absolute risk reduction for individuals without a previous history of stroke or transient ischaemic attack. The corresponding absolute increase in major bleeding was 3% and 1%, respectively. Apixaban could be considered for secondary stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack.

Funding: The Canadian Institutes of Health Research, Bristol-Myers Squibb–Pfizer Alliance, Heart and Stroke Foundation of Canada, Canadian Stroke Prevention and Intervention Network, Hamilton Health Sciences, Accelerating Clinical Trials Network, Population Health Research Institute, and Medtronic.

Fazit für die Praxis

In dieser vordefinierten Subgruppenanalyse der ARTESiA-Studie [1] waren die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Aspirin konsistent mit den Ergebnissen der Hauptstudie [2]. Personen mit subklinischem Vorhofflimmern und einer Vorgeschichte von Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) hatten ein hohes Risiko für einen erneuten Schlaganfall und profitierten insgesamt von einer Behandlung mit oraler Antikoagulation [1]. Festzuhalten ist, dass die Patienten ganz überwiegend mehr als ein Jahr nach dem zerebrovaskulären Ereignis eingeschlossen wurden [1].

Bei den mit Aspirin behandelten Personen lag die jährliche Rate für Schlaganfälle oder systemische Embolien bei über 3 %, das Risiko für tödliche oder behindernde Schlaganfälle betrug mehr als 2 % pro Jahr. Bei den mit Apixaban behandelten Personen hingegen lag die jährliche Rate für Schlaganfälle oder systemische Embolien bei etwas über 1 % und das Risiko für tödliche oder behindernde Schlaganfälle unter 1 %. Die absolute Risikoreduktion für Schlaganfälle oder systemische Embolien betrug 7 % über 3,5 Jahre (fast 2 % pro Jahr) unter Apixaban. Eine nachträgliche Metaanalyse unter Einbeziehung der NOAH-AFNET6-Daten [3, 4] zeigte eine relative Risikoreduktion um etwa 55 %. Diese Risikoreduktion war mehr als

doppelt so hoch wie die absolute Zunahme schwerer Blutungen (3 %). Zudem war die absolute Risikoreduktion fast siebenmal größer als die Reduktion bei Personen ohne Schlaganfall-/TIA-Vorgeschichte (1 %).

Diese Ergebnisse sprechen für die Verwendung von Apixaban zur sekundären Schlaganfallprävention bei Patienten mit gerätedetektiertem subklinischem Vorhofflimmern und einer Vorgeschichte von Schlaganfall oder TIA. Unklar bleibt jedoch, ob diese Ergebnisse auch auf Patienten mit kürzlich nach einem Schlaganfall oder einer TIA mittels implantierbarer Herzmonitore entdecktem subklinischem Vorhofflimmern übertragbar sind.

Diese Ergebnisse müssen denen der NOAH-AFNET6-Studie (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High-Rate Episodes) gegenübergestellt werden [3, 4]. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu keiner Antikoagulation (nur Antithrombozytenhemmung oder keine Therapie) bei Patienten mit subklinischem Vorhofflimmern, aber ohne klinisch diagnostiziertes Vorhofflimmern. Die Ergebnisse der NOAH-AFNET6-Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: Edoxaban reduzierte das Risiko für ischämische Schlaganfälle oder systemische Embolien nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gesamtzahl thromboembolischer Ereignisse war gering. Edoxaban führte zu einer signifikanten Zunahme von schweren Blutungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders das Risiko für intrakranielle Blutungen war erhöht. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da das erhöhte Blutungsrisiko den potenziellen Nutzen überstieg.

Zusammenfassend lassen sich derzeit somit die folgenden klinischen Empfehlungen ableiten:

- Bei Patienten mit subklinischem Vorhofflimmern und Schlaganfall/TIA in der Anamnese sollte eine Antikoagulation mit Apixaban in Betracht gezogen werden.
- Das Blutungsrisiko sollte individuell evaluiert werden (z. B. HAS-BLED-Score, Begleiterkrankungen).
- Regelmäßige Nachkontrollen und eine enge Überwachung sind essenziell, um das Blutungsrisiko zu minimieren.

Die Ergebnisse von ARTESiA und NOAH-AFNET6 zeigen, dass nicht alle Patienten mit subklinischem Vorhofflimmern von einer Antikoagulation profitieren. Die Therapieentscheidung sollte personalisiert erfolgen, insbesondere in Abhängigkeit vom Schlaganfall- und Blutungsrisiko.

Während ARTESiA zeigte, dass Apixaban bei Patienten mit einer Schlaganfall-/TIA-Vorgeschichte das Schlaganfallrisiko stärker senkt, als es das Blutungsrisiko erhöht, konnte NOAH-AFNET6 diesen Nutzen für Edoxaban bei Patienten ohne vorherigen Schlaganfall nicht nachweisen.

Dies deutet darauf hin, dass die Indikation zur Antikoagulation bei SCAF differenziert betrachtet werden muss:

- nach Schlaganfall/TIA (ARTESiA): Vorteil von Antikoagulation überwiegt das Blutungsrisiko,
- ohne vorherigen Schlaganfall/TIA (NOAH-AFNET6): Blutungsrisiko könnte höher sein als der Nutzen.

Literatur:

1. Shoamanesh A, Field TS, Coutts SB, Sharma M, Gladstone D, Hart RG, et al. Apixaban versus aspirin for stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack: subgroup analysis of the ARTESiA randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2025; 24: 140–51.
2. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2024; 390: 107–17.
3. Diener HC, Becher N, Sehner S, Toennis T, Bertaglia E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Anticoagulation in patients with device-detected atrial fibrillation with and without a prior stroke or transient ischemic attack: the NOAH-AFNET 6 Trial. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e036429.
4. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *N Engl J Med* 2023; 389: 1167–79.

Korrespondenzadresse:

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



■ Longitudinal DNA methylation in parent-infant pairs impacted by intergenerational social adversity: an RCT of the Michigan Model of Infant Mental Health Home Visiting

Petroff RL, et al; Michigan Collaborative for Infant Mental Health Research. *Brain Behav* 2024; 14: e70035.

Abstract

Introduction: Early childhood development is a strong predictor of long-term health outcomes, potentially mediated via epigenetics (DNA methylation). The aim of the current study was to examine how childhood experiences, punitive parenting, and an intergenerational psychotherapeutic intervention may impact DNA methylation in young children and their mothers.

Methods: Mothers and their infants/toddlers between 0 and 24 months were recruited at baseline (n = 146, 73 pairs) to participate in a randomized control trial evaluating the effectiveness of The Michigan Model of Infant Mental Health Home Visiting (IMH-HV) parent-infant psychotherapy compared

to treatment as usual. Baseline and 12-month post-enrollment data were collected in the family's home and included self-report questionnaires, biological saliva samples, home environment observation, video-taped parent-child interaction, and audio-recorded interviews. Saliva DNA methylation was measured at the genes, nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 (*NR3C1*), solute carrier family 6 member 4 (*SLC6A4*), brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), and the genetic element, long interspersed nuclear element-1 (*LINE1*).

Results: For mothers, baseline methylation of *BDNF*, *SLC6A4*, *NR3C1*, or *LINE1* was largely not associated with

baseline measures of their childhood adversity, adverse life experiences, demographic characteristics related to structurally driven inequities, or to IMH-HV treatment effect. In infants, there were suggestions that methylation in *SLC6A4* and *LINE1* was associated with parenting attitudes. Infant *BDNF* methylation suggested an overall decrease in response to IMH-HV psychotherapy over 12 months.

Conclusions: Overall, our findings suggest that the epigenome in infants and young children may be sensitive to both early life experiences and parent-infant psychotherapy.

Longitudinale DNA-Methylierung bei Eltern-Kind-Paaren, die durch soziale Widrigkeiten zwischen den Generationen beeinflusst wurden: eine randomisierte kontrollierte Studie des Michigan Model of Infant Mental Health Home Visiting

Einleitung: Die frühkindliche Entwicklung ist ein starker Indikator für die langfristige Gesundheit, möglicherweise vermittelt durch Epigenetik (DNA-Methylierung). Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, wie sich Kindheitserfahrungen, strafende Erziehung und eine generationsübergreifende psychotherapeutische Intervention auf die DNA-Methylierung bei Kleinkindern und ihren Müttern auswirken können.

Methoden: Mütter und ihre Säuglinge/Kleinkinder im Alter zwischen 0 und 24 Monaten wurden zu Beginn rekrutiert (n = 146, 73 Paare), um an einer randomisierten Kontrollstudie teilzunehmen, in der die Wirksamkeit der Eltern-Kind-Psychotherapie nach dem Michigan Model of Infant Mental Health Home Visiting (IMH-HV) im Vergleich zur üblichen Behandlung bewertet wurde. Daten zu Beginn und 12 Monate nach der Aufnahme wurden im Zuhause der Familie gesammelt und umfassten Selbstauskunftsbögen, biologische Speichelproben, Beobachtung der häuslichen Umgebung, auf Video aufgezeichnete Eltern-Kind-Interaktionen und Audioaufzeichnungen von Interviews. Die Speichel-DNA-Methylierung wurde an den Genen *NR3C1* (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1), *SLC6A4* (Solute Carrier Family 6 Member 4), Brain-Derived Neurotrophic Factor (*BDNF*) und dem genetischen Element Long Interspersed Nuclear Element-1 (*LINE1*) gemessen.

Ergebnisse: Bei Müttern war die Baseline-Methylierung von *BDNF*, *SLC6A4*, *NR3C1* oder *LINE1* größtenteils nicht mit Baseline-Messungen ihrer Kindheitsprobleme, negativen

Lebenserfahrungen, demografischen Merkmalen im Zusammenhang mit strukturell bedingten Ungleichheiten oder dem Effekt der IMH-HV-Behandlung verbunden. Bei Säuglingen gab es Hinweise darauf, dass die Methylierung in *SLC6A4* und *LINE1* mit der Einstellung der Eltern zusammenhängt. Die *BDNF*-Methylierung bei Säuglingen deutete auf eine allgemeine Abnahme der Reaktion auf die IMH-HV-Psychotherapie über 12 Monate hin.

Schlussfolgerungen: Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass das Epigenom bei Säuglingen und Kleinkindern sowohl auf frühe Lebenserfahrungen als auch auf Eltern-Kind-Psychotherapie empfindlich reagieren kann.

■ Fazit

Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) „Longitudinale DNA-Methylierung des Michigan Modells: Infant Mental Health Home Visiting (IMH-HV)“ wird von Rebekah L. Petroff et al. (2024) in der Zeitschrift *Brain and Behavior* vorgestellt. Es wird aufgezeigt, wie intergenerationale soziale Widrigkeiten und eine psychotherapeutische Intervention die DNA-Methylierung bei Müttern und ihren Säuglingen beeinflussen. Die Forscher rekrutierten 73 Mutter-Kind-Paare mit Kindern im Alter von 0 bis 24 Monaten. Die Teilnehmer wurden entweder der „Infant Mental Health Home Visiting“- (IMH-HV-) Eltern-Kind-Psychotherapie oder der üblichen Behandlung zugewiesen. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden Daten ge-

sammelt, darunter Selbstauskunftsfragebögen, Speichelproben zur Analyse der DNA-Methylierung, Beobachtungen der häuslichen Umgebung und Videoaufnahmen von Eltern-Kind-Interaktionen. Die DNA-Methylierung wurde an den Genen *NR3C1*, *SLC6A4*, *BDNF* und dem genetischen Element *LINE1* gemessen.

NR3C1 (Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 1) ist das Gen, das den Glukokortikoidrezeptor (GR) kodiert. Dieser Rezeptor spielt eine entscheidende Rolle bei der Reaktion des Körpers auf Stress, indem er die Wirkung von Glukokortikoiden wie Kortisol vermittelt. Stress im frühen Leben (z. B. Kindheitstraumata) kann eine DNA-Methylierung von *NR3C1* verursachen, was zu langfristigen Veränderungen der Stressreaktivität führt.

LINE1- (L1-) Retrotransposons sind „Long Interspersed Nuclear Elements-1“, eine Art transponierbares Element, das etwa 17 % des menschlichen Genoms ausmacht. Eine veränderte *LINE1*-Aktivität wird bei Schizophrenie und Depression beobachtet, möglicherweise im Zusammenhang mit Stress und Epigenetik. Diese *LINE1*-Veränderungen könnten frühe „Adverse Events“ mit einem höheren Risiko für psychische Störungen verbinden.

SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) ist das Gen, das den Serotonintransporter (SERT) kodiert, der für die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) aus dem synaptischen Spalt zurück in die Neuronen verantwortlich ist. Dieses Gen spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Serotoninspiegels im Gehirn und ist ein Schlüsselfaktor bei Stimmungs-, Emotions- und psychiatrischen Störungen.

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ist ein Protein, das eine entscheidende Rolle bei der Gehirnfunktion spielt, insbesondere beim Lernen, Gedächtnis und der psychischen Gesundheit.

Bei Müttern wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Basismethylierung der untersuchten Gene und Faktoren wie eigener Kindheitserfahrungen, aktuellen Lebensereignissen oder demografischen Merkmalen festgestellt.

Bei Säuglingen deutete die Studie darauf hin, dass die Methylierung von *SLC6A4* und *LINE1* mit den Einstellungen der Elternschaft assoziiert war. Zudem zeigte die Methylierung des *BDNF*-Gens eine Abnahme über die 12 Monate hinweg in Reaktion auf die IMH-HV-Psychotherapie. Diese Studie liefert wertvolle Einblicke in die **potenziellen epigenetischen Auswirkungen früher Lebensbedingungen** und elterlicher Interventionen auf die DNA-Methylierung bei Säuglingen.

Die Verwendung eines randomisierten kontrollierten Designs stärkt die Aussagekraft der Ergebnisse. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Stichprobengröße relativ klein war, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken könnte. Zudem wurden die Daten hauptsächlich in einer spezifischen geografischen Region erhoben, was kulturelle und soziale Unterschiede möglicherweise unberücksichtigt lässt.

Insgesamt unterstreicht die Studie die **Bedeutung früher Interventionen und deren potenziellen Auswirkungen auf die epigenetische Entwicklung von Kindern**, insbesondere in Kontexten intergenerationaler sozialer Widrigkeiten.



Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ocrevus® 920 mg Injektionslösung Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml*. Ocrevus 920 mg Injektionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 920 mg Ocrelizumab in 23 ml (40 mg/ml)*. *Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. Ocrevus 920 mg Injektionslösung: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20 (E432), Methionin, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS, relapsing multiple sclerosis) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS, primary progressive multiple sclerosis), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). – Schwer immunsupprimierter Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). – Bekannte aktive Malignome (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG08.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Oktober 2024

Fallbericht: Therapie mit Kesimpta® nach Schwangerschaft mit schwerem Schubereignis

Dr. Doris Leitner-Pohn, Vöcklabruck

■ Anamnese

Die 32-jährige Patientin leidet seit ihrem 24. Lebensjahr an einer Multiplen Sklerose (MS). Die Erstdiagnose einer schubförmig remittierenden MS (RRMS) wurde im Jahr 2016 nach zweimaliger Sehnerventzündung 2016 (mit vollständiger Restitutio) gestellt. Die Familienanamnese war negativ bezüglich MS.

Die Patientin ist als Fachsozialarbeiterin tätig.

■ Diagnostik und Vorbehandlung

Im Zuge der primären ätiologischen Abklärung waren die oligoklonalen Banden positiv. Bildgebend in der Magnetresonanztomographie (MRT) von Cerebrum und Halswirbelsäule (HWS) zeigten sich korrelierend zur Diagnose sowohl supratentoriell als auch infratentoriell und im Bereich des zervikalen Myelons Plaques.

Nach Diagnosestellung wurde eine immunmodulatorische Therapie mit Glatirameracetat eingeleitet.

2018 folgte ein weiteres Schubgeschehen mit Sensibilitätsstörung der linken Hand. Bei sowohl klinisch als auch bildgebend bestehender Progression erfolgte ein Therapiewechsel auf Dimethylfumarat. Die bestehende Medikation wurde aufgrund von Nebenwirkungen (ausgeprägter Flush) beendet und auf Cladribin umgestellt – darunter präsentierte sich die Patientin zwei Jahre schubfrei.

Aufgrund einer geplanten Schwangerschaft wurde 2021 wieder zurück auf Glatirameracetat gewechselt. Leider kam es in den ersten Schwangerschaftsmonaten zu einem schweren Schub mit ausgeprägtem sensomotorischem Defizit der rechten Hand. Nach mehrfacher Kortison-Stoßtherapie und intensiver Ergotherapie konnte erfreulicherweise eine deutliche klinische Besserung erzielt werden.

Es erfolgte im Oktober 2021 eine komplikationslose Geburt (Sectio), anschließend wurde das Neugeborene sechs Monate postpartal gestillt.

■ Aktuelle Therapie

Seit Sommer 2022 erfolgt eine immunmodulatorische Therapie mit Kesimpta®. Gründe für die Therapiewahl waren der recht aktive Verlauf während der Schwangerschaft, die zuvor beobachtete Unverträglichkeit von Dimethylfumarat, die prinzipiell gute Verträglichkeit einer subkutanen Therapie sowie der Patientinnenwunsch.

Es besteht eine gute Verträglichkeit ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Insbesondere zeigen sich auch keine lokalen Hautveränderungen. Zudem kam es seit Therapieeinstellung zu keinem weiteren Schubgeschehen. Der Expanded-Disability-Status-Scale- (EDSS-) Wert ist ebenfalls stabil bei 1,0 (gesteigerte Muskeleigenreflexe im neurologischen Status).

Im Alltag sind anamnestisch keine Einschränkungen gegeben, die Patientin ist berufstätig und vollständig selbständig,

es besteht keine Einschränkung der Gehstrecke. Miktion, Defäkation und Sexualfunktion werden anamnestisch als unauffällig beschrieben. Kognition und Aufmerksamkeit sind ebenfalls zufriedenstellend, Fatigue wird negiert.

■ Aktuelle Situation

Bei der letzten neurologischen Kontrolle äußerte die Patientin einen erneuten Kinderwunsch. Diesbezüglich erfolgte eine aktuelle MRT-Bildgebung von Cerebrum und HWS. Hierbei zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung vom Dezember 2021 eine neue links lokalisierte, subependymal dem Seitenventrikelhinterhorn anliegende und in den Balken ausstrahlende Läsion ohne Kontrastmittelaufnahme. Die vorbekannten Herde im Bereich der HWS kamen ohne Dynamik zur Darstellung.

Gemeinsam mit der Patientin wurde aufgrund der Vorgeschichte und des Kinderwunsches nach Risiko-Nutzen-Abwägung eine Fortsetzung der Medikation mit Kesimpta® vereinbart. Die Patientin zeigte sich sehr erfreut und blickt optimistisch in die Zukunft.

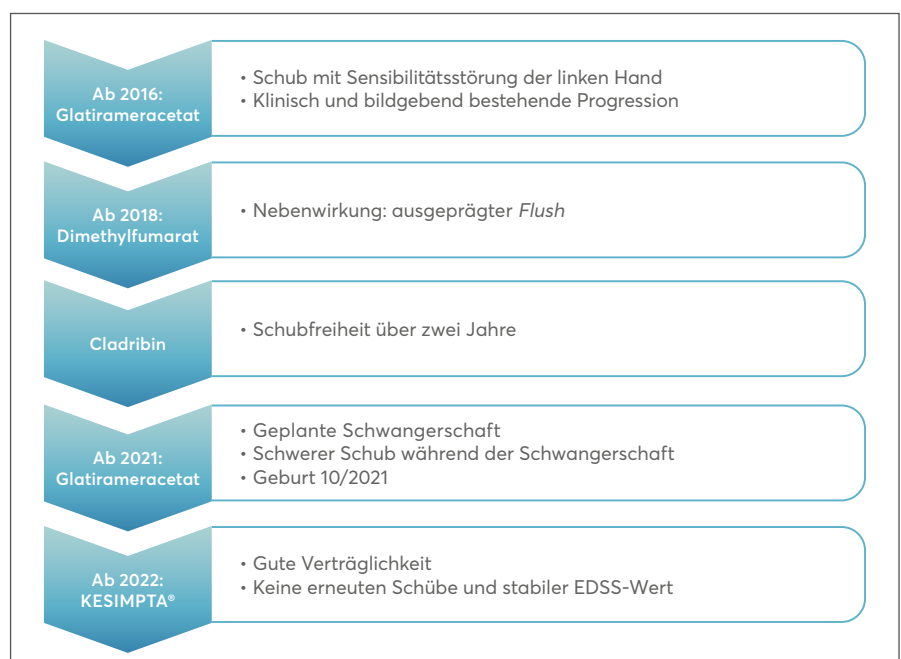


Abbildung 1: Übersicht des klinischen und therapeutischen Verlaufs



Kesimpta[®]
ofatumumab



Kesimpta[®] verbindet.
Effektivität mit Sicherheit¹



Für Ihre Patient:innen mit aktiver RMS.

Fachkurzinformation siehe Seite 26

* Die Initialdosis besteht aus 20 mg subkutanen Injektionen in den Wochen 0, 1 und 2. Patient:innen müssen den Pen 15-30 Minuten vor der Selbstverabreichung aus dem Kühlschrank nehmen. Die eigentliche Injektion dauert nur kurz, aber es wird zusätzliche Zeit benötigt, um den Pen vorzubereiten und die Verabreichungsstelle zu reinigen.²

¹ Fachinformation Kesimpta[®]. ² Gebrauchsinformation Kesimpta[®].

■ Übersicht des klinischen und therapeutischen Verlaufs (Abbildung 1)

Die hier vorgestellte Patientin wurde zunächst mit zwei Basistherapien behandelt, die jedoch aufgrund von Schubereignissen bzw. Nebenwirkungen umgestellt werden mussten. Zwar konnte anschließend unter Cladribin eine Schubfreiheit erreicht werden, doch auf-

grund des Kinderwunsches der Patientin erfolgte eine erneute Umstellung auf ein Basistherapeutikum. In Anbetracht eines weiteren schweren Schubes während der Schwangerschaft begann die Patientin nach der Geburt eine Therapie mit Kesimpta®.

Diese wird gut vertragen und führte bis dato zu Schubfreiheit und einem stabilen EDSS-Wert. Nun besteht ein

erneuter Kinderwunsch und aufgrund der Vorgeschichte wurde nach Risiko-Nutzen-Abwägung eine Fortsetzung der Medikation vereinbart.

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH

A-1020 Wien

Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05

www.novartis.at

Fachkurzinformation zu obigem Text und zum Inserat auf Seite 25

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 (E 433), Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark immungeschwächte Patienten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG12 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Version: 02/2025

Anfallskontrolle, Neurokognition und Lebensqualität bei seltenen Epilepsien – 5 Jahre Epidyolex®: Erfahrungen von Neuropädiatern, Patienten, Eltern und Betreuern

Bei der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie 2024 in Stuttgart standen therapierefraktäre entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien (DEEs) wie das Lennox-Gastaut- (LGS) und Dravet-Syndrom (DS) sowie die Tuberöse Sklerose (TSC) erneut im Fokus eines Symposiums von Jazz Pharmaceuticals. Fünf Jahre nach Zulassung des Cannabidiol-haltigen Fertigarzneimittels Epidyolex® gibt es zahlreiche Studienergebnisse und umfassende Praxiserfahrungen, die die Wirksamkeit von Epidyolex® bei der Reduktion von Anfällen, insbesondere Sturzanfällen, unterstreichen, wie **Prof. Adam Strzelczyk**, Frankfurt am Main, **Prof. Steffen Syrbe**, Heidelberg, und **Dr. Tilman Polster**, Bielefeld, erläuterten. Gleichzeitig habe das Arzneimittel positive Effekte auf die Kognition, das Verhalten und den Schlaf – ein Plus für die Lebensqualität der Patienten und die ihrer Familien. Die Verträglichkeit sei bei langsamer Eindosierung und Anpassung der übrigen Medikation meist sehr gut und die Retentionsrate von Epidyolex® hoch, was ebenfalls für die Wirksamkeit und Verträglichkeit spräche.

Beim LGS kommt es zu multiplen Formen refraktärer Krampfanfälle und zu typischen EEG-Anomalien, die in Kombination mit kognitiven Beeinträchtigungen die Diagnose stützen [1]. Bis zum erstmaligen Auftreten von Anfällen kann bei etwa 30 % der Patienten mit LGS eine normale kognitive Entwicklung beobachtet werden. Mit dem Beginn des Anfallsgeschehens kommt es jedoch häufig zu Verhaltensstörungen und zur psychomotorischen Verlangsamung bis hin zur Apathie [2–4]. Die Herausforderungen bei der Therapie des LGS seien daher vielfältig, betonte Prof. Strzelczyk. Zusätzlich zu den Patienten selbst seien insbesondere auch die Bedürfnisse der Angehörigen und Betreuer bei der Therapieauswahl mitzubedenken. Eine wirksame Therapie gehe auch mit einer höheren Lebensqualität der Patienten sowie ihrer Familien und Betreuer einher [5].

Zu den anfallssupprimierenden Medikamenten (ASM) bei LGS, DS und TSC zählt seit fünf Jahren das Cannabidiol-haltige Fertigarzneimittel Epidyolex® [6]. Zusammen mit Clobazam kann

Epidyolex® die Anfälle bei LGS und DS deutlich reduzieren. Insbesondere die Sturzanfälle werden weniger [1]. Als Vorteil der Behandlung mit Epidyolex® sah es Prof. Strzelczyk an, dass sich die Wirksamkeit bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn zeige [7]. Er wies darauf hin, dass die Wirkung über die Zeit noch zunähme. Etwas Geduld und Flexibilität bei der Titration der Dosis seien wichtig. Die Wirkung könne durchaus erst etwas später bei ausreichend hoher Dosis einsetzen [8]. Im Ergebnis profitierten Patienten mit LGS und DS durch insgesamt weniger Anfälle und zudem deutlich mehr anfallsfreie Tage von der Therapie. Laut Prof. Strzelczyks eigenen Untersuchungen sanken die Anfallstage im Median von monatlich 30 Tagen auf 15 Tage – ein deutliches Plus für die Lebensqualität [9]. Er unterstrich auch, dass Epidyolex® über alle Altersgruppen hinweg, also Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit LGS oder DS, vergleichbar effektiv sei.

Zusätzlich zu den anfallssupprimierenden Effekten von Epidyolex® kommen wesentliche positive Effekte auf psychobehaviorale und kognitive Symptome der Patienten mit entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE) wie LGS, DS und TSC hinzu. In einer US-amerikanischen Umfrage bei Betreuern, meist Eltern, von Patienten

mit LGS oder DS konnte gezeigt werden, dass Epidyolex® sich auch positiv auf die Kognition und Sprache, das Verhalten und den Schlaf auswirkt [10].

Vergleichbare Erfolge mit Epidyolex® konnte Prof. Syrbe auch bei Patienten mit TSC berichten. Bei TSC handelt es sich – anders als bei LGS – um eine genetisch definierte Multisystemerkrankung. Neuropsychiatrische Symptome seien bei TSC häufig. Eine erfolgreiche Anfallstherapie helfe, die kognitive Entwicklung zu verbessern [11]. Allerdings können manche ASM-Therapien auch mit kognitiven Einbußen verknüpft sein. Bei TSC werde gegen infantile Spasmen zunächst in der Regel Vigabatrin eingesetzt. Je nach Anfallstyp kämen weitere ASM dazu. Epidyolex® sei ein wichtiges Zusatzmedikament bei TSC. Als Add-on verbessere das Cannabidiol-haltige Fertigarzneimittel die Anfallsfrequenz [12]. Auch für TSC sahen Betreuer in der US-amerikanischen Befragung die Wirkung von Epidyolex® auf die Kognition und das Verhalten positiv [13].

Über die Langzeiteffekte des Cannabidiol-Fertigarzneimittels sprach Dr. Polster. Er wies darauf hin, dass in der offenen Verlängerungsstudie bei Patienten mit LGS viele Betroffene die Epidyolex®-Behandlung beibehielten. Nur wenige setzten das Arzneimittel innerhalb der drei Jahre wieder ab [14]. Auch praktische Tipps hatte er im Gepäck: Anhand eines Fallbeispiels zeigte er, dass Cannabidiol den Metabolismus des begleitend eingesetzten Clobazams deutlich beeinflussen kann, was durch Messungen des Serumspiegels kontrolliert werden sollte. Auch der Cannabidiol-Spiegel kann durch andere Therapien oder die Ernährung beeinflusst werden, z. B. durch L-Thyroxin oder eine ketogene Diät [6, 15]. Bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat oder einer vorbestehenden Transaminasenerhöhung empfahl der Experte, die Leberwerte etwas häufiger zu kontrollieren als unter anderen ASM. Seien diese erhöht, riet er, die Werte über 14

Quelle: Symposium von Jazz Pharmaceuticals im Rahmen der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) 2024: „Anfallskontrolle, Neurokognition und Lebensqualität bei seltenen Epilepsien“, Stuttgart, 10. Oktober 2024. Presseaussendung von Jazz Pharmaceuticals vom 05.12.24.

Tage hinweg alle zwei bis drei Tage zu kontrollieren. Epidyolex® müsse nur abgesetzt werden, wenn die Leberwerte erhöht blieben und die Kriterien für eine Arzneimittel-induzierte Lebererkrankung (DILI) erfüllt seien. Dr. Polster empfahl, nach nicht ausreichender Behandlung eines LGS mit Valproat und Lamotrigin bzw. Valproat und Clobazam in zweiter Linie u.a. Epidyolex® in Betracht zu ziehen.

Prof. Strzelczyk ergänzte Empfehlungen mit Blick auf die Somnolenz und die Diarrhoe, die durch Epidyolex® ausgelöst werden können. Die Somnolenz werde oft durch eine zu hohe Dosis Clobazam verursacht. Das Medikament könne und müsse bei gleichzeitiger Gabe von Epidyolex® in der Dosis reduziert werden, so der Experte. Dadurch käme es meist nicht mehr zu einer Somnolenz als Nebenwirkung. Die Diarrhoe sei durch langsames Aufsitzen in den Griff zu bekommen.

Literatur:

1. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for lennox-gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs* 2021; 35: 61–83.
2. Bourgeois B et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* 2014; 55 (Suppl 4): 4–9.
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. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 5): 3–9.
5. Strzelczyk A et al. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 42.
6. Fachinformation Epidyolex®, aktueller Stand.
7. Privitera M, et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia* 2021; 62: 1130–40.
8. Saurer TB et al. Poster präsentiert auf der Jahrestagung der Amerikanischen Epilepsiegesellschaft, Chicago, 3.–7. Dezember 2021.
9. Strzelczyk A et al. Real-world experience of cannabidiol in conjunction with clobazam for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome – results from a retrospective multicenter study in Germany. 62. Jahrestagung der DGfE 2024, Offenburg, 15. Juni 2024, Poster-Präsentation: ep01.
10. 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.

11. Liu et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex retrospective study from China. *Brain* 2020; 143: 570–81.
12. Thiele EA et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285–92.
13. Wilson S et al. Caregiver-reported nonseizure outcomes with real-world use of cannabidiol (CBD) in tuberous sclerosis complex (TSC): interim results from the BECOME-TSC survey. Poster präsentiert auf dem AES 2023; P2.499.
14. Patel AD et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228–39.
15. Brstilo L et al. Real-world evidence of factors affecting cannabidiol exposure in children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathies. *Pharmaceutics* 2023; 15: 2120.

Weitere Information:

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 und zum Inserat auf Seite 2

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 V3.0

Aripiprazol 2-Monats-Depot ab 1.1.2025 in der Grünen Box

Ab 1. Jänner 2025 ist das 2-Monats-Depot Abilify Maintena® 960 mg für die Behandlung von Schizophrenie in der Grünen Box verfügbar. Damit steht Patienten^{*)} in Österreich nun eine Behandlungsoption zur Verfügung, die nur noch alle zwei Monate appliziert werden muss [1, 2] – ein entscheidender Schritt hin zu einer vereinfachten, effektiven und wirtschaftlichen Behandlung von Schizophrenie, die sowohl den Patienten als auch dem Gesundheitssystem zugutekommt.

Weniger ist mehr: Depots bringen viele Vorteile

„Psychotische Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wären heutzutage gut behandelbare Erkrankungen. Leider ist mangelnde Adhärenz ein großes Problem. Depotpräparate verschaffen uns hier einen Vorteil. Und ein länger wirksames Depot wie Abilify Maintena® 960 mg hilft, die Therapiekonstanz und damit die Langzeitprognose zu verbessern. Die Erstattung ab 1.1.2025 ist daher sehr zu begrüßen“, so **Prim. Dr. Georg Psota**, Chefarzt der Psychosozialen Dienste in Wien und Leiter des Psychosozialen Krisenstabs der Stadt Wien.

Die Behandlung mit Depotformulierungen bietet viele Vorteile gegenüber der oralen Therapie, dies zeigen zahlreiche Studien und Real-World-Daten. „Depotpräparate leisten einen wichtigen Beitrag zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Schizophrenie und senken das Risiko von Rückfällen und Hospitalisierungen. Weniger (Re-) Hospitalisierungen bedeuten nicht nur eine bessere Lebensqualität für die Betroffenen, sondern auch eine Verbesserung der Prognose, denn jeder Rückfall birgt das Risiko einer Verschlechterung der Erkrankung. Durch eine kontinuierliche Medikation, wie sie durch Depotpräparate gegeben ist, lassen sich diese Risiken signifikant verringern“, erläutert **Univ.-Prof. Dr. Alex Hofer**, Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie I der Medizinischen Universität Innsbruck.

Eine bessere Persistenz, kurz: eine stabile, gut kontrollierte Therapie, führe aber nicht nur zu einer Verbesserung der

Lebensqualität der Patienten, sondern reduziere außerdem die Belastungen für das Gesundheitssystem. „Weniger Rückfälle und Krankenhausaufenthalte bedeuten weniger Kosten für aufwendige stationäre Behandlungen und eine effektivere Nutzung der Gesundheitsressourcen“, so Prof. Hofer weiter.

Depots mit sehr langer Wirksamkeit weisen darüber hinaus noch zusätzliche Vorteile auf, wie einen verlängerten Zeitraum klinischer Stabilität, eine nochmals verlängerte Persistenz und nicht zuletzt auch mehr Zeit für das Arzt-Patienten-Gespräch für Themen abseits der Medikation [3].

Aripiprazol 2-Monats-Depot – weniger Eingriffe ins Leben

Mit Abilify Maintena® 960 mg (Aripiprazol 2-Monats-Depot) gibt es nun eine attraktive Behandlungsoption für alle Schizophrenie-Patienten, zu denen das Wirkprofil von Aripiprazol 400 mg gut passt. Die Verabreichung erfolgt nur mehr alle 56 Tage mittels Fertigspritze in den Glutealmuskel [1].

Die neue 2-Monats-Formulierung von Abilify Maintena® basiert auf der bekannten Wirkweise von Aripiprazol, das sich seit Jahren als wirksam und gut verträglich in der Schizophreniebehandlung etabliert hat. Für Patienten bedeutet dies: gleiche Wirksamkeit, gleicher Schutz vor Rückfällen, aber mit deutlich weniger Aufwand.

Chefarzt Dr. Psota: „Das einfache Dosierungsschema, das nur alle zwei Monate eine Injektion erfordert, ermöglicht einen größeren Komfort im Alltag der Betroffenen und eine reduzierte Belastung durch die Behandlung. Denn die geringe Verabreichungsfrequenz bedeutet weniger Eingriffe ins tägliche Leben und ermöglicht dem Patienten, seinen

Alltag freier und unbeschwerter zu gestalten – was sich positiv auf das Wohlbefinden vieler Patienten auswirkt.“

Größerer Komfort – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten sprechen für sich: Die Ergebnisse der Zulassungsstudie belegen, dass Abilify Maintena® 960 mg während des gesamten 2-monatigen Dosierungsintervalls stabile therapeutische Plasmaspiegel aufrechterhält, die vergleichbar mit dem monatlichen 400-mg-Depot sind. Dadurch werden sowohl Positiv- als auch Negativsymptome weiterhin effektiv kontrolliert [4].

Auch Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile sind mit dem 1-Monats-Depot vergleichbar. Das 2-Monats-Depot wurde im Allgemeinen gut vertragen, die Gesamthäufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen war unter Abilify Maintena® 960 mg und Abilify Maintena® 400 mg jeweils ähnlich^{**) [4].}

Mehr Zeit für Gespräche und weitere therapeutische Interventionen

Ein verlängertes Injektionsintervall bei lang wirksamen Antipsychotika wird mit einer Verbesserung der interpersonellen Kommunikation, des Aktivierungsniveaus und einem herabgesetzten Behandlungsbedarf der Patienten in Verbindung gebracht [5].

Natürlich sei es auch Aufgabe des Behandlungsteams, darauf zu achten, dass die Zahl der Visiten nicht zurückgeht. Aber gelingt dies, so entkoppeln sich Therapie und Injektionstermine. „Wodurch sich neue Freiheiten für Arzt und Patient ergeben, neue Themen zu bearbeiten und nicht-pharmakologischen Therapien mehr Raum zu geben“, so Dr. Psota.

^{*)} 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.

^{*)} Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine durchgehend gendergerechte Schreibweise verzichtet. Alle Bezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

Resümee: weniger Therapieaufwand bei Wirksamkeit und Verträglichkeit

Mit der Erstattung von Abilify Maintena® 960 mg ab 1. Januar 2025 gibt es nun eine weitere Therapieoption, die für die Betroffenen weniger Aufwand und mehr Freiheit im Alltag bedeutet.

Über Abilify Maintena® 960 mg

Konstant therapeutische Plasmaspiegel über 2 Monate

Studiendaten konnten bereits für Abilify Maintena® 400 mg zeigen: Unter der Therapie mit dem Aripiprazol 1-Monats-Depot kommt es zu einer signifikanten Reduktion der psychiatrischen Symptome [6, 7], zu weniger Klinikaufenthalten [8, 9] und weniger Rückfällen im Vergleich zu einer oralen Aripiprazol-Therapie [10]. Real-World-Daten zeigen außerdem, dass Schizophrenie-Patienten unter dem Aripiprazol 1-Monats-Depot von einer signifikanten Erhöhung der Funktionalität [11] und einer Verbesserung der Lebensqualität [12] profitieren.

Vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie das 1-Monats-Depot

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 [4].

Darreichungsform und Dosierung von Abilify Maintena® 960 mg

Abilify Maintena® 960 mg wird als Injektion alle 56 Tage in den Glutealmuskel

verabreicht. 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-Monats-Depot in der Dosierung von 720 mg [1].

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.

Informationen zu einem alternativen Einstellungsregime mit zwei Injektionen finden sich in der Fachinformation [1].

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. Baune BT. Aripiprazol-Depot mit zweimonatiger Wirkdauer. Psychopharmakotherapie 2024; 31: 87–95.
4. 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.

5. Pungor K et al. The Patient, Investigator, Nurse, Carer Questionnaire (PINC-Q): a cross-sectional, retrospective, non-interventional study exploring the impact of less frequent medication administration with paliperidone palmitate 3-monthly as maintenance treatment for schizophrenia. BMC Psychiatry 2021; 21: 300.

6. 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.

7. Schöttle D et al. Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly REACT study: Pooled analysis of two noninterventional studies. Eur Psychiatry 2022; 65: e42.

8. 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.

9. 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.

10. Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014; 205: 135–44.

11. 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.

12. 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.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH

Spaces Square One

A-1190 Wien

Leopold-Ungar-Platz 2

E-mail: austria@lundbeck.com

www.lundbeck.at

Fachkurzinformation zu obigem Text

Abilify Maintena® 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Abilify Maintena® 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum, ATC-Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 720 mg Aripiprazol pro 2,4 ml (300 mg/ml). Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 960 mg Aripiprazol pro 3,2 ml (300 mg/ml). Sonstige Bestandteile: Carmellose-Natrium, Macrogol 400, Povidon K17 (E1201), Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524), 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 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 Juni 2024

61. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT FÜR
NEUROCHIRURGIE



**Künstliche
Intelligenz und
virtuelle Realität –
die Zukunft der Neurochirurgie?**

02.10.–04.10.2025

InterContinental Wien | **Wien**



Anmeldung und weitere Infos:
conventiongroup.at

DER START ENTSCHEIDET. OCREVUS®

10
JAHRES
DATEN



HOCHWIRKSAM VON ANFANG AN^{1,2}

Überlegene Reduktion
des Risikos einer Progression
bei frühzeitigem Einsatz^{1,3}



SICHER & ERFAHREN: SEIT MEHR ALS 10 JAHREN^{4,5}

Kontrolle und Sicherheit:
Günstiges Sicherheits- und
Verträglichkeitsprofil^{4,5}



THERAPIEFREIHEIT ZWISCHEN DEN BEHANDLUNGEN*

Nur 2x pro Jahr: 6 Monate
Unabhängigkeit nach
Initialdosis^{#,1}

*Therapiefreiheit bezieht sich auf OCREVUS®

[#]Die Anfangsdosis von 600 mg wird auf zwei separate i.v. Infusionen verteilt verabreicht, d.h. in Form von zwei Infusionen zu jeweils 300 mg im Abstand von zwei Wochen.

Referenzen: **1.** Aktueller Stand: OCREVUS® (Ocrelizumab) Fachinformation. **2.** Filippi M et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. J Neurol. 2022 Oct;269(10):5382-5394. **3.** Kappos L et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2020;77(9):1132-1140. **4.** Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented atECTRIMS-ACRIMS October 2023. Abstract and Poster P304. **5.** Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology 2021;97:e1546-e1559.

Fachkurzinformation siehe Seite 23



Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3, 1211 Wien
www.roche.at



Ausführliche Informationen zu OCREVUS®
(Ocrelizumab) entnehmen Sie bitte der
Fachinformation unter www.roche.at

OCREVUS®
ocrelizumab

