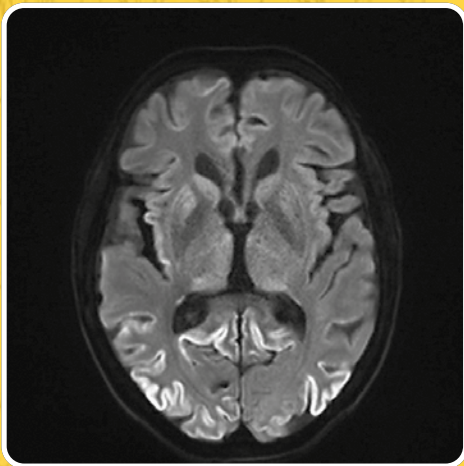


Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



Trends & Perspektiven in der Neuro- chirurgie: Die hybride Zukunft

A. Gruber

NEUROLOGIE

Migräne

Ch. Wöber



Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine mensch- liche Prionenerkrankung

S. Klotz, E. Gelpi

NEUROCHIRURGIE

Akute mikrochirurgische Resektion beim therapierefraktären Status epilepticus

M. Aichholzer, G. Putteringer, H. Stefanits,
A. Gruber

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Kongressberichte

Für Sie gelesen

Experten-Interview

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS



QUTENZA® – DAS SCHMERZPFLASTER BEI PERIPHEREN NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN¹

- Schneller Wirkeintritt^{1,2}
- Lang anhaltende Schmerzlinderung³
- Gute Verträglichkeit^{1,2}



Qutenza®
Capsaicin 179 mg Pflaster

1. Qutenza® Fachinformation, Stand März 2019. | 2. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016; 20(2):316–28. | 3. Mou J. et al., Clin J Pain. 2014; 30:286–94.

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: **Wirkstoff:** 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. **Sonstige Bestandteile – Pflaster:** Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); **Trägerschicht:** Poly(ethylenerephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyesterfilm, Fluoropolymer beschichtet; **sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung – Reinigungsgel:** Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) **sonstige Bestandteile – Reinigungsgel:** Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04 **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. Stand der Information: März 2019.

- 3 Die hybride Zukunft**
A. Gruber

Neurologie

- 6 Migräne**
Ch. Wöber
- 14 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine menschliche Prionenerkrankung**
S. Klotz, E. Gelpi



Neurochirurgie

- 24 Akute mikrochirurgische Resektion beim therapierefraktären Status epilepticus**
M. Aichholzer, G. Puttinger, H. Stefanits, A. Gruber

Rubriken

- 30 News-Screen Psychiatrie**
32 News-Screen Neurologie

Kongressbericht

- 36 Zur Sozialästhetik der Künstlichen Intelligenz**
O. Scheibenbogen, M. Musalek

- 38 Für Sie gelesen**

Kongressbericht

- 42 Drei-Länder-Forum Amyloidose**
R. Edel

Experten-Interview

- 45 hATTR-Amyloidose im klinischen Alltag**
R. Edel

- 47 Pharma-News**

- 44 Impressum**

Titelbild: Typische MRT-Veränderungen bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Diffusionsstörungen im Bereich der Stammganglien und verschiedener kortikaler Regionen. Aus S. Klotz, E. Gelpi, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine menschliche Prionenerkrankung. S. 18, Abb. 2.

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

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:
A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:
M. Aigner, Tulln
Th. Berger, Wien
H. Binder, Wien
Th. Brücke, Wien
M. Feichtinger, Graz
E. Fertl, Wien
C. Geretsegger, Salzburg
W. Grisold, Wien

M. Kalousek, Wien
H. P. Kapfhammer, Graz
A. Kastner, Linz
R. Katzenschlager, Wien
E. Knosp, Wien
W. Kristoferitsch, Wien
W. Lang, Wien
M. Mühlbauer, Wien
M. Musalek, Wien

L. Pezawas, Wien
C. Rados, Villach
F. Riederer, Wien
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

SICHER IM AUFWIND



BEI DEPRESSIONEN: MILNACIPRAN

Einzigartiges Wirkverhältnis von Serotonin und Noradrenalin von **50 zu 50 Prozent**.¹

SEROTONIN

NORADRENALIN

- **Serotonin** hebt die Stimmung
- **Noradrenalin** hebt die Energie



WEIL ES WIRKT.



**FREI
VON**

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**

 **GERMANIA
PHARMAZEUTIKA**

1150 Wien, Schuselkagasse 8
+43 (0)1 982 33 99
office@germania.at
www.germania.at | www.ixel.at

1) S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33
2) C. Puozzo et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988.
3) A. Pericliou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433

Trends & Perspektiven in der Neurochirurgie

Die hybride Zukunft

A. Gruber



Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber

Die Bezeichnung „Hybrid“ hat sich zu einem Modewort entwickelt, welches in vielen Bereichen des Lebens und der Wissenschaft seine Verwendung gefunden hat. Am bekanntesten sind derzeit wohl die hybriden Antriebstechniken im Automobilbau, ebenso gibt es in der Wirtschaft hybride Geschäftsmodelle und hybrides Kapital, in der Botanik und Zoologie hybride Lebewesen (d.h. Pflanzen und Tiere, die durch Kreuzung von Eltern verschiedener Zuchtlinien oder Rassen hervorgegangen sind); in der Molekularbiologie bezeichnet man als Hybrid einen Vorgang, bei dem sich an einem Einzelstrang einer Desoxyribonukleinsäure oder Ribonukleinsäure ein komplementärer Einzelstrang als Hybridisierung anlagert.

Im Bereich der zerebrovaskulären Neurochirurgie findet die Bezeichnung Hybrid in mehrfacher Bedeutung Verwendung. Unter Hybrid-OP wird ein Operationssaal verstanden, der mit bildgebenden Anlagen (im konkreten Fall Angiographieeinrichtungen) ausgestattet ist, wodurch intraoperativ diagnostische und interventionelle Eingriffe möglich werden. Unter dem Begriff Hybrideingriff wird die Durchführung eines kombiniert mikrochirurgisch-interventionellen Eingriffes verstanden (beispielsweise die zerebrale Bypassoperation mit anschließendem endovaskulären Gefäßverschluss). Letztlich hat sich insbesondere in den Vereinigten Staaten der Begriff Hybrid als Bezeichnung für einen dual ausgebildeten Neurochirurgen etabliert, welcher in gleicher Weise mikrochirurgisch wie interventionell tätig sein kann.

Die technologischen Vorteile heutiger Hybrid-OP-Lösungen sind offensichtlich [1, 2]. Andererseits ist ebenso klar, dass diese Lösungen – in vergleichsweise einfacherem Aufbau – bereits seit mehr als 30 Jahren verfügbar sind, die Medizintechnikbranche aber heute die Bezeichnung „Hybrid“ geschickt für sich zu nutzen weiß und ein sehr erfolgreiches Branding betrieben hat: Wir alle brauchen einen Hybrid-OP. Am besten unseren eigenen.

Die Durchführung hybrider Eingriffe ist nicht notwendigerweise an das Vorhandensein eines Hybrid-OPS gebunden. Patienten können in vielen Fällen auch aus dem Operationssaal in den neurointerventionellen Bereich gebracht und der Eingriff dort fortgesetzt werden.

Das Wesentliche am Konzept hybrider Eingriffe ist die individualisierte Kombination mikrochirurgischer und endovaskulärer Techniken und Lösungsmöglichkeiten, um komplexe zerebrovaskuläre Pathologien mit geringstmöglichem Eingriffsrisiko zu behandeln [3, 4]. Um solche Konzepte zu

erarbeiten, braucht es Fachwissen und Erfahrung, nicht notwendigerweise den neuesten Hybrid-OP.

Das „role model“ des Hybridchirurgen ist umstritten. Der Siegeszug dieses Konzeptes in den Vereinigten Staaten beruht überwiegend auf finanziellen Überlegungen der Krankenhausbetreiber. Ein teurer, hochspezialisierter Behandler ist billiger als deren zwei. Ein Neurochirurg lernt rascher, Aneurysmen zu embolisieren als ein Radiologe lernen wird, diese zu klippen. Daher werden die Funktionen zusammengelegt. Ähnliche Lösungen finden sich in weiten Teilen Asiens [5]. Das Argument, dass eine Person nicht beide Techniken auf demselben hohen Niveau beherrschen kann wie jemand, der sich auf eines der beiden Verfahren alleine spezialisiert hat, ist einleuchtend. Konsequenterweise wird weiter vorgebracht, dass unter Hybridchirurgen vor allem jene zu finden seien, welche die vergleichsweise einfachsten Pathologien abwechselnd operativ und interventionell behandeln und mit den komplexen und chirurgisch bzw. interventionell schwierigen Pathologien nicht in Berührung kommen (wollen). Meiner Auffassung nach wäre eine solche Interpretation der eigenen Tätigkeit eine Themenverfälschung. Eine hybride Ausbildung ist nur dann sinnvoll, wenn mit dieser Erfahrung Hybrideingriffe konzipiert und durchgeführt werden, d.h. der hybride Aspekt liegt dabei nicht nur im Handwerklichen, sondern insbesondere im Gestalterischen – durch Kenntnis beider Welten werden in der Konzeption hybrider Eingriffe die sinnvollen Möglichkeiten und Grenzen der einzelnen Therapieformen besser verstanden, die Gefahren der Eingriffe leichter erkannt und alternative Therapien früher empfohlen.

Diese Interpretation der hybriden Chirurgie entspricht der in der Technik gebräuchlichen Definition des Begriffes Hybrid im Sinne eines Systems, in welchem Technologien miteinander kombiniert werden, wobei die Besonderheit darin liegt, dass die zusammengebrachten Elemente für sich alleine genommen schon Lösungen darstellen, durch das Zusammenbringen aber neue erwünschte Eigenschaften entstehen. Diese Interpretation des Begriffes

Literatur:

3. Xin C, Li Z, Zhang J, Xiong Z, et al. Combined surgical and endovascular treatment of a complex posterior communicating artery aneurysm at one-stage in a hybrid operating room. *World Neurosurg* 2018; 116: 383–6.
4. Xu F, Huang L, Xu B, et al. Endovascular retrograde suction decompression-assisted clipping of large paraclinoid aneurysm in hybrid operating room: 2-dimensional operative video. *World Neurosurg* 2018; 114: 178.
5. Tsuei YS, Liao CH, Lee CH, et al. Intraprocedural arterial perforation during neuroendovascular therapy: Preliminary result of a dual-trained endovascular neurosurgeon in the neurosurgical hybrid operating room. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 31–6.

E-Mail: andreas.gruber_1@kepleruniklinikum.at

A 4x3 grid of 12 photographs showcasing the natural beauty and landmarks of Lake Baikal. The images include: a lake with a rocky mountain in the background; a weeping birch tree in a grassy field; a rocky shoreline with a log; a close-up of yellow flowers; pink blossoms; a lake with mountains and a small boat; a cloudy sky; a bright sun through trees; a winding path in a green field; white blossoms; a lake with mountains and a small island; and a large, ornate building with a dome.

Toscana Congress, Gmunden, OÖ



Österreichische Gesellschaft für
Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik



KEINE ZEIT FÜR MIGRÄNE!

Wenn jede Minute zählt!

Zomig[®] Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Schnelle Wirkung^{1,2}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



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

Referenzen: 1) Zomig[®] Nasenspray Fachinformation, Stand: September 2018. 2) Gawel M et al. Headache 2005; 6:405–411. 3) Dodick D et al. CNS Drugs 2005;19(2):125–136.

Fachkurzinformation: Zomig 5 mg Nasenspray Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. **Sonstige Bestandteile:** Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotamin-derivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Verschreibungspflicht, apothekenpflichtig. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. (0918)

Kurzfassung: Migräne ist eine häufige, belastende, unterdiagnostizierte, untertherapierte, chronisch rezidivierende Krankheit, die die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen kann. Pathophysiologische Grundlagen umfassen eine genetische Disposition, Funktionsänderungen im zentralen Nervensystem und die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems, die eine neurogene Entzündung zur Folge hat. Diagnostisch werden die Migräne ohne und mit Aura sowie die chronische und wahrscheinliche Migräne unterschieden.

Zur Behandlung der akuten Attacke, stehen Nichtopioid-Analgetika, Triptane und Antiemetika zur Verfügung. In der vorbeugenden Behandlung spannt sich der Bogen von Lebensstilmodifikation, Entspannungstechniken,

Akupunktur und Verhaltenstherapie über pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel zu den etablierten medikamentösen Prophylaktika und monoklonalen Antikörpern.

Schlüsselwörter: Migräne, Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik, Akuttherapie, Prophylaxe

Abstract: Migraine is a common, burdensome, under-diagnosed and under-treated, chronic relapsing disease significantly compromising the quality of life of those affected. Pathophysiology includes a genetic disposition, functional changes in the central nervous system and activation of the trigemino-vascular

system resulting in neurogenic inflammation. The most common forms are migraine without aura, migraine with aura, chronic migraine and probable migraine.

Acute attacks are treated with non-opioid analgesics, triptans and antiemetics. Preventative treatment comprise lifestyle modification, relaxation techniques, acupuncture, and behavioral therapy, herbal medicines and nutritional supplements, as well as conventional prophylactic drugs and monoclonal antibodies. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2020; 21 (1): 6–12.**

Keywords: migraine pathophysiology, clinical characteristics, diagnosis, treatment of acute attacks, prophylaxis

■ Einleitung

Migräne ist weltweit hinter Zahnkaries und Spannungskopfschmerz die dritthäufigste Erkrankung. Im jüngsten Bericht der WHO zur globalen Belastung durch Krankheiten (Global Burden of Disease Study) liegt Migräne unter mehr als 300 Krankheiten an zweiter Stelle und bei den Unter-50-Jährigen sogar an erster Stelle [1]. Neben der individuellen Belastung hat Migräne erhebliche volkswirtschaftliche Auswirkungen, die für Europa mit jährlich 50 Milliarden Euro berechnet wurden. Eine gezielte Erstellung der Diagnose und wirksame therapeutische Maßnahmen entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten sind daher unabdingbar.

Genetik

Migräne tritt oft familiär gehäuft auf. Ein ursächlicher oder jedenfalls begünstigender genetischer Faktor ist daher anzunehmen. Für die seltene familiäre hemiplegische Migräne sind bereits mehrere Gene bekannt. Den häufigen Migräneformen, der Migräne ohne Aura und der Migräne mit Aura, liegen komplexere genetische Mechanismen zugrunde, die noch nicht entschlüsselt sind [2].

Entstehungsmechanismen

Eine Migräneattacke wird über Funktionsänderungen im zentralen Nervensystem ausgelöst, die im Hirnstamm und im Hypothalamus nachgewiesen wurden. Der Migräneaura liegen Funktionsänderungen in der Hirnrinde zugrunde. Weiters ist gesichert, dass sich über Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems eine neurogene Entzündung im Bereich der Dura-gefäße entwickelt. Die früher als zentral erachtete Vasodilatation dürfte hingegen keine wesentliche Rolle spielen.

Migräne zeichnet sich auch durch eine geänderte Reizverarbeitung aus, die sich als Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und Gerüchen äußert und nicht nur den Migränekopfschmerz begleitet, sondern auch als Vorbote einer Attacke und in der Abklingphase vorhanden sein kann. Zudem werden Sinnesreize oft auch zwischen den Attacken als unangenehm empfunden oder als Auslöser einer Attacke beschrieben.

Auf Ebene der Botenstoffe kommen dem Serotonin (5HT-1B/-1D- und 5HT-1F-Rezeptoren) sowie dem „calcitonin-gene-related peptide“ (CGRP) die größte Bedeutung zu. Die Entwicklung der Triptane als 5HT-1B/1D-Agonisten war ein Quantensprung in der Akuttherapie der Migräne. Mit den Ditane (5-HT-1F-Agonisten) ist eine neue Substanzklasse in Entwicklung, die im Gegensatz zu den Triptanen keine vaso-konstriktive Wirkung hat. Mit den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP steht erstmals eine spezifisch für Migräne entwickelte medikamentöse Prophylaxe zur Verfügung [3].

Prävalenz

Migräne betrifft 10–15 % der Erwachsenen und 3–10 % der Kinder, kommt bei Frauen 2,5- bis 3-mal häufiger vor als bei Männern und zeigt ihren Erkrankungsgipfel zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr. Der Stellenwert der Migräne unter den neurologischen Erkrankungen wird offensichtlich, wenn man diese Zahlen mit der Prävalenz anderer wichtiger neurologischer Erkrankung vergleicht. Epilepsie betrifft weniger als 1 % der Bevölkerung, M. Parkinson und Multiple Sklerose 0,5 % bzw. 0,1 %. Lediglich die Prävalenz von Demenzerkrankungen bei über 65jährigen erreicht mit < 10 % die Größenordnung der Migräne [3].

■ Klinisches Bild

Modulierende Faktoren und Triggerfaktoren

Prinzipiell kann sich bei jedem Menschen eine Migräneattacke manifestieren. Das rezidivierende Auftreten von Attacken wird mit genetischer Disposition, modulierenden Faktoren und Triggerfaktoren in Zusammenhang gebracht. Modulierende Faktoren können endogen und exogen wirken. Unter

Eingelangt am: 07.10.2019, angenommen nach Revision: 17.12.2019, Pre-Publishing Online am 07.02.2020

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, MUW Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber, Leiter des Spezialbereiches Kopfschmerz, Univ.-Klinik für Neurologie Wien, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: christian.woeber@meduniwien.ac.at

den endogenen Faktoren kommt den weiblichen Geschlechtshormonen die größte Bedeutung zu (Tabelle 1). In den zwei Tagen vor der Menstruation sowie während der Menstruation ist das Migränerisiko beträchtlich erhöht. Als Ursache wird der physiologische Abfall des Östrogenspiegels vor Einsetzen der Menstruation angenommen.

Unter den exogenen Faktoren werden besonders häufig meteorologische Einflüsse genannt, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass in kontrollierten Studien die Auswirkungen des Wetters auf die Migräne gering sind, große individuelle Unterschiede zeigen und nicht nur ungünstig, sondern auch günstig sein können.

Triggerfaktoren – im engeren Sinne – führen definitionsgemäß durch Exposition oder „Entzug“ in engem zeitlichen Zusammenhang zu einer Attacke. Die Liste potentieller, in der Literatur erwähnter Migränetrigger ist unüberschaubar groß und erlaubt den Patienten kein adäquates Handeln. Lebensstilfragen wie einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr, regelmäßigen Mahlzeiten, Schlaf sowie Stress kommt auch aufgrund ihrer Beeinflussbarkeit maßgebliche Bedeutung zu. Unter den Nahrungs- und Genussmitteln sind Alkoholkonsum und Koffeinentzug als Kopfschmerztrigger am besten belegt. Andere Unverträglichkeiten sollten im Zweifelsfall kritisch überprüft werden.

Kein Triggerfaktor löst bei allen Migränepatienten obligatorisch eine Attacke aus. Auch beim individuellen Patienten kann der Einfluss eines bestimmten Triggerfaktors erheblich variieren. Die verlässlichste Methode, Triggerfaktoren zu erfassen, ist die individuelle statistische Analyse prospektiver, in ein elektronisches Tagebuch eingetragener Daten [3–5].

Tabelle 1: Zusammenhänge zwischen Migräne und weiblichen Geschlechtshormonen (nach: Wöber Ch. Lernunterlage. Pflichtseminar: Migräne. Medizinische Universität Wien, 2019)

1. Höhere Migräneprävalenz bei Frauen
2. Erstmanifestation der Migräneattacke um die Zeit der Menarche
3. Zusammenhang zwischen Menstruation und Migräne (menstruelle Migräne)
4. Variabler Einfluss oraler Kontrazeptiva
5. Meist günstiger Einfluss einer Schwangerschaft
6. Rückgang der Migränehäufigkeit nach der Menopause

Tabelle 2: Migräne ohne Aura (nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211)

- A ≥ 5 Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen
- B Kopfschmerzdauer: 4–72 h (bei Kindern 2–72 h)
- C ≥ 2 der folgenden Kriterien
 1. Schmerzlokalisierung einseitig
 2. Schmerzqualität pochend/pulsierend
 3. Schmerzintensität mäßig bis stark
 4. Leichte oder mäßige körperliche Aktivität verstärkt die Schmerzen oder wird vermieden
- D ≥ 1 der folgenden Kriterien
 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photo- und Phonophobie
- E Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser erklärbar

Attackenfrequenz

Die Frequenz der Migräne-Attacken ist sehr variabel. Bei manchen Patienten ereignen sich nur wenige Anfälle pro Jahr, bei anderen mehrere Anfälle pro Monat. Treten Kopfschmerzen über mindestens drei Monate hinweg an mehr als 14 Tagen pro Monat auf und sind die Kopfschmerzen an mindestens acht Tagen migräneartig, liegt definitionsgemäß eine chronische Migräne vor, die häufig mit einem übermäßigen Gebrauch von Analgetika oder Triptanen assoziiert ist [3].

Vorbotensymptome

Bei bis zu 60 % der Patienten treten in den Stunden oder Tagen vor einer Migräne-Attacke Vorboten auf, die den bald einsetzenden Migräne-Anfall ankündigen. Meistens handelt es sich dabei um psychovegetative Funktionsstörungen wie innere Unruhe, Getriebenheit, erhöhte Reizbarkeit, Müdigkeit, Gähnen, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Verspannung der Nackenmuskulatur oder Heißhunger [3].

Migräne ohne Aura

Die Migräne ohne Aura (Tabelle 2) ist die bei weitem häufigste Manifestationsform einer Migräne. Meistens (aber keineswegs immer) werden einseitige oder einseitig betonte Schmerzen wahrgenommen. Das Schmerzmaximum liegt oft frontotemporal und orbital, es können aber auch okzipito-nuchale Schmerzen vorkommen. Die Schmerzintensität ist mittelstark bis stark. Besonders hervorzuheben ist der pochende, klopfende bzw. pulsierende Charakter wie auch die Zunahme der Schmerzen im Zusammenhang mit körperlichen Routineaktivitäten.

Begleitet werden die Kopfschmerzen stets von weiteren Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Gerüchen sowie fakultativ auch zahlreichen anderen Beschwerden, wie Ruhebedürfnis, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Flüssigkeits-Retention, Polyurie, Obstipation, Frösteln, Schwitzen, Augenrötung, Augentränen oder eine verstopfte Nase, die in unterschiedlicher Ausprägung vorkommen können. Als Ausdruck einer zentralen Sensibilisierung kann sich während einer Migräne-Attacke eine Allodynie entwickeln, sodass eine Berührung im Kopfbereich oder das Kämmen der Haare als schmerzhaft empfunden wird. Die Dauer der Kopfschmerzen variiert zwischen einigen Stunden und drei Tagen.

Tabelle 3: Migräne mit typischer Aura (nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211)

- A ≥ 2 Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen
- B ≥ 1 der folgenden, vollständig reversiblen Symptome:
 1. visuell, 2. sensibel, 3. dysphasisch
- C ≥ 3 der folgenden Punkte sind erfüllt:
 - ≥ 1 Symptom entwickelt sich über > 5 min
 - ≥ 2 Symptome treten aufeinanderfolgend auf
 - jedes Symptom hält > 5 min und < 60 min an
 - ≥ 1 Symptom ist einseitig
 - ≥ 1 Symptom ist positiv
- Die Aura ist begleitet / innerhalb von 60 min. gefolgt von Kopfschmerzen
- D Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet

Bei einem Teil der Patienten ist die Migräne-Attacke mit dem Abklingen der Kopfschmerzen allerdings noch nicht beendet, da in einer meistens stundenlang anhaltenden Abklingphase noch Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder der Wunsch nach Rückzug bestehen [3].

Migräne mit Aura

Etwa 15–20% aller Patienten mit Migräne leiden an einer Migräne mit Aura (Tabelle 3), die dadurch gekennzeichnet ist, dass es – in zeitlichem Zusammenhang mit Kopfschmerzen – zu passageren fokalen zerebralen Funktionsstörungen kommt, deren Ursache im Kortex des Großhirns oder im Hirnstamm gelegen ist.

Meistens entwickelt sich die neurologische Herdsymptomatik allmählich über einen Zeitraum von 5 bis 20 Minuten. Innerhalb von höchstens 60 Minuten kommt es zu einer spontanen Remission. Falls es zur Manifestation mehrerer Herdsymptome kommt, treten diese üblicherweise nicht gleichzeitig, sondern zeitlich versetzt hintereinander, ev. aber auch überlappend, auf (siehe Tab. 3).

Am häufigsten sind homonyme visuelle Aurasymptome. Zweithäufigstes Aura-Symptom sind einseitige Sensibilitätsstörungen, die oft den Arm und/oder Anteile des Gesichts (Lippen, Zunge, Gaumen, Wange) betreffen, der Rumpf und

das Bein bleiben meistens frei. Falls die dominante Hemisphäre betroffen ist, kann es zu einer (expressiven) Sprachstörung kommen.

Die Kopfschmerzen setzen während oder innerhalb von 60 Minuten nach Remission der Aurasymptome ein und können migräneartig oder nicht migräneartig sein. Zudem kann eine Migräneaura isoliert, ohne nachfolgende Kopfschmerzen auftreten, meist bei Patienten, die auch eine typische Migräne mit Aura haben [3].

Chronische Migräne

Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 4 dargestellt

■ Diagnose und Differentialdiagnose

Migräne wird auf Basis der Anamnese und der klinisch-neurologischen Untersuchung diagnostiziert und bedarf keiner „routinemäßigen“ Zusatzdiagnostik. Zum Ausschluss einer zugrunde liegenden Erkrankung kann bei manchen Patienten eine kraniale CT- oder MRT-Untersuchung erforderlich sein. Es ist jedoch auch zu bedenken, dass eine Reihe von Ursachen migräneähnlicher Kopfschmerzen einer Routine-CT- oder Routine-MRT-Untersuchung entgehen können, wie zum Beispiel ein halbseitiger Kopfschmerz im Rahmen einer Dissektion der Arteria carotis interna oder der Arteria vertebrales, Kopfschmerzen begleitet von Sehstörungen bei der idiopathischen intrakraniellen Drucksteigerung („Pseudotumor cerebri“) oder bei einer Arteriitis temporalis und Kopfschmerzen als Folge einer Sinusvenenthrombose. Bei typischer Migräne ist eine weiterführende apparative Diagnostik üblicherweise nicht erforderlich.

Die im Alltag wichtigste Differentialdiagnose der Migräne ist der Kopfschmerz vom Spannungstyp (Tabelle 5). Gerade, wenn Patienten prominente Nackenschmerzen oder eine Verspannung der Nackenmuskulatur beschreiben, wenn beidseitige Kopfschmerzen bestehen oder Übelkeit und Erbrechen verneint werden, besteht die Gefahr, dass die Fehldiagnose eines Spannungskopfschmerzes gestellt wird, obwohl eine Migräne vorliegt. Auch bei wiederkehrenden Kopfschmerzen, die wie ein Spannungskopfschmerz imponieren, aber auf Nichtopioid-Analgetika nicht ausreichend ansprechen, sollte u.a. an eine Migräne gedacht werden. Die Differentialdiagnose zwischen Migräne und Spannungskopfschmerz kann auch dadurch erschwert werden, dass Kopfschmerzen entlang eines Kontinuums auftreten, an dessen einem Ende nicht beeinträchtigende Schmerzen ohne jegliche Begleitscheinungen und an dessen anderem Ende schwerste Migräneattacken mit ausgeprägten Begleitsymptomen stehen. Diese Unschärfe einer klaren Trennung von Migräne und Spannungskopfschmerz spiegelt sich auch in der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft wieder, die neben den definitiven Diagnosen „Migräne ohne Aura“ und „Migräne mit Aura“ auch die Diagnose „wahrscheinliche Migräne“ umfasst, bei der eines der diagnostischen Kriterien nicht erfüllt ist. *Vice versa* gibt es neben dem definitiven auch einen wahrscheinlichen Spannungskopfschmerz. Zur besseren Zuordnung leistet ein diagnostisches Kopfschmerztagebuch unschätzbare Dienste. Die Fehldiagnose Spannungskopfschmerz hat für die Patientinnen und Patienten mit migräneartigen Kopfschmerzen die Konsequenz, dass potentiell wirksame migränespezifische Therapien unterbleiben.

Tabelle 4: Chronische Migräne (nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211)

A	KS an ≥ 15 Tagen pro Monat für > 3 Monate, Kriterien B und C sind erfüllt
B	≥ 5 Attacken, die die Kriterien von Migräne ohne Aura oder Migräne mit Aura erfüllen
C	An ≥ 8 Tagen pro Monat für > 3 Monate ≥ 1 der folgenden Punkte: 1. Kriterien B–D der Migräne ohne Aura 2. Kriterien B und C der Migräne mit Aura 3. KS erfolgreich mit Triptan oder Ergotamin behandelt
D	Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet

Tabelle 5: Kopfschmerz vom Spannungstyp (nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211)

A	≥ 10 KS-Episoden, die die Kriterien B–D erfüllen
B	Dauer: 30 Minuten bis 7 Tage beim episodischen Spannungskopfschmerz; Stunden, Tage oder anhaltend beim chronischen Spannungskopfschmerz
C	≥ 2 der folgenden Kriterien: 1. Schmerzqualität drückend-ziehend 2. Schmerzintensität leicht – mäßig 3. Lokalisation: beidseitig 4. Keine Verstärkung durch körperliche Aktivität
D	Beide der folgenden Kriterien: 1. Kein Erbrechen, keine (mittel-) schwere Übelkeit 2. Photo- oder Phonophobie beim episodischen Spannungskopfschmerz 3. Photo- oder Phonophobie oder leichte Übelkeit beim chronischen Spannungskopfschmerz
E	Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser erklärbar

Eine weitere wesentliche Differentialdiagnose der Migräne stellt der Kopfschmerz durch übermäßigen Medikamentengebrauch dar, der sich bei der Mehrzahl der Patienten auf Basis einer Migräne entwickelt (Tabelle 6).

■ Therapie

In der Migränebehandlung unterscheidet man grundsätzlich zwischen der Therapie der akuten Attacke und der Prophylaxe, wobei jeweils medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung stehen.

Unabdingbar ist es, die Patienten über ihre Erkrankung und deren Therapie aufzuklären und ausführlich zu beraten. Dazu gehören auch das frühzeitige Erkennen einer drohenden Attacke und das Herausfinden von Vorboten und Auslösern. Die Therapie muss individuell erfolgen und den spezifischen Bedürfnissen des Patienten gerecht werden. Nicht zuletzt sind Komorbiditäten zu erfassen, um Synergieeffekte zu nützen und Kontraindikationen entsprechend zu beachten. Regelmäßige Kontrollen und das Führen eines Kopfschmerz-Tagebuches sind unerlässlich [3].

Akuttherapie

Unterstützende nicht-medikamentöse Maßnahmen sind Reizabschirmung (z. B. Rückzug in ein ruhiges, dunkles Zimmer), Schlaf (sofern möglich), die Applikation eines Kryogelkisses oder das Aufbringen von kalten Umschlägen auf Stirn und/oder Nacken; im Einzelfall hilft ev. auch eine Tasse Kaffee oder Tee.

Behandlungsziel der medikamentösen Therapie ist eine Rückkehr zur üblichen Aktivität innerhalb von zwei Stunden. Ärztliche Empfehlungen zur Akuttherapie erfordern eine genaue Analyse der bisherigen Erfahrungen des Patienten. Die Therapie sollte zum optimalen Zeitpunkt erfolgen, üblicherweise sobald der Patient erkennt, dass sich eine Migräne-Attacke entwickelt. Die Dosis muss ausreichend hoch sein, die Verabreichungsform den individuellen Bedürfnissen entsprechen. Orale Medikation wird bevorzugt bei Attacken, die sich langsam entwickeln. Bei Attacken, im Rahmen derer sich rasch heftige Kopfschmerzen entwickeln oder die Patienten aus dem Nachtschlaf geweckt werden, kann z. B. die Verwendung eines Nasensprays zweckmäßiger sein.

Leicht- bis mittelgradige Kopfschmerz-Attacken werden primär mit Nichtopioid-Analgetika behandelt. Medikamente der ersten Wahl sind Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Diclofenac. Als Mittel der zweiten Wahl gelten Naproxen, Metamizol und Paracetamol, als Mittel der dritten Wahl u.a. Mefenaminsäure (Tabelle 7). Prinzipiell besteht bei allen Mitteln zur Akuttherapie der Migräne das Risiko eines Kopfschmerzes durch übermäßigen Medikamentengebrauch. Deshalb ist zu beachten, dass die Medikation zur Kupierung der Attacken an weniger als 10 Tagen pro Monat eingenommen wird.

Falls mit den oben angeführten Maßnahmen keine ausreichende Attackenkontrolle erreicht wird oder die mangelnde Wirksamkeit schon bekannt ist, werden Triptane eingesetzt. Triptane sind keine Analgetika, sondern selektive Agonisten an den Serotonin-1B- und -1D-Rezeptoren (5-HT_{1B}-/1D-Agonisten). In Österreich sind folgende Triptane in der grünen Box erhältlich: Eletriptan, Frovatriptan, Sumatriptan, Zol-

Tabelle 6: Kopfschmerz durch übermäßigen Medikamentengebrauch (nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018; 38: 1–211)

A	Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen pro Monat
B	Regelmäßige Einnahme über > 3 Monate an ≥ 15 Tagen/Monat: Nichtopioid-Analgetika (Monopräparate) ≥ 10 Tagen/Monat: Mischanalgetika, Ergotamine, Triptane, Opioide oder Kombination verschiedener Substanzklassen

mitriptan. Zudem sind Naratriptan und Rizatriptan zugelassen (Tabelle 8). Auch Triptane sollten so früh als möglich im Verlauf der Migräne-Attacke eingesetzt werden.

Ein relativ häufig beobachtbares Phänomen ist das Wiederauftreten einer zunächst erfolgreich behandelten Attacke innerhalb von 24 Stunden. Mögliche therapeutische Strategien sind die Umstellung auf ein Triptan mit längerer Halbwertszeit (z. B. Frovatriptan), die additive Gabe eines nicht-steroidalen Antirheumatikums mit längerer Halbwertszeit, wie z. B. Naproxen, oder – unter Beachtung der Kumulativgrenzen – eine zusätzliche Triptan-Dosis.

Über mögliche Nebenwirkungen der Triptane (insbesondere über ein Hitze-, Spannungs- oder Druckgefühl im Nacken, im Kopf oder in der Brust) sollten die Patienten aufgeklärt werden. Die Kontraindikationen (koronare Herzkrankheit, unklarer Thoraxschmerz, Schlaganfall, arterielle Verschluss-

Tabelle 7: Nichtopioid-Analgetika zur Attackenbehandlung der Migräne (nach: Wöber Ch. Lernunterlage. Pflichtseminar: Migräne. Medizinische Universität Wien, 2019)

Präparat	Dosis	Galenik
Acetylsalicylsäure	1000 mg	Brausetablette, Tablette
Ibuprofen	400–800 mg	Tablette, Suspension
Diclofenac	50–100 mg	Tablette, Suppositorium
Metamizol	1000 mg	Tablette, Tropfen, Suppositorium
Paracetamol	1000 mg	Tablette, Saft, Suppositorium
Naproxen	500–750 mg	Tablette, saft, Suppositorium
Mefenaminsäure	500–1000 mg	Tablette, Suspension, Suppositorium

Tabelle 8: In Österreich verfügbare Triptane (nach: Wöber Ch. Lernunterlage. Pflichtseminar: Migräne. Medizinische Universität Wien, 2019)

Eletriptan	Tablette	20 und 40 mg
Frovatriptan	Tablette	2,5 mg
Sumatriptan	Tablette Suppositorium Injektion (s.c.)	50 und 100 mg 25 mg 6 mg
Zolmitriptan	Tablette, Schmelztablette Nasenspray	2,5 und 5 mg 5 mg
Naratriptan	Tablette	2,5 mg
Rizatriptan	Schmelztablette	10 mg

krankheit, M. Raynaud, unkontrollierte arterielle Hypertonie und gehäufte vaskuläre Risikofaktoren) sind strikt zu beachten.

Sprechen Übelkeit und Erbrechen auf NSAR oder Triptane nicht ausreichend an, können zusätzlich Antiemetika verordnet werden. Erweisen sich Metoclopramid und Domperidon als unwirksam, kann Ondansetron zum Einsatz kommen, das in der Indikation Migräne allerdings nicht zugelassen ist.

Bei prolongierten Attacken bzw. einem Status migraenosus ist üblicherweise eine parenterale Medikamentengabe erforderlich, wobei 6 mg Sumatriptan subkutan, 1 g Acetylsalicylsäure, 1 bis 2,5 g Metamizol oder NSAR (z. B. Diclofenac) *per infusionem* verabreicht werden können, gegebenenfalls kombiniert mit einem Antiemetikum [3].

Prophylaxe

Das Erkennen und der richtige Umgang mit Triggerfaktoren stehen an erster Stelle der vorbeugenden Maßnahmen. Bei der Erfassung von modulierenden und auslösenden Faktoren ist ein individueller Zugang erforderlich, wobei hormonellen Einflüssen, v.a. der Menstruation, die größte Bedeutung zukommt. Die Strategien, die im Umgang mit Triggerfaktoren zur Verfügung stehen, umfassen Lebensstilmodifikation, Entspannungstechniken, gezielte Vermeidung von Triggern, gegebenenfalls aber auch bewusste Exposition. Letzteres kann möglicherweise bei Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen oder Gerüchen zweckmäßig sein, da zunehmende Vermeidung dieser Reize die Toleranzschwelle weiter senken kann. Zudem können pharmakologische Maßnahmen ergriffen werden, z. B. bei menstrueller Migräne oder Schlafstörungen. Die Vermeidung bestimmter Nahrungs- und Genussmittel (z. B. Alkohol oder Käse) ist nur sinnvoll, wenn ein unmittelbarer Zusammenhang mit Migräneattacken nachweisbar ist.

Eine medikamentöse Prophylaxe ist indiziert, wenn die Durchschnittsfrequenz belastender Migräneattacken drei pro Monat überschreitet oder die Attacken auf die Akutmedikation ungenügend ansprechen. Ziel ist es, die Attackenfrequenz um mindestens 50 % zu reduzieren. Auch zur Beurteilung der Wirksamkeit der Prophylaxe ist das Führen eines Kopfschmerz-Kalenders empfehlenswert.

Die etablierte medikamentöse Prophylaxe sollte in ausreichender Dosierung über mindestens sechs Monate fortgeführt werden, sofern keine limitierenden Nebenwirkungen auftreten. Gemeinsam ist allen etablierten Substanzen, dass der Wirkungseintritt erst nach drei bis sechs Wochen zu erwarten ist und somit der allfällige Effekt erst nach dieser Zeit abschätzbar wird. Eine genaue Information der Patienten über den zu erwartenden Erfolg wie auch mögliche Nebenwirkungen ist unabdingbar.

Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Prophylaxe sind die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumkanalblocker Flunarizin sowie die

Antiepileptika Topiramat und (mit Einschränkung) Valproinsäure (Tabelle 9). Bei allen Präparaten ist auf eine langsame Dosissteigerung zu achten, um das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren. Zudem müssen begleitende Erkrankungen im Hinblick auf potentielle Nebenwirkungen wie auch Synergieeffekte erfasst werden. So sind beispielsweise Betablocker bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder tachykarder Herzrhythmusstörung besonders geeignet, bei Vorliegen eines Asthma bronchiale oder bei Leistungssportlern hingegen kontraindiziert.

Unter den Prophylaktika der zweiten Wahl ist Amitriptylin hervorzuheben (initial 10–25 mg zwei Stunden vor dem Zubettgehen, Zieldosis 25–75–[150] mg), das sich insbesondere bei Komorbidität von Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp bzw. Schlafstörung und Depression bewährt. Weiters kann die Gabe von Candesartan oder Lisinopril erwogen werden.

In der Behandlung der chronischen Migräne erwiesen sich Topiramat und Onabotulinumtoxin A in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam.

Bei der menstruationsgebundenen Migräne besteht die Möglichkeit einer Kurzzeit-Prophylaxe über etwa sechs Tage, wenn die Attackentherapie aufgrund heftiger oder lange anhaltender Kopfschmerzen nicht ausreichend ist. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sind Naproxen und Frovatriptan am besten geeignet. Weiters können hormonelle Therapieoptionen überlegt werden.

Für Patienten, die eine tägliche Einnahme eines Medikaments im engeren Sinn nicht wünschen, stehen Mutterkraut, Riboflavin (400 mg pro Tag), Coenzym Q 10 (300 mg pro Tag) und Magnesium (600 mg pro Tag) zur Verfügung.

Unter den nicht-medikamentösen prophylaktischen Maßnahmen haben Ausdauersport, Akupunktur, Entspannungstraining, Biofeedback, Verhaltenstherapie die größte Bedeutung [3]. Zudem steht die nichtinvasive Neurostimulation (z. B. des N. supraorbitalis oder des N. vagus) zur Verfügung.

Tabelle 9: Medikamentöse Migräneprophylaxe (nach: Wöber Ch. Lernunterlage. Pflichtseminar: Migräne. Medizinische Universität Wien, 2019)

	Initialdosis (mg/d)	Zieldosis (mg/d)	Bevorzugt bei	Vermeiden bei
Propranolol	20	80–160	Hypertonie, Tachykardie, essentiellm Tremor	Asthma, COPD, AV-Block, Bradykardie, Hypotonie, Psoriasis, Leistungssport
Metoprolol	25	100–200	wie Propranolol	wie Propranolol
Flunarizin	5	5–10	Kl gg. Betablocker, Untergewicht	Depression, Übergewicht, Parkinson
Topiramat	25	75–100	Übergewicht	Nephrolithiasis, Untergewicht
Valproat *	150–300	600–1.500	Depression, Epilepsie, Schlafstörung	Lebererkrankungen

* Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund des erheblichen teratogenen Risikos vermeiden. Laborkontrollen erforderlich: Leberwerte, Blutbild, Gerinnung

Monoklonale Antikörper gegen CGRP

Monoklonale Antikörpern gegen „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) stellen die erste, gezielt und spezifisch für Migräne entwickelte Prophylaxe dar. CGRP ist ein Neuropeptid mit 37 Aminosäuren. Es liegt in einer α -CGRP-Variante vor, die vom Calcitonin-Gen kodiert wird und u.a. im ZNS vorkommt, und einer β -CGRP-Variante, die über ein eigenes Gen kodiert wird und vor allem im Nervensystem des Gastrointestinaltrakts zu finden ist. Im zentralen Nervensystem wurde CGRP im Hypothalamus, im Thalamus und im Kleinhirn nachgewiesen, im peripheren Nervensystem im Ganglion Gasseri, in trigeminalen Nervenendigungen, Spinalganglien und A δ - sowie C-Fasern. Außerhalb des Nervensystems findet sich CGRP u.a. in der glatten Muskulatur der Arterien einschließlich des kardialen und zerebrovaskulären Systems, in der Nebenniere, der Niere und der Bauchspeicheldrüse.

CGRP ist ein starker Vasodilatator und hat eine Reihe weiterer Funktionen im Herz-Kreislaufsystem. CGRP spielt eine Rolle in der Schwangerschaft, in der Übertragung von Schmerz- und Sinnesreizen, in der Wundheilung und im Knochenstoffwechsel. Zudem hat CGRP Funktionen im Nervensystem, im Immunsystem und im Gastrointestinaltrakt.

Das Rationale für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP (anti-CGRP-mAK) bei Migräne liegt u.a. darin, dass CGRP-Spiegel in der Vena jugularis externa während einer Migräneattacke erhöht sind und nach der Gabe von Triptanen parallel zur Linderung der Attacke sinken. Die intravenöse Verabreichung von CGRP löst bei Personen mit Migräne eine Attacke aus, die sich von einer spontanen Attacke nicht unterscheidet. Interiktal erhöhte Serum-CGRP-Spiegel finden sich bei chronischer Migräne und in geringerem Umfang auch bei episodischer Migräne.

Die drei in Österreich verfügbaren anti-CGRP-mAK Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab unterscheiden sich insofern, als es sich bei Erenumab um einen humanen IgG-Antikörper handelt, der gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist, während Fremanezumab und Galcanezumab humanisierte IgG-Antikörper sind, die gegen den CGRP-Liganden gerichtet sind. Die Verabreichung erfolgt alle vier Wochen bzw. einmal pro Monat subkutan. Unerwünschte Wirkungen, Sicherheit und Vorsichtsmaßnahmen sind in Tabelle 10 zusammengefasst [6]. Galcanezumab kann ab 01.02.2020 und Fremanezumab ab 01.03.2020 aus der grünen Box mit folgender IND verordnet werden: mindestens drei vorangegangene medikamentöse prophylaktische Therapien, die nicht wirksam oder nicht verträglich waren oder wegen Kontraindikationen nicht verabreicht werden können. Indikationsstellung, Erstver-

Tabelle 10. Anti-CGRP-mAK: Nebenwirkungen, Sicherheit, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen (nach: Wöber Ch. Lernunterlage. Pflichtseminar: Migräne. Medizinische Universität Wien, 2019)

Nebenwirkungen

- Reaktion an der Einstichstelle
- Obstipation
- Juckreiz
- Muskelkrämpfe
- Symptome der oberen Atemwege

Keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Kein Einfluss auf:

- Blutdruck
- Herzfrequenz
- EKG
- Ergometrie
- Labor inkl. Leberfunktionsparameter

Kontraindikationen

- Manifeste Gefäßerkrankungen
 - Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris
 - Schlaganfall, TIA
- Koronare Bypass-Operation oder andere Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten 12 Mo
- Schlecht kontrollierte Hypertonie

Unbekannter Einfluss auf Verlauf und Prognose bei De novo-

- Myokardinfarkt
- zerebrale Ischämie
- Subarachnoidalblutung

Keine Anwendung bei:

- Schwangerschaft und Kinderwunsch
- Störungen der Bluthirnschranke
 - Meningitis
 - Schlaganfall
 - Neurochirurgischer Eingriff
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
 - Ulzera
 - Entzündliche Darmerkrankungen
- Immunschwäche, immunsuppressive Therapie
- Neu aufgetretene schwere Infektion

ordnung und regelmäßige Kontrollen durch einen Facharzt für Neurologie / Psychiatrie. Erenumab findet sich zum Zeitpunkt der Drucklegung weiterhin in der roten bzw. No-Box.

Synopsis

Die ärztliche Betreuung von Patienten mit Migräne erfordert die klare diagnostische Zuordnung, die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Kopfschmerzen, Aufklärung der Betroffenen über die Erkrankung und Auswahl einer den individuellen Bedürfnissen gerecht werdenden Therapie. Etablierte medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlungen und neue Entwicklungen wie die anti-CGRP-mAK erlauben es, die erhebliche Belastung, die Migräne zur Folge hat, maßgeblich zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen entscheidend zu verbessern.

Literatur:

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59.
2. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain* 2019; 20: 72.
3. Wöber C. Kopfschmerz. In: Herbert M, Meißner W (Hrsg). Aktuelle Schmerzmedizin. Ecomed, 2016.
4. Wöber C, Wöber-Bingöl C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 161–72.
5. Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wöber C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia* 2017; 37: 452–63.
6. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 1307–17.

Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber



Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. Er leitet den Spezialbereich Kopfschmerz und die Akutambulanz an der Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien. Sein Schwerpunkt auf dem Gebiet des Kopfschmerzes umfasst Patientenbetreuung, Lehre und Forschung. Prof. Wöber ist Autor / Koautor von mehr als 180 Artikeln in Zeitschriften, Büchern und Lehrbüchern. Er ist Mitglied im Editorial Advisory Board des *Journal of Headache and Pain* und Peer-Reviewer für zahlreiche internationale Fachzeitschriften.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. C. Baumgartner

PD Dr. F. Riederer

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

meindfp.at

akademie der ärzte

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

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Migräne

AUTOR
Univ.-Prof. Dr. Ch. Wöber

1. Welche Aussage über die typische Migräneaura trifft nicht zu?

- A. Symptome folgen aufeinander.
- B. Sehstörungen sind das häufigste Symptom.
- C. Mindestens ein Symptom setzt akut ein.
- D. Sensibilitätsstörungen betreffen primär das Gesicht und den Arm.
- E. Eine Sprachstörung manifestiert sich als expressive Aphasie.

(Eine richtige Antwort)

2. Welche der nachfolgenden Bedingungen beschreibt diagnostische Kriterien der chronischen Migräne?

- A. Mindestens 15 Migränetage pro Monat über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten.
- B. Mindestens 8 Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum mindestens 6 Monaten.
- C. Mindestens 3 Migränetage pro Monat über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten.
- D. Mindestens 8 Migränetage pro Monat über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten.
- E. Mindestens 30 Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten.

(Eine richtige Antwort)

3. Welche der folgenden Punkte treffen auf Triptane zu?

- A. Bei koronarer Herzkrankheit kontraindiziert.
- B. Mittel der Wahl bei Migräne mit Aura.
- C. Agonistische Wirkung an 5-HT-1B und -1D Rezeptoren.
- D. Einnahme bei starker Schmerzintensität.
- E. Indiziert bei fehlendem Ansprechen auf Betablocker.

(Zwei richtige Antworten)

4. Kontraindikationen von Flunarizin sind:

- A. Morbus Parkinson, B. Asthma bronchiale, C. Leberfunktionsstörung
- D. Hypertonie, E. Depression

(Zwei richtige Antworten)

5. Welche der nachfolgenden Eigenschaften trifft auf anti-CGRP-mAK zu?

- A. Erenumab bindet am CGRP-Rezeptor.
- B. Fremanezumab hat eine Halbwertszeit von 16 Tagen.
- C. Anti-CGRP-mAK sind IgG-Antikörper.
- D. Anti-CGRP-AK werden alle vier Wochen bzw. einmal im Monat verabreicht.
- E. Galcanezumab wird intramuskulär verabreicht.

(Drei richtige Antworten)

6. Welches sind Nebenwirkungen von anti-CGRP-mAK?

- A. Gewichtszunahme, B. Depression, C. Obstipation, D. Leberfunktionsstörung, E. Juckreiz

(Zwei richtige Antworten)

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

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter
<http://www.meindfp.at>
Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Weniger Migräne.
Mehr vom Leben.



Jakobs Geburtstagsfest

☐ Nein, ich muss wegen meiner Migräne im Dunkeln liegen.

☒ Ja, ich komme gerne!

JETZT
IN DER
GRÜNEN
BOX
MIT IND

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

AJOVY[®] ▼

Der **einzig**e zugelassene Anti-CGRP-mAB
mit **flexibler** vierteljährlicher oder
monatlicher Dosierung¹

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen,
die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben.¹

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, eine menschliche Prionenerkrankung

S. Klotz^{1,2}, E. Gelpi^{1,2,3}

Kurzfassung: Prionenerkrankungen sind seltene und ausnahmslos letal endende neurodegenerative Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die durch das fehlgefaltete, übertragbare Prion-Protein ausgelöst werden. Diese Übertragbarkeit bringt Verunsicherung mit sich und ist der Grund, weshalb Prionenerkrankungen aktiv überwacht werden, um so eine unbeabsichtigte Übertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern. Man unterscheidet mehrere Prionenerkrankungen, welche wiederum diverse Ätiologien aufweisen.

Die häufigste Form der menschlichen Prionenerkrankungen ist die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Diese führt in ihrer klassischen Form zu einer rasch progredienten Demenz verbunden mit Bewegungsstörungen und bestimmten MRT-, EEG- und Liquor-Veränderungen. Eine krankheitsmodifizierende Therapie existiert derzeit noch nicht, weshalb

die Fälle üblicherweise rasch zum Tode führen und auch erst dann eine definitive Diagnose gestellt werden kann. Interessanterweise können Prionenerkrankungen auch als sogenannte Modellerkrankungen für andere neurodegenerative Erkrankungen fungieren und sind daher von hohem Forschungsinteresse.

Schlüsselwörter: Neurodegeneration, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Prionenerkrankung

Abstract: Creutzfeldt-Jakob-Disease, a human prion disease. Prion diseases, also referred to as transmissible spongiform encephalopathies (TSE), are rare lethal neurodegenerative diseases in humans and animals which are caused by the misfolded, transmissible prion protein. The fact that these diseases are transmissible raises concern and shows why an active surveillance of prion diseases is crucial to

prevent an inadvertent transmission between humans. Prion disease is an umbrella term for a group of different conditions with different etiologies which can clinically present in different ways. The most common is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In its classical form it presents with a rapid progressive dementia combined with movement disorders and certain MRI, EEG and CSF abnormalities. Currently, no disease-modifying therapies are known, which is why all cases are usually rapidly lethal and only then a definite diagnosis can be established. An interesting and scientifically challenging aspect of prion diseases is that they also constitute a model disease for other neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2020; 21 (1): 14–22.

Keywords: Neurodegeneration, Creutzfeldt-Jakob disease, prion, TSE

■ Einleitung

Prionenerkrankungen, auch transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE), sind seltene, letale neurodegenerative Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die unter bestimmten Bedingungen übertragbar sind und dadurch einerseits für wissenschaftliche Faszination und andererseits für sozial-gesundheitliche Verunsicherung sorgen. Tatsächlich ist die Übertragbarkeit von Prionenerkrankungen in der Regel deutlich geringer als die erregungsbedingter Erkrankungen. Nichtsdestotrotz ist eine aufmerksame epidemiologische Überwachung von Prionenerkrankungen unabdingbar, um eine ebensolche Übertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern. Unter dem Überbegriff Prionenerkrankungen werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, deren Kenntnis für die klinische Diagnose, aber auch für die Überwachung notwendig ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt von Prionenerkrankungen ist, dass diese auch als sogenannte Modellerkrankungen für andere neurodegenerative Erkrankungen fungieren.

Im Folgenden soll ein Überblick über Prionenerkrankungen mit dem Fokus auf die häufigste menschliche Prionenerkrankung, die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, gegeben werden.

Zum Prion-Protein

Die physiologische Form des Prion-Proteins, das sogenannte PrP^c (c für cellular, zellulär), ist ein kleines Glykoprotein der Zelloberfläche, das besonders in Synapsen angereichert ist. Bei Prionenerkrankungen kommt es zu einer sog. Konformationsänderung des Proteins. Das physiologische Prion-Protein besteht primär aus Alpha-Helices, die pathologische Form (verschiedene Nomenklaturen: PrP^{Sc}: Sc steht für Scrapie, eine Form von Prionenerkrankungen in Schafen; PrP^D: D steht für Disease-related, PrP^{TSE} steht für transmissible spongiform encephalopathy, PrP^{res} steht für Proteinase-K-resistent) besteht vermehrt aus Beta-Faltblatt-Strukturen (amyloidogen).

Das physiologische PrP^c wird von der pathologischen Form des Prion-Proteins selbst in die pathologische Form gebracht. Aufgrund der Konformationsänderung verändern sich die Eigenschaften des Proteins. So wird die pathologische Form resistent gegen den Abbau durch Proteasen, insbesondere Proteinase K. Insgesamt ist das pathologische Prion-Protein resistenter gegen eine Vielzahl von Reinigungsmechanismen. Dies ist für den klinischen Alltag von Bedeutung, da Prionen gegen die üblichen Desinfektionsmaßnahmen resistent sind und auf besondere Vorsicht hinsichtlich einer Übertragung durch Risikoeingriffe geachtet werden muss.

Geschichte

Der Name der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung geht auf die Neurologen Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Maria Jakob zurück, die in den 1920er-Jahren die Erkrankung unabhängig voneinander als neue Krankheitsentität beschrieben haben [1, 2].

Scrapie, eine Prionenerkrankung von Schafen und Ziegen, war jedoch schon lange zuvor bekannt und wurde bereits im 18. Jahrhundert beschrieben [3]. Eine Übertragbarkeit zwischen den einzelnen Tieren wurde bereits damals vermutet, ohne jedoch einen klaren Mechanismus feststellen zu können.

Eingelangt am 29.11.2019, angenommen nach Review am 30.01.2020, Pre-Publishing Online am 28.02.2020

Aus dem ¹Klinischen Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Österreichisches Referenzzentrum zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen; ³Neurological Tissue Bank of the Biobanc, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

Korrespondenzadresse: Ellen Gelpi, MD, PhD, EFN, Institute of Neurology, Medical University of Vienna, AKH ⁴J, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Vienna, Austria, E-mail: ellen.gelpi@meduniwien.ac.at

Einen Meilenstein in der Geschichte der Prionenerkrankung stellte 1957 die Untersuchung von Kuru, einer Prionenerkrankung, die in Papua-Neuguinea auftrat und durch rituellen Endokannibalismus übertragen wurde, dar [4]. Verstorbene wurden im Rahmen eines Rituals von den Hinterbliebenen verspeist. Frauen und Kinder verspeisten üblicherweise das infektiöse Gehirn, weshalb die Erkrankung primär bei diesen auftrat [5]. Nachdem die kannibalistischen Praktiken eingestellt worden waren, wurden keine weiteren Fälle berichtet. Im Jahr 1959 stellte der Veterinärpathologe William John Hadlow erstmals eine Verbindung zwischen Scrapie und Kuru fest [6]. Wenngleich nun eine Verbindung zwischen diesen unterschiedlichen Prionenerkrankung erkannt wurde und die Übertragbarkeit der Erkrankung bereits bekannt war, so war das auslösende Agens noch unbekannt. Verschiedene Theorien wurden diesbezüglich aufgestellt und untersucht, bis schließlich im Jahr 1967 von Tikvah Alper und John Stanley Griffith die Hypothese eines übertragbaren Proteins geprägt wurde [7, 8]. 1982 gelang es schließlich Stanley Benjamin Prusiner, das pathologische Protein zu isolieren, wofür er schließlich auch den Nobelpreis erhielt [9]. Dieses pathologische Prion-Protein wurde schließlich als Prion, von „**P**roteinacious **i**nfectious **p**article“, bezeichnet.

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelangte mit Auftreten der sogenannten neuen Variante der CJK (vCJK) in den 1990er Jahren durch Übertragung der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE), einer Prionenerkrankung bei Rindern, auf den Menschen, wieder in das Zentrum des öffentlichen Interesses und der Medien, da die leichtere Übertragbarkeit dieser Form der Prionenerkrankung für öffentliche Beunruhigung sorgte und noch immer sorgt [10]. In den letzten Jahren hat sich auch die „chronic wasting disease“ bei Wildtieren insbesondere in Nordamerika und Kanada relativ weit verbreitet und wird bereits seit einer Weile überwacht [11]. Seither wurden die Prionenerkrankungen weiter charakterisiert, diverse Subtypen der einzelnen Erkrankungen definiert und neue Formen der Prionenerkrankungen beschrieben.

Beunruhigung & Missverständnisse

In Folge des Auftretens der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kam es in der Bevölkerung zu einer Beunruhigung im Hinblick auf Prionenerkrankung, da sich gezeigt hatte, dass es hierbei zu einer Übertragung über kontaminierte Lebensmittel und auch iatrogen über Blutprodukte kommen konnte [12]. Zudem wurden bei der vCJK, im Gegensatz zur sporadischen CJK, auch Prionen in lymphatischen Geweben wie Appendizes nachgewiesen, was zu einer vermehrten Beunruhigung und schließlich auch einer genaueren Überwachung und Sicherheitsmaßnahmen führte [13, 14]. In den meisten Ländern wurden infolgedessen auch nationale Referenzzentren zur epidemiologischen Überwachung von Prionenerkrankungen etabliert, um eine erneute solche Krise zu verhindern.

In Österreich wurde bisher kein Fall von vCJD registriert und trotz der tatsächlichen Übertragbarkeit der Prionenerkrankung im Allgemeinen sind diese Erkrankungen mit mehr Verunsicherung verbunden, als objektivierbar ist. Tatsächlich ist eine Übertragung der in Österreich bisher registrierten CJK-Formen nur in bestimmten außergewöhnlichen Situationen gegeben, nämlich nach Dura-mater-Transplantation. Weltweit

wurden auch iatrogene Formen nach Verabreichung von humanem Wachstumshormon (vor 1985) oder Einzelfälle nach Cornea-Transplantation berichtet.

Es wurden entsprechende Richtlinien zum Schutz vor Übertragung der CJK vom Bundesministerium für Gesundheit erstellt [15]. Hierbei sei erwähnt, dass laut dem heutigen Wissensstand keine Gefahr der Übertragung bei pflegerischen Handlungen oder im zwischenmenschlichen Umgang mit erkrankten Personen besteht, anders als von der Allgemeinbevölkerung zum Teil angenommen wird. Nichtsdestotrotz ist angesichts des Auftretens neuer Erkrankungsformen stete Aufmerksamkeit und Überwachung von Prionenerkrankungen geboten.

Meldepflicht

Prionenerkrankungen sind meldepflichtig. Hierbei sind nicht nur Todesfälle, sondern auch Erkrankungs- und Verdachtsfälle an das Gesundheitsamt zu melden. Die Meldung erfolgt an das österreichische epidemiologische Melderegister (EMS), wie auch bei anderen meldepflichtigen Erkrankungen. Da eine neuropathologische Untersuchung zur endgültigen Diagnose-sicherung notwendig ist, ist nach dem Ableben der Patienten die Durchführung einer Hirnobduktion verpflichtend. Dies ist nicht zuletzt bei Verdacht auf eine stattgehabte Übertragung auch von rechtlicher Bedeutung.

■ Ätiologie

Drei verschiedene Formen bzw. Ätiologien von Prionenerkrankungen wurden beschrieben. Die häufigste ist die sogenannte sporadische Form (ca. 80 %), für die keine klare Ursache bekannt ist. Zudem gibt es genetische Prionenerkrankungen (10–15 %) und schließlich auch erworbene Formen, einerseits iatrogen, andererseits durch kontaminierte Lebensmittel bzw. orale Aufnahme.

Sporadisch

Für die sporadischen oder auch idiopathischen Formen der CJK wurde bisher noch keine Ursache gefunden, sie tritt spontan auf. Risikofaktoren, abgesehen vom Alter, sind nicht bekannt. Es wird eine spontane Konversion von physiologischem zu pathologischem Prion-Protein oder eine spontane Mutation des Prion-Protein-Gens (*PRNP*) diskutiert.

Genetisch

Genetische Formen der Prionenerkrankungen werden durch Mutationen im Prion-Protein-Gen (*PRNP*), welches in Chromosom 20 für das Prion-Protein kodiert, ausgelöst. Es sind über 30 verschiedene Mutationen bekannt [16]. Die häufigste Mutation ist die E200K-Mutation [16]. Genetische Formen müssen nicht zwangsläufig familiär auftreten, Spontanmutationen können gelegentlich vorkommen.

Die Phänotypen dieser Erkrankungen können sich unterschiedlich präsentieren. Einerseits kann ein der sporadischen CJK entsprechendes Krankheitsbild ausgelöst werden, andererseits kann auch ein völlig anderer Phänotyp wie die fatale familiäre Insomnie mit ausgeprägten Schlafstörungen, Dysautonomie, Ataxie und Agitation ausgelöst werden, oder auch eine langsam fortschreitende spastische Paraparese mit Ataxie und später Demenz, wie sie bei Gerstmann-Sträussler-Schein-

ker beschrieben wird. Interessanterweise variiert die Penetranz bei bestimmten genetischen Formen (insbesondere bei der E200K-Mutation) teilweise sehr [17, 18]. Auch der Erkrankungsbeginn kann selbst innerhalb derselben Familie variabel sein. Bisher konnte noch kein Faktor identifiziert werden, der dies verursacht.

Übertragene Form

Eine Übertragung über medizinische Prozeduren wie durch neurochirurgische Eingriffe oder menschliche (aus Leichen-Hypophysen extrahierten) Wachstumshormon-Gaben kann die seltene iatrogene Form der CJK hervorrufen [19]. Aufgrund amyloidogener Eigenschaften und der Stabilität des pathologischen Prion-Proteins, welches auch gerne an metallischen Oberflächen haftet, wird das neurochirurgische Instrumentarium durch die üblichen Reinigungsmechanismen nicht ausreichend dekontaminiert.

In Österreich wurden bisher insgesamt fünf Fälle von iatrogenen Formen festgestellt. Diese wurden durch Duratransplantationen und Wachstumshormon-Gaben (vor 1985) übertragen. Die Übertragbarkeit der Prionen variiert in den unterschiedlichen Geweben und zudem ist die Übertragbarkeit vom ätiologischen Subtyp und auch vom genetischen Hintergrund des Empfängers abhängig. So ist das Gewebe von Patienten mit vCJK infektiöser als jenes der sporadischen CJK, bzw. sind bei vCJK Gewebe infektiös, bei denen bei der sporadischen oder genetischen Erkrankung keine Gefahr der Übertragung besteht. Als wichtige Beispiele wären hierbei lymphatisches Gewebe oder auch Blutprodukte zu nennen, die bei vCJK infektiös sind, nicht hingegen bei sCJK oder gCJK [20, 21].

Eine wichtige Maßnahme zur Verhinderung solcher Fälle besteht in einer genauen Überwachung und Aufmerksamkeit durch die Kliniker. Um eine Übertragung zu verhindern, muss vor jedem Risikoeingriff eine Risikoanalyse durchgeführt werden und entsprechende Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Die vCJK stellt eine zumeist durch kontaminierte Nahrungsmittel übertragene Form der CJK dar. Als ursächlich wird eine Übertragung des Agens der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) der Rinder auf den Menschen gesehen [22]. Diese Erkrankung, die ihren Erkrankungsgipfel um die Jahrtausendwende hatte, mit seither stark rückläufigen Zahlen, trat überwiegend in Großbritannien auf. Insgesamt wurden bis Oktober 2019 232 Fälle registriert, wobei in den letzten 5 Jahren nur 3 Fälle berichtet wurden [23, 24]. Klinisch präsentieren sich Patienten mit vCJK üblicherweise anders als Patienten mit sporadischer CJK. Der Erkrankungsbeginn ist üblicherweise früher und die Erkrankungsdauer länger. Die Symptomatik beginnt meist mit psychiatrischen Symptomen, schmerzhaften Missempfindungen und einer Ataxie mit einem erst späteren Auftreten einer Demenz [24].

Eine weitere übertragene Form der Prionenerkrankungen ist die sogenannte Kuru-Krankheit, die in den 1950er Jahren in Papua-Neuguinea beschrieben wurde [6]. Ursächlich war hierbei ritualistischer Endokannibalismus, in Rahmen dessen auch Gehirne von Angehörigen der Verstorbenen verspeist wurden

und dadurch die Erkrankung übertragen wurde. Seitdem die kannibalistischen Praktiken eingestellt wurden, kam es zu keiner weiteren Übertragung.

Epidemiologie

Die Inzidenz der CJK in Österreich ist mit etwa bei 2 Fällen/Million Einwohner/Jahr im Vergleich zu internationalen Zahlen an der höheren Grenze [25, 26]. Dies dürfte wohl primär an der aktiven Überwachung im Rahmen des Referenzzentrums für Prionenerkrankungen liegen. Klinische Verdachtsfälle werden so nicht nur durch die Kliniker, sondern auch durch das Referenzzentrum selbst an das Bundesministerium gemeldet und es wird bei Verdachtsfällen Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gehalten, um eine möglichst lückenlose Dokumentation zu gewährleisten. Das Ausmaß der aktiven Surveillance wurde bereits als grundlegender Faktor für eine erhöhte Prävalenz beschrieben [27]. Ein weiterer Faktor dürfte wohl auch die höhere Autopsie-Rate in Österreich sein. Besonders bei klinisch nicht eindeutigen Fällen ist eine Autopsie oftmals die einzige Möglichkeit, eine Diagnose zu stellen. So können in Österreich auch atypische Fälle von Prionenerkrankungen entdeckt werden, was für das tiefere Verständnis der Erkrankungen von ausgesprochener Wichtigkeit ist.

Bezüglich der Ätiologie ist die sporadische Form in Österreich mit > 90 % die häufigste Form. Genetische Fälle werden zuweilen beobachtet, iatrogen verursachte Fälle wurden bisher insgesamt 5 registriert und es gab bisher keinen Fall der vCJK.

Je nach Ätiologie weist die Erkrankung verschiedene Erkrankungsalter und auch eine unterschiedlich lange Erkrankungsdauer auf. Der Erkrankungsgipfel bei Patienten mit sporadischer CJK liegt um das 60. Lebensjahr. Es gibt jedoch auch – wenngleich selten – atypische Fälle in besonders alten Personen oder auch in Kindern [28]. Das jüngste beschriebene Kind mit sporadischer CJK erkrankte mit 11 Jahren [29]. Die älteste Person mit sporadischer CJK erkrankte mit 98 Jahren [30]. Die mediane Erkrankungsdauer der sporadischen CJK liegt bei 5 Monaten [29].

Klinische Symptome

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen können sich auf verschiedene Arten manifestieren, wenngleich ein bestimmter klassischer Phänotyp die häufigste und auch bekannteste Form darstellt. Dieser Subtyp, die sogenannte Heidenhain-Variante, ist gekennzeichnet durch eine rasche dementielle Entwicklung, kortikale Sehstörungen und Myoklonien. Allerdings können sich Patienten mit CJK auch andersartig präsentieren. Eine rasch progrediente Demenz ist ein wichtiges Hauptsymptom, kann jedoch auch erst später im Krankheitsverlauf auftreten. Je nach anatomischer Verteilung der neuropathologischen Veränderungen können Patienten auch primär eine ausgeprägte Ataxie, Schlafstörungen, Pyramidenbahnzeichen oder epileptische Anfälle aufweisen.

Ein wichtiger Punkt ist der rasche Befall verschiedener, auch anatomisch entferntere Systeme. Anhand bestimmter neuropathologischer und molekularbiologischer Muster können die unterschiedlichen Subtypen morphologisch, aber auch

Tabelle 1: Vergleich der molekularpathologischen Subtypen der sporadischen CJK anhand der Klinik sowie der neuropathologischen Veränderungen und des Verteilungsmusters (adaptiert nach [31]).

Molekularer Subtyp	Klassische klinische Symptomatik	Neuropathologie	Verteilung
MM1/MV1	Rasch progrediente Demenz, Sehstörungen, Parkinsonismus, Myoklonien	Kleinvakuolige Veränderungen in der grauen Substanz. Fein synaptisches PrP ^D -Ablagerungsmuster	Primär kortikal, vor allem okzipital, geringer Stammganglien und Kleinhirn
MM2C/MV2C	Rasch progredientente Demenz, Myoklonien	Größere gröbere, konfluierende Vakuolen mit perivakuolär grobem PrP ^D -Ablagerungsmuster	Primär kortikal
MV2K	Ataxie, Demenz, psychiatrische Symptome, längerer Verlauf	Mittelgroße Vakuolen in tiefen Rindenschichten, perineuronales, synaptisches und plaqueartiges PrP ^D -Ablagerungsmuster. Zudem PrP ^D -Amyloid-Plaques im Kleinhirn.	Vor allem subkortikal, in kortikalen Bereichen eher tiefe Rindenschichten betroffen
MM2T	Schlafstörungen, Agitiertheit, Ataxie	Minimale spongiforme Veränderungen, geringe fein synaptische PrP ^D -Ablagerung	Thalamus, untere Olive, Kleinhirn
VV1	Junge Patienten, Demenz	Klein bis mittelgroß-vakuoliges Muster, äußerst zartes bis fast fehlendes, fein-synaptisches PrP ^D -Ablagerungsmuster	Kortikal und Stammganglien mit Aussparung von Hirnstamm und Kleinhirn
VV2	Ataxie, Demenz erst später im Verlauf	Mittelgroße Vakuolen in tiefen Rindenschichten, perineuronales, synaptisches und plaqueartiges PrP ^D -Ablagerungsmuster	Primär subkortikal, prominente zerebelläre Beteiligung

Legende: M: Methionin; V: Valin; 1: PrP Typ1; 2: PrP Typ2; K: Kuru-type plaques; T: thalamic; C: cortical/confluent; PrP^D: disease related PrP

klinisch und radiologisch unterschieden werden. Die typische Symptomkonstellation wird in Tabelle 1 beschrieben.

■ Molekularpathologische Subtypen

Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann anhand molekularer Merkmale in unterschiedliche Subtypen unterteilt werden, die auch von klinischer Relevanz sind. Die molekularen Subtypen können anhand zweier Faktoren eingeteilt werden [31].

Einerseits ist ein bestimmter Polymorphismus auf Codon 129 des *PRNP* auf Chromosom 20 von Bedeutung. Abhängig davon, ob die Person an dieser Stelle Methionin- (MM) oder Valin-homozygot (VV) oder -heterozygot (MV) ist, leitet sich dadurch ein klinischer und neuropathologischer Subtyp ab. Die drei verschiedenen Varianten des Polymorphismus auf Codon 129 werden zur Subtypisierung kombiniert mit zwei Arten des Proteinase-K-resistenten Fragments des pathologischen Prion-Proteins, die anhand von ihrem Molekulargewicht und Glykosylierungsmuster im Western-Blot unterschieden werden können. So können Typ 1 (21 kDa) und Typ 2A (19 kDa) unterschieden werden. Durch Kombination dieser 2 Merkmale können somit 6 verschiedenen Subtypen unterschieden werden: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2. Da allerdings MM1 und MV1 sich neuropathologisch und klinisch nicht unterscheiden lassen, werden diese beiden unter einem Subtyp zusammengefasst. MM2 hingegen kann neuropathologisch in zwei verschiedenen Formen auftreten, je nachdem ob primär der Kortex (MM2C) oder der Thalamus (MM2T) betroffen ist. MV2 kann auch in 2 verschiedenen Formen auftreten (MV2K, mit unizentrischen PrP-Plaques im Kleinhirn [auch als „Kuru-type plaques“ bezeichnet, daher das K] und MV2C, von MM2C nicht unterscheidbar). Neuropathologisch lassen sich

somit, auch unter Zuhilfenahme von immunhistochemischen Färbungen, diese verschiedenen Subtypen gut unterscheiden, die auch verschiedenen klinischen Phänotypen entsprechen (siehe Tabelle 1). Allerdings sind auch gewisse Mischformen der Subtypen bekannt, da zwei verschiedene PrP-Typen im selben Patienten vorhanden sein können, auf diese soll jedoch im Folgenden nicht genauer eingegangen werden.

■ Histologie

Die diversen Prionenerkrankungen zeigen unterschiedliche neuropathologische Veränderungen, anhand deren Muster unterschiedliche neuropathologische Subtypen definiert und unterschieden werden können. Bestimmte Merkmale ziehen sich allerdings durch die verschiedenen Subtypen und einen diese. Als wohl bemerkenswertester Aspekt finden sich in Prionenerkrankungen Gewebesauflockerungen im Bereich der grauen Substanz mit Ausbildung von Vakuolen, die dem Gewebe eine spongiforme, schwammartige Struktur verleihen. Die Ausbildung von Vakuolen stellt einen degenerativen Prozess in Neuronen dar, tritt bereits früh im Krankheitsverlauf auf und kann nur unter dem Mikroskop festgestellt werden [32]. Die Vakuolen können klein und einheitlich konfiguriert sein und so ein diffuses feinvakuoliges Muster aufweisen (Abb. 1A) oder es können sich grobe, konfluierende Vakuolen (Abb. 1D) zeigen. Zudem finden sich bei Prionenerkrankungen neben dem Neuronenverlust eine reaktive Astroglie und Mikrogliaaktivierung [33]. Mittels immunhistochemischer Färbungen zur Visualisierung der Ablagerung des pathologischen Prion-Proteins im Gewebe können verschiedene Muster unterschieden werden. Man kann ein feinkörniges Muster in der grauen Substanz zwischen den Nervenzellen – das sogenannte synaptische Muster –, ein grobes fleckförmiges Muster um große konfluierende Vakuolen – perivakuolär –, eine perineuronale Ablagerung und PrP-Amyloid-

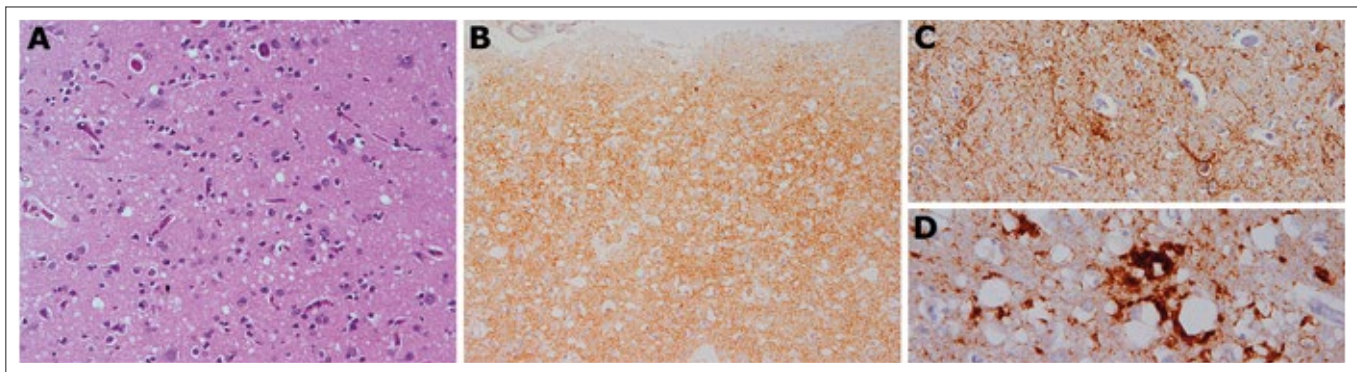


Abbildung 1: Charakteristische histologische Merkmale der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: **A:** Die kleinen Vakuolen zwischen den Nervenzellen entsprechen den sog. spongiformen Neuropilveränderungen. **B:** In der unmittelbaren Umgebung kommt es zu Ablagerungen des pathologischen Prion-Proteins, hier zeigt das braune Signal ein sog. diffus synaptisches Muster. Andere Ablagerungsmuster wie z. B. ein perineuronales (**C**) oder ein fleckförmiges perivakuoläres (**D**) weisen auf bestimmte molekulargenetische Subtypen der sporadischen CJK hin.

Plaques unterscheiden. Die entsprechenden Muster werden in Tabelle 1 und in Abbildung 1 gezeigt. Diese Muster können zur Unterscheidung der Subtypen herangezogen werden [34].

■ Diagnostik

Die Basis der Diagnostik bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob stellen neben einer detaillierten neurologischen Status- und Anamneserhebung vor allem Liquoruntersuchungen, MRT und EEG dar.

Liquoruntersuchungen

14-3-3-Protein

Die Untersuchung des 14-3-3-Gamma-Proteins im Liquor stellt einen wichtigen Baustein bei Verdacht auf Prionenerkrankungen dar. Diese Gruppe von Proteinen zeigt eine hohe Konzentration in Neuronen und wird bei rasch progredientem Neuronenzerfall in den Liquorraum abgegeben und wird hier messbar [35]. Die Sensitivität dieses Markers ist mit etwa 90 % relativ gut, wenngleich die Spezifität mit etwa 80 % wohl suboptimal ist [36, 37]. Dies ist nicht verwunderlich, da ein Nachweis eines erhöhten 14-3-3-Proteins lediglich einen rasch progredienten Neuronenzerfall widerspiegelt und dies im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten kann (z. B. nach Schlaganfall oder Blutungen, Epilepsie, Enzephalitis). Andererseits ist an dieser Stelle auch anzumerken, dass eine negative Untersuchung eine CJK, besonders in atypischen Formen oder früh im Erkrankungsverlauf, nicht ausschließt [38]. Allenfalls ist das Ergebnis der 14-3-3-Protein-Untersuchung immer in Zusammenschau mit der Klinik, Differentialdiagnosen und den Möglichkeiten eines atypischen CJK-Krankheitsbildes zu bewerten.

RT-QuIC

Einen besonders spezifischen Marker stellt der sogenannte RT-QuIC-Assay dar („real time quaking induced conversion“). Hierbei wird direkt das pathologische Prion-Protein nachgewiesen bzw. dessen Vermögen, die pathologische Konformation in physiologischem Prion-Protein zu induzieren [39]. Entsprechend erwies sich diese Untersuchung als hochspezifisch und somit von ausgesprochen hoher klinischer Relevanz. Nichtsdestotrotz wurden, zumindest anekdotisch, falsch positive Fälle berichtet, weshalb ein positiver RT-QuIC für eine definitive Diagnose derzeit noch nicht ausreichend ist [40].

Die Sensitivität der Untersuchung wird mit etwa 90 % angegeben, d.h. dass nicht alle CJK-Subtypen mit diesem Test erfasst werden können [41]. Üblicherweise wird die Untersuchung mittels Liquor durchgeführt, allerdings konnte gezeigt werden, dass auch eine Untersuchung aus Nasenmukosa mittels eines Bürstenabstrichs gemacht werden kann [42].

Andere Liquoruntersuchungen

Weitere Marker aus dem Liquor können zur Diagnostik der CJK herangezogen werden. Hierbei wäre insbesondere die Gesamt-Tau-Konzentration zu nennen, welche bei CJK üblicherweise stark erhöhte Werte anzeigt. Dies korreliert mit der 14-3-3-Proteinuntersuchung, da auch die Gesamt-Tau-Erhöhung einen raschen Neuronenzerfall widerspiegelt. Ebenso spiegeln weitere Biomarker wie „Neurofilament-light chain“ und „alpha-Synuclein“ einen Neuronenzerfall wider und sind daher bei CJK erhöht [43].

Magnetresonanztomographie

Eine weitere wichtige Untersuchungsmodalität stellt die MRT-Untersuchung dar. Hierbei sind diffusionsgewichtete (DWI) und FLAIR-Sequenzen von besonderer Relevanz [44]. Typischerweise finden sich bei Prionenerkrankungen Diffusionsstörungen im Bereich der Stammganglien und einer kortikalen Region gleichzeitig oder über mindestens drei kortikalen Regionen (Abb. 2). Erfahrungsgemäß lassen sich mittels MRT solche Veränderungen, sofern vorhanden, in einem relativ frühen Stadium, teilweise sogar in einem präklinischen Stadium nachweisen [45].

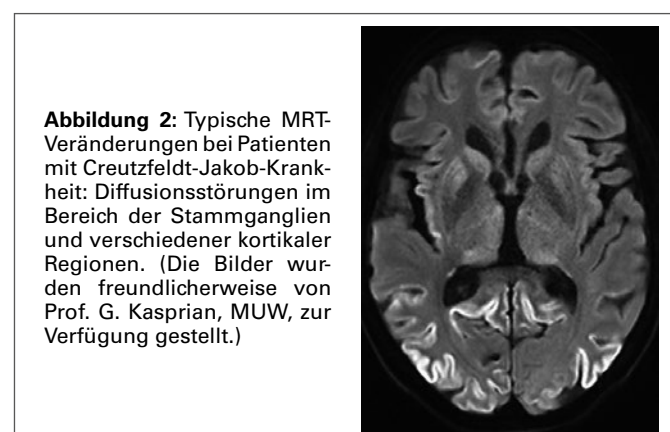


Abbildung 2: Typische MRT-Veränderungen bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Diffusionsstörungen im Bereich der Stammganglien und verschiedener kortikaler Regionen. (Die Bilder wurden freundlicherweise von Prof. G. Kasprian, MUW, zur Verfügung gestellt.)

EEG

EEG-Untersuchungen können ebenfalls zur Diagnosestellung einer CJK beitragen. Typischerweise finden sich periodische triphasische Komplexe, wobei häufiger eine diffuse Verlangsamung beobachtet wird [46]. Diese Untersuchung weist eine Sensitivität von etwa 60 % bei einer Spezifität von 74 % auf [46, 47]. Die Sensitivität scheint auch vom Untersuchungszeitpunkt sowie auch von den diversen Subtypen beeinflusst zu werden, wobei der klassische MM1-Subtyp öfter als die anderen Subtypen ein klassisches EEG-Bild aufweist [47].

Biopsie

Eine Gehirnbioptie stellt eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik von Prionenerkrankungen dar und sollte nur im Falle einer therapierbaren Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden. Im Falle einer CJK würde auf eine Diagnosesicherung keine unmittelbare Konsequenz folgen, sodass ein invasiver Eingriff lediglich eine Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten und eine potentielle Gefahr aufgrund der Übertragbarkeit entstünde.

Diagnosekriterien für die Überwachung der CJK

Eine definitive CJK-Diagnose kann lediglich durch eine Hirngewebsuntersuchung, üblicherweise post mortem, gestellt werden. Da die Biopsie hierfür nicht indiziert ist, wird in den meisten Fällen zu Lebzeiten keine definitive Diagnose gestellt. Zur klinischen Diagnosestellung werden daher einerseits klinische Informationen und andererseits Zusatzuntersuchungen herangezogen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer sporadischen CJK anhand der epidemiologischen Überwachungs-Kriterien beurteilt, die im Folgenden erläutert werden [48].

Klinische Symptome:

- I: Rasch fortschreitende Demenz
- II: 1) Myoklonien
 - 2) zerebelläre oder visuelle Symptome
 - 3) pyramidale oder extrapyramidale Zeichen
 - 4) akinetischer Mutismus

Zusatzuntersuchungen:

- A: EEG: periodische Komplexe mit triphasischen Wellen
- B: MRT mit DWI oder FLAIR: Signalalterationen in Basalganglien oder kortikale Signalalterationen (mind. 2 Regionen temporal, parietal und/oder okzipital)
- C: Liquor: 14-3-3 und/oder RT-QuIC positiv

Definitive sporadische CJK:

Neuropsychiatrische Erkrankung + neuropathologischer / immunhistochemischer / biochemischer Nachweis einer Prionenerkrankung

Wahrscheinliche sporadische CJK:

Klinik (I + mind. 2 von II) + mind. 1 Zusatzuntersuchung (A / B / C)

Neuropsychiatrische Erkrankung + RT-QuIC positiv

Mögliche sporadische CJK:

Klinik (I + mind. 2 von II)

Differentialdiagnose

Eine Abklärung etwaiger behandelbarer Differentialdiagnosen ist bei der CJK von besonderer Bedeutung. Verschiedenste Erkrankungen können ein CJK-ähnliches Zustandsbild auslösen. Einerseits sind hier andere neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise eine Demenz mit Lewy-Körperchen oder eine Alzheimer-Demenz, seltener auch atypische Parkinsonsyndrome wie etwa Multisystematrophie oder progressive supranukleäre Paralyse zu nennen. Diese Erkrankungen können gelegentlich einen raschen Verlauf aufweisen, aber auch beispielsweise durch Komorbiditäten wie Infekte oder metabolische Entgleisungen exazerbieren. Auch entzündliche Prozesse wie Autoimmunenzephalitiden sind als wichtige Differentialdiagnose zu nennen. Auch erregungsbedingte Enzephalitiden wie die Herpes-Enzephalitis können ein CJK-ähnliches Bild auslösen. Zudem soll an maligne Prozesse wie Metastasen, Lymphome oder neoplastische Meningeosen gedacht werden. Vaskuläre Prozesse wie Mikroinfarkte können ebenfalls diverse klinische Phänotypen aufweisen. Metabolische Erkrankungen und Mangelzustände wie die Wernicke-Enzephalopathie oder Pellagra stellen ebenso wichtige Differentialdiagnosen dar [49, 50].

Risikoanalyse

Wie bereits beschrieben, ist bei jeder geplanten Intervention bei Patienten mit Verdacht auf CJK eine Risikoanalyse aufgrund der Übertragbarkeit von Prionenerkrankungen von klinischer und auch juristischer Relevanz. So muss vor jedem invasiven Eingriff eine Risikoevaluierung durchgeführt werden. Hierbei müssen einerseits Risikoeingriffe und Risikopatienten identifiziert und gegebenenfalls entsprechende Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden. Wichtig ist hierbei, dass nicht alle Gewebearten die gleiche Infektiosität aufweisen und somit nicht alle invasiven Eingriffe eine Risikooperation darstellen. Als potentielle Risikoeingriffe werden bei der sCJK primär solche eingestuft, die ZNS-Gewebe betreffen. Richtlinien zum Schutz vor Übertragung von Prionenerkrankungen bei invasiven Eingriffen wurden vom Bundesministerium für Gesundheit publiziert (https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/krankenhaushygiene/HygMappe/Richtlinien/CJK_Richtlinie_19_01_2016.pdf) und werden regelmäßig aktualisiert.

Ein wichtiger Aspekt ist der Umgang im klinischen Alltag und in der Pflege bei Patienten mit Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Hierbei herrscht teilweise große Verunsicherung, was die Infektiosität der Patienten anbelangt. Diesbezüglich kann Entwarnung gegeben werden, so besteht keine Gefahr der Übertragung durch pflegerische Maßnahmen. Es müssen daher keine gesonderten Maßnahmen, abgesehen von den üblichen Hygienemaßnahmen im Umgang mit Patienten, getroffen werden.

Therapie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen wurden bisher noch keine krankheitsmodifizierenden Therapien für Prionenerkrankungen entdeckt. Alle Fälle verlaufen ausnahmslos letal. Dies dürfte zumindest zum Teil auch der Seltenheit der

Erkrankung und dem üblicherweise rapiden Krankheitsverlauf, der eine rechtzeitige Intervention erschwert, geschuldet sein.

Die wohl bekannteste Therapie im Kontext von Prionenerkrankungen ist die Therapie bzw. Therapieversuche mit Doxycyclin. Diese zeigte in kleinen Studien oder Case-reports eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung [51–53]. Als Basis hierfür dient eine Studie, die eine eingeschränkte Infektiösität des pathologischen Prionproteins nach Applikation von Tetrazyklinen *in vitro* gezeigt hatte [54]. In einer italienischen Kohorte von Patienten mit genetisch verifizierter FFI läuft derzeit eine prospektive Studie mittels Doxycyclin in noch asymptomatischen *PRNP*-Mutations-Erbträgern. Erste Resultate werden im Jahr 2024 erwartet [55].

Mehrere Fallberichte und auch Fallserien existieren, in denen Pentosan-Polysulfat (PPS), ein Polysaccharid, als experimentelle Therapie mittels Dauerinfusion intrathekal verabreicht wurde und teilweise einen gewissen positiven Effekt im Sinne einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu einer historischen Kohorte bzw. eine Verminderung der pathologischen PrP-Ablagerung in der neuropathologischen Untersuchung [56, 57] zeigte. Diese Ergebnisse werden allerdings einerseits durch die Tatsachen relativiert, dass lediglich Fallberichte existieren und andererseits, dass die intrathekale Dauerinfusion einen invasiven Eingriff mit einer Reihe potentieller Komplikationen darstellt.

Weitere Therapieversuche mittels Quinacrin, einem Anti-Malaria-Medikament, welches *in vitro* eine Elimination von Prionen gezeigt hatte, konnte keinen Benefit zeigen [58–60]. Eine placebokontrollierte Studie zu Flupirtin, einem Analgetikum, konnte eine Verbesserung der Kognition in Patienten mit CJK ohne Verlängerung des Überlebens zeigen [61]. Es existieren auch Fallberichte zu Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in CJK-Patienten mit markanter psychiatrischer Symptomatik, die zumindest transient eine Verbesserung der Symptomatik zeigten [62, 63]. Eine Hoffnung liegt derzeit in der Entwicklung von Immuntherapien und Vakzinen [64].

Letztlich sind zum jetzigen Zeitpunkt die supportiven Therapien die einzigen Therapiemaßnahmen, die routinemäßig bei allen Patienten angewendet werden sollten. Ein Fallbericht beschrieb die potentiell positiven Auswirkungen von Kunst-Therapie auf Patienten mit CJK [65]. Zur Therapie von Myoklonien können Clonazepam, Valproat oder auch Levetiracetam eingesetzt werden. Eine aktive oder passive Mobilisation, antianalgetische Therapien sowie psychologische Betreuung können und sollen eingesetzt werden.

Einen besonders wichtigen Aspekt stellt die soziale Betreuung und Sicherstellung einer umfassenden und kompetenten palliativen Pflege dar. Aufgrund des raschen Krankheitsverlaufs stehen Erkrankte und vor allem auch Angehörige vor einem organisatorischen Problem. Eine entsprechende Versorgung soll also rechtzeitig von den behandelnden Ärzten bzw. Sozialarbeitern geplant werden.

■ Modellerkrankung Creutzfeldt-Jakob

Prionenerkrankungen werden als Modell für andere neurodegenerative Erkrankungen diskutiert. Es wird hierbei bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen auch von einer sogenannte Proteinopathie, also eine durch pathologische Proteine ausgelöste Erkrankung, ausgegangen (z. B. Tau, Alpha-Synuclein, Beta-Amyloid, TDP43) sowie von einem sogenannten „prion-like spreading“ [66]. So zeigt sich hierbei im Gehirn eine progrediente Ausbreitung der pathologischen Proteinablagerungen entlang der zusammengeschalteten Neuronen bzw. Regionen, was zu der progredienten Symptomatik führt. Für einige solcher Proteinopathien wie beispielsweise die Parkinsonerkrankung oder die Alzheimer-Erkrankung sind folglich Stadien der Erkrankung definiert worden [67]. Interessant hierbei ist, dass die Ausbreitung der Pathologie zumeist demselben Muster folgt und sich progredient im ZNS ausbreitet. Dieses Ausbreiten der Erkrankung mit progredienter Proteinfehlfaltung legt eine Übertragbarkeit von einer auf die nächste Zelle nahe [68]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht gezeigt. Daher wird von vielen Autoren lieber der Begriff „Proteinopathien“ und „protein spreading“ verwendet und das Konzept Prion nur den übertragbaren Erkrankungen wie CJK überlassen, um Missverständnisse und unnötige Unruhe im öffentlichen Gesundheitssystem zu vermeiden. Die zwischenmenschliche Übertragbarkeit anderer neurodegenerativer Erkrankungen als Prionenerkrankung dürfte wohl entsprechend epidemiologischen Daten nicht vorhanden sein.

■ Relevanz für die Praxis

Grundlegendes Wissen über Prionenerkrankungen ist nicht nur für Neurologen von Bedeutung. Auch anderen Disziplinen sollten diese Erkrankungen bekannt sein, um so Risikogruppen identifizieren zu können. Dies scheint besonders für chirurgische Berufe von Bedeutung zu sein, da eine Risikoanalyse im Hinblick auf eine potentielle Übertragbarkeit unabdingbar ist. Auch im Hinblick auf potentielle neu auftretende Prionenerkrankungen und als Modellerkrankung für andere neurodegenerative Erkrankungen sind Prionenerkrankungen bedeutsam.

Das Österreichische Referenzzentrum für Prionenerkrankungen (ÖRPE) soll als Ansprechpartner für Kliniken in jeglichen Belangen dienen. Auch Betroffene und Angehörige können hierbei Informationen und Beratung erhalten, um eine möglichst umfassende Betreuung zu ermöglichen. Die individuelle Patientenbetreuung soll mit den intensiven Forschungsbemühungen in diesem Feld Hand in Hand gehen, um das Wissen im Bereich dieser verheerenden Erkrankung zu erweitern, um letztendlich nicht nur die frühzeitige Diagnostik, sondern auch die therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern.

■ Danksagung

Das ÖRPE wird vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz gefördert. Wir bedanken uns bei allen zuweisenden Ärztinnen/Ärzten und Kliniken für die gute langjährige Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt den ehemaligen ÖRPE-Leitern Prof. Gabor Kovacs und Prof. Herbert Budka sowie auch Prof. Johannes Hainfellner, Prof. Thomas Ströbel, Prof. Günther Regelsberger, den aktuellen und ehemaligen ÖRPE-Mitgliedern, allen biomedizinischen

Analytikern für die gewissenhafte Probenaufarbeitung sowie dem administrativen Personal. Zudem danken wir Herrn Prof. Kasprian für die Zurverfügungstellung von MRT-Bildern. Ellen Gelpi bekommt Fördermittel des Medizinisch-Wissenschaftlichen Fonds des Bürgermeisters der Bundeshauptstadt Wien für das Projekt Nr. 18097.

Priv.-Doz. Dr. Ellen Gelpi



Studium der Humanmedizin in Barcelona, Katalonien, Spanien. Fachärztin für Neurologie (Barcelona, 2001) und Neuropathologie (Wien, 2007) mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen und auch in diesem Bereich habilitiert. Leiterin der Brain Bank in Barcelona von 2009–2017, Leiterin von ÖRPE seit Juni 2019.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. med. univ. Sigrid Klotz



Studium der Humanmedizin 2012–2018 an der Medizinischen Universität Wien. Seit Januar 2018 Mitarbeiterin des Österreichischen Referenzzentrums zur Erfassung und Dokumentation menschlicher Prionenerkrankungen. Basisausbildung an der Universitätsklinik für Neurologie, Meduni Wien. Seit Oktober 2019 Ausbildung zum Facharzt für Neuropathologie und PhD-Studium im Bereich Neurodegeneration am Klinischen Institut für Neurologie, Meduni Wien.

Literatur:

1. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr 1920; 57: 1–18.
2. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde – (Spastische Pseudosklerose – Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden.). Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr 1921; 64: 147–228.
3. Schneider K, Fangerau H, Michaelsen B, Raab WHM. The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie. Brain Res Bull 2008; 77: 343–55.
4. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of “Kuru” in the native population. N Engl J Med 1957; 257: 974–8.
5. Whitfield JT, Pako WH, Collinge J, Alpers MP. Mortuary rites of the South Fore and kuru. Philos Trans R Soc B Biol Sci 2008; 363: 3721–4.
6. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. Lancet 1959; 274: 289–90.
7. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature 1967; 214: 764–6.
8. Griffith JS. Self-replication and Scrapie. Nature 1967; 215: 1043–4.
9. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136–44.
10. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–5.
11. Williams ES. Chronic Wasting Disease. Vet Pathol 2005; 42: 530–49.
12. Llewelyn C, Hewitt P, Knight R, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363: 417–21.
13. Budka H. Editorial: The European Response to BSE: A Success Story. EFSA J 2016; 9: 1–3.
14. Gill O, Spencer Y, Richard-Loendt A, Kelly C, Dabaghian R, Boyes L, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. BMJ 2013; 347: f5675.
15. Arbeitskreis CJK des BMG. Richtlinie für den Schutz vor einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei invasiven Eingriffen Risikoanalyse und Risikomanagement 2016; 1–18.
16. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, Van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. Hum Genet 2005; 118: 166–74.
17. Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, Korczyn A. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. Neurology 1994; 44: 1683–6.
18. D'Alessandro M, Petraroli R, Ladogana A, Pocchiari M. High incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in rural Calabria, Italy. Lancet 1998; 352: 1989–90.
19. Brown P. Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. Pediatrics 1988; 81: 85–92.
20. Brown P. The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. Neurology 1988; 38: 1135–7.
21. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease. Am J Pathol 2004; 164: 143–53.
22. Budka H, Will R. The end of the BSE saga: do we still need surveillance for human prion diseases? Swiss Med Wkly 2015; 145: 4546.
23. www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html#vcjd-cases.
24. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, MacLeod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47: 575–82.
25. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology 2005; 64: 1586–91.
26. Gelpi E, Heinzl H, Hofberger R, Unterberger U, Strobel T, Voigtlander T, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Austria: an autopsy-controlled study. Neuroepidemiology 2008; 30: 215–21.
27. Klug GMJA, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1372–7.
28. Corato M, Cereda C, Cova E, Ferraresi C, Ceroni M. Young-onset CJD: age and disease phenotype in variant and sporadic forms. Functional Neurology 2006; 21: 211.
29. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Brain 2004; 127: 2348–59.
30. Buganza M, Ferrari S, Cecchini ME, Orrico D, Monaco S, Zanusso G. The oldest old Creutzfeldt-Jakob disease case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1140–2.
31. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224–33.
32. Liberski PP, Sikorska B, Hauw JJ, Kopp N, Streichenberger N, Giraud P, et al. Ultrastructural characteristics (or evaluation) of creutzfeldt-jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases. Ultrastruct Pathol 2010; 34: 351–61.
33. Kovacs GG, Budka H. Molecular pathology of human prion disease. Int J Mol Sci 2009; 10: 979–99.
34. Gelpi E, Kovacs GG. Prion diseases: A primer for general pathologists. Diagnostic Histopathol 2011; 17: 217–24.
35. Aitken A, Collinge DB, van Heusden BPH, Isobe T, Roseboom PH, Rosenfeld G, et al. 14-3-3 Proteins: a highly conserved, widespread family of eukaryotic proteins. Trends Biochem Sci 1992; 17: 498–501.
36. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012; 79: 1499–506.
37. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Correales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2006; 67: 637–43.
38. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63: 436–42.
39. Green AJE, Zanusso G. Prion protein amplification techniques. Handbook of Clinical Neurology 2018; 153: 357–70.
40. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, et al. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. Prion 2017; 11: 284–92.
41. McGuire LI, Peden AH, Orró CD, Wilham JM, Appleford NE, Mallinson G, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2012; 72: 278–85.
42. Bongiovanni M, Orró C, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G, et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. JAMA Neurol 2017; 74: 155–62.
43. Thompson AGB, Mead SH. Review: Fluid biomarkers in the human prion diseases. Mol Cell Neurosci 2019; 97: 81–92.
44. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. Eur Radiol 2007; 17: 1200–11.
45. Verde F, Ticozzi N, Messina S, Calcagno N, Girotti F, Maderna L, et al. MRI abnormalities found 1 year prior to symptom onset in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 2016; 263: 597–9.
46. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, De Pedro Cuesta J, Knight RSG, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 55: 811–5.
47. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, Van Duijn C, Pileggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2006; 129: 2278–87.
48. Unit NCR & S. PROTOCOL Surveillance of CJD in the UK 2017; Version 4: 1–85.
49. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. Pract Neurol 2017; 17: 113–21.
50. Grau-Rivera O, Gelpi E, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, et al. Clinicopathological correlations and concomitant pathologies in rapidly progressive dementia: a brain bank series. Neurodegener Dis 2015; 15: 350–60.
51. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: A double-blind randomised phase II and observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 119–25.
52. Assar H, Topkian R, Weis S, Rahimi J, Trenkler J, Höftberger R, et al. A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycycline. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 816–8.
53. Al-Ansari A, Robertson NP. Creutzfeldt-Jakob disease: new directions in diagnosis and therapeutics. J Neurol 2017; 264: 1029–31.
54. Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, et al. Tetracyclines affect prion infectivity. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10849–54.

55. Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, et al. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. *Prion* 2015; 9: 75–9.
56. Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J. Intraventricular pentosan polysulfate in human prion diseases: An observational study in the UK. *Eur J Neurol* 2008; 15: 458–64.
57. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: Clinical trial against prion diseases: Symposium: Prion diseases – Updated. *Neuropathology* 2009; 29: 632–6.
58. Haik S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al. Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology* 2004; 63: 2413–5.
59. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334–44.
60. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2013; 81: 2015–23.
61. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714–8.
62. Grande I, Fortea J, Gelpi E, Flamarique I, Udina M, Blanch J, et al. Atypical Creutzfeldt-Jakob disease evolution after electroconvulsive therapy for catatonic depression. *Case Rep Psychiatry* 2011; 2011.
63. Goetz KL, Price TRP. Electroconvulsive therapy in Creutzfeldt-Jakob disease. *Convuls Ther* 1993; 9: 58–62.
64. Panegyres P, Burchell JT. Prion diseases: immunotargets and therapy. *ImmunoTargets Ther* 2016; 5: 57–68.
65. Shrestha R, Trauger-Querry B, Loughrin A, Appleby BS. Visual art therapy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case study. *Neurocase* 2016; 22: 243–7.
66. Kovacs GG, Breydo L, Green R, Kis V, Puska G, Lorincz P, et al. Intracellular processing of disease-associated α -synuclein in the human brain suggests prion-like cell-to-cell spread. *Neurobiol Dis* 2014; 69: 76–92.
67. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239–59.
68. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tetang G, Duyckaerts C, Courade J-P, et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol* 2019; 1: 1–23.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 2

Bezeichnung: IXEL 25 mg und 50 mg Kapseln. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. Hilfsstoffe: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; Kapselhülle 25 mg: Oberteil und Unterteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Kapselhülle 50 mg: Oberteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Unterteil (rostfarben): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern; in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. ATC-Klasse: N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich; **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

▼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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, Austria. drug_safety@roche.com.

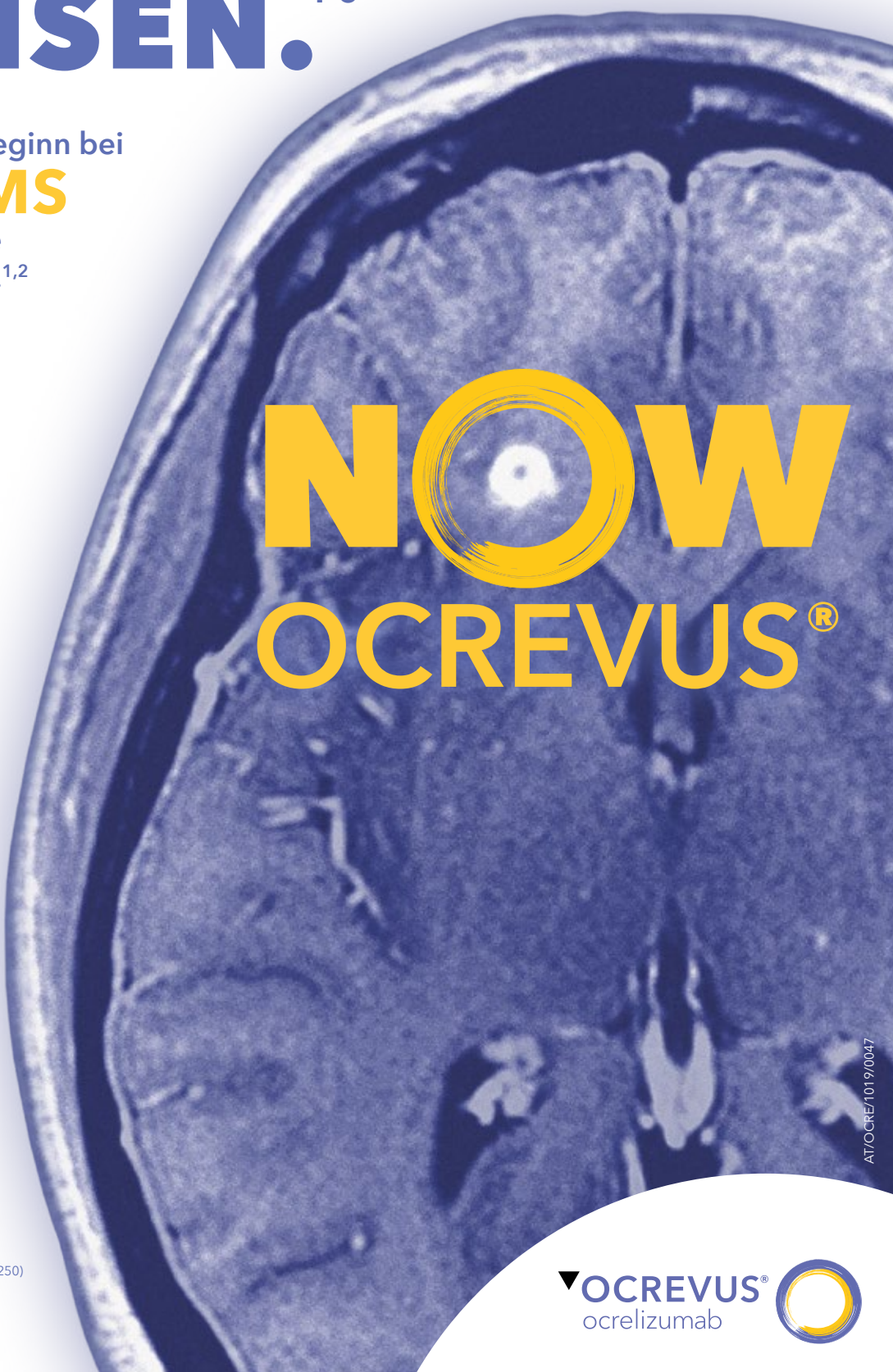
Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml. Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler anti-CD20- Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Schwer immunsupprimierter Zustand (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Bekannte aktive Malignome (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA36. **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.** Dezember 2018

FRÜH STARTEN, PROGRESSION BREMSEN.¹⁻⁵

Frühzeitiger Therapiebeginn bei

RMS oder **PPMS**

kann das Risiko für eine
Progression reduzieren.^{1,2}



NOW
OCREVUS®

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Weiterführende Informationen
auf www.rochescience.at



§ OCREVUS® ist im gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex (EKO) gelistet als Monotherapie bei erwachsenen PatientInnen mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS)

Referenz:

1. Hauser SL et al. N Engl J Med 2017;376:221-234
2. Montalban X et al. N Engl J Med 2017;376:209-220
3. Hauser SL et al. Presented at ECTRIMS 2019 (ePoster EPO1250)
4. Kappos L et al. Presented at ECTRIMS 2018 (Poster P547)
5. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Dezember 2019

▼ **OCREVUS®**
ocrelizumab



Akute mikrochirurgische Resektion beim therapierefraktären Status epilepticus

M. Aichholzer¹, G. Puttinger², H. Stefanits¹, A. Gruber¹

Kurzfassung: Der refraktäre Status epilepticus und noch mehr der superrefraktäre Status epilepticus stellen medizinische und neurologische Notfallsituationen dar. Eine umfassende medikamentöse und anästhesiologische Behandlung, begleitet von immunologischen, antiinflammatorischen, diätologischen, hypothermen und ketogenen Aspekten, ist je nach Ätiologie des Status epilepticus notwendig. Besteht der superrefraktäre Status epilepticus dauerhaft weiter, steigen Morbidität und Mortalität dramatisch an. Ein neurochirurgischer Palliativeingriff in Form einer mikrochirurgischen Resektion stellt in Übereinstimmung von nachweisbaren läsionalen MRT- und EEG-Befunden in wenigen Fällen eine Second-Line-Therapie dar.

Wir schildern den Fall einer 78-jährigen Patientin, die 10 Monate nach Clipping eines rupturierten zerebralen Aneurysmas einen superrefraktären Status epilepticus entwickelte. Vier Wochen nach erfolgloser konservativer

Behandlung erfolgte eine anteriore 2/3-Resektion des rechten Temporallappens, die nicht nur den superrefraktären Status epilepticus durchbrach, sondern auch das Überleben der Patientin sicherte.

Schlüsselwörter: refraktärer Status epilepticus, superrefraktärer Status epilepticus, akute Epilepsiechirurgie, EEG

Abstract: Acute microneurosurgical intervention in refractory status epilepticus. Refractory status epilepticus and even more superrefractory status epilepticus are medical and neurological emergency conditions. The primary aim of treating such a patient is the rapid termination of the status epilepticus with aggressive treatment of the underlying etiology. Therapeutic approaches include the use of benzodiazepines, antiepileptic drugs, intravenous anesthetic drugs, ketamine, magnesium, immunomodulating agents, ketogenic diet and

hypothermia. When refractory status epilepticus fails to respond to medical treatment, morbidity and mortality increase dramatically. Emergency neurosurgery, including resective epilepsy surgery, has been attempted as a second-line therapy in rare cases, where there is a clear-cut electrographic focus and a lesion causing the epilepsy.

We demonstrate a case of a 78-year old female patient who developed a super-refractory status epilepticus 10 months after clipping of a ruptured cerebral aneurysm. Four weeks after ineffective medical therapy a palliative microneurosurgical intervention was performed by resection of the anterior 2/3 of the right temporal lobe. Status epilepticus terminated and the patient survived. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2020; 21 (1): 24–9.

Keywords: refractory status epilepticus, super-refractory status epilepticus, acute epilepsy surgery, EEG

■ Einleitung

Die akute chirurgische Behandlung eines refraktären Status epilepticus (RSE) oder superrefraktären Status epilepticus (SRSE) ist selten und stellt in geeigneten Fällen eine Therapiemöglichkeit der zweiten Wahl dar.

Wir schildern den Fall einer 78-jährigen Patientin, die 10 Monate nach einer erfolgreich behandelten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung einen superrefraktären Status epilepticus entwickelte. Der EEG-Befund sowie die neuroradiologischen Untersuchungen wiesen auf einen Anfallsursprung rechts temporal hin. Sämtliche konservative Therapiemaßnahmen konnten keine Remission des Status erreichen, weshalb als Ultima-ratio-Maßnahme ein epilepsiechirurgischer Eingriff indiziert wurde. Knapp 4 Wochen nach Beginn des SE erfolgte eine rechtsseitige anteriore 2/3 Temporallappenteilresektion. Ein Jahr nach prolongiertem Intensivstations-Aufenthalt hat sich die Patientin wieder gut erholt.

Anhand dieses Falles beleuchten wir die spärlichen aktuellen Publikationen über Indikationen, Möglichkeiten und Erfolg der neurochirurgischen Behandlung beim RSE/SRSE.

■ Fallbeschreibung

Die damals 77-jährige Patientin präsentierte sich mit akuten Kopfschmerzen in der Notaufnahme. Das CCT mit CT-Angiographie zeigte eine Subarachnoidalblutung (SAB) bei einem Arteria communicans anterior- und Mediaaneurysma rechts, die unmittelbar darauf operativ versorgt wurden (Abb. 1). Aufgrund einer Liquorzirkulationsstörung war zudem eine externe Ventikeldrainage indiziert. Zwei Tage später stieg der intrakranielle Druck kontinuierlich an. In der CCT-Verlaufs-kontrolle kamen ein epidurales Hämatom mit Mittellinienshift und enge basale Zisternen zur Darstellung, weswegen eine Entlastungskraniektomie mit Duraerweiterungsplastik durchgeführt wurde.

Fünf Tage später zeigte sich der intrakranielle Druck rückläufig, die Patientin konnte problemlos extubiert werden. Zur Prophylaxe vasospastischer Ischämien erhielt die Patientin bei erhöhten Flusswerten in der transkraniellen Doppleruntersuchung Nimodipin. Ein Monat nach der SAB konnte die Patientin mit reimplantiertem Knochendeckel bei guter Genesung das Krankenhaus verlassen und war in weiterer Folge wieder uneingeschränkt selbständig lebensfähig. Epileptische Anfälle wurden peri- und postoperativ nie registriert.

Neun Monate nach der SAB wurde die Patientin aufgrund einer plötzlichen Wesensveränderung ins Aufnahmehospital eingeliefert. Dort waren zudem Klone im Bereich der linken oberen und unteren Extremität zu objektivieren, woraufhin eine intravenöse antikonvulsive Therapie mit Benzodiazepinen, Levetiracetam und Lacosamid eingeleitet und die Patientin an unsere Klinik überstellt wurde. Klinisch bot sie zu diesem Zeitpunkt eine qualitative Bewusstseinsstrübung, orofaciale Automatismen, intermittierende Blickwendungen

Eingelangt am 20.02.2020, angenommen am 24.02.2020

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurochirurgie, ²Universitätsklinik für Neurologie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. Martin Aichholzer, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz, Neuromed Campus, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-Mail: martin.aichholzer@kepleruniklinikum.at

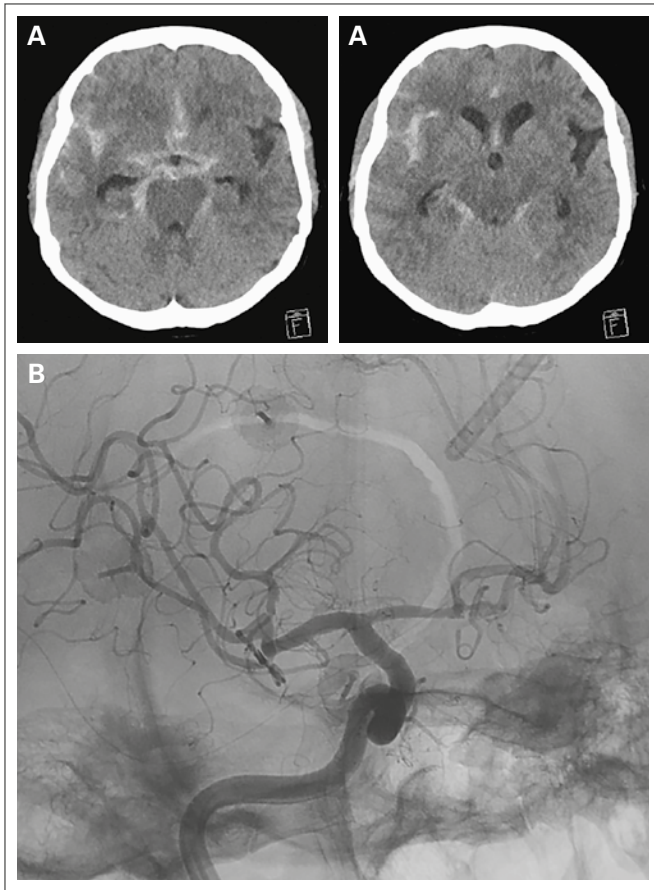


Abbildung 1: A) Native CCT bei Aufnahme nach Subarachnoidalblutung mit Blut in den basalen Zisternen und in der Inselzisterne rechts. B) Digitale Subtraktionsangiographie nach der operativen Versorgung des Arteria communicans anterior- und Arteria cerebri media-Aneurysmas.

nach links sowie intermittierende subtile Klone linksseitig. Trotz raschen intravenösen Ausdosierens der bestehenden 3-fachen antikonvulsiven Therapie und Erweiterung um Valproat besserte sich die Bewusstseinslage der Patientin nicht und das iktale EEG-Muster persistierte, sodass die Diagnose eines nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) mit Koma [1] gestellt wurde.

Die initiale cMRT-Bildgebung zeigte neben den bekannten Narben rechts frontotemporal auch anfallsassoziierte Diffusionsstörungen rechts hippocampal. Nach umgehendem Transfer auf die Intensivstation erhielt die Patientin in Intubationsnarkose Propofol und Midazolam, sodass ein Burst-Suppression-Muster im EEG erreicht wurde. Wegen mangelnder Wirksamkeit wurde Valproat durch Phenytoin und Lacosamid in weiterer Folge durch Perampanel ersetzt. Auch der Einsatz von Ketamin, Thiopental und ein hochdosierter intravenöser Kortisonstoß über 3 Tage konnten den Status epilepticus nicht durchbrechen. In den laufenden EEG-Kontrollen zeigte sich nach Absinken des Barbiturat-Spiegels jeweils ein Wiederauftreten des Status-Musters mit kontinuierlichen „sharp waves“ rechts temporal (Phasenumkehr T4, Frequenz: 1–2 Hz mit Fluktuationen).

In der zweiten cMRT-Untersuchung 3 Wochen nach Onset des SRSE war eine Hippokampusatrophie und -sklerose rechts

mit Status-assoziiierter langstreckiger Signalanhebung in der FLAIR- und Diffusionswichtung und Steigerung des relativen zerebralen Blutvolumens rechts temporomesial zu objektivieren; weiters auch eine Signalsteigerung im Pulvinar thalami in den Diffusions-gewichteten und FLAIR-Sequenzen. Unverändert kamen die Narbenzonen rechts temporal, frontolateral sowie eine superfizielle Hämosiderose rechtshemisphäriell zur Darstellung (Abb. 2).

Zweimalige Lumbalpunktionen sowie die Bestimmung paraneoplastischer und onkoneuronaler Antikörper in Serum und Liquor ergaben jeweils Normalbefunde.

In enger Absprache mit den Angehörigen wurde im breiten interdisziplinären Konsens vor dem Hintergrund der bis dato hohen Lebensqualität der Patientin als Ultima-ratio-Maßnahme ein epilepsiechirurgischer Eingriff vereinbart. Bei Kongruenz der EEG- und cMRT-Befunde erfolgte knapp vier Wochen nach Beginn des SRSE komplikationslos eine anteriore 2/3-Temporallappenteilresektion rechts inklusive intraoperativer MRT zur Bestätigung des chirurgischen Erfolges.

Der histopathologische Befund ergab ein Temporallappenresektat mit reaktiven und narbigen Veränderungen (nach stattgehabter Subarachnoidalblutung 8 Monate zuvor). Temporomesial fand sich eine Hippokampusklerose mit diskreten Neuronenausfällen in CA1 und CA4 (gemäß ILAE-Klassifikation 2013: HS-Typ 1).

Die postoperative CCT-Kontrolle untermauerte ein zufriedenstellendes Ergebnis. Postinterventionell war der SRSE durchbrochen. Die Patientin konnte 5 Tage nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff zur Weiterbehandlung auf die Akutnachsorgestation verlegt werden. Die postoperative Rehabilitation verlief sicherlich auch angesichts des fortgeschrittenen Alters der Patientin protrahiert. Im Rahmen des 5-monatigen Aufenthaltes entwickelte die Patientin eine kardiale Dekompensation bei tachykarden Herzrhythmusstörungen sowie eine Cavakatheterspitzenthrombose, welche eine orale Antikoagulation nötig machte. Sämtliche Komplikationen waren letztlich gut zu beherrschen.

In den postoperativen EEG-Kontrollen zeigten sich neben der regionalen Verlangsamung rechts-hemisphäriell initial vereinzelt subklinische Anfallsmuster rechts parietal mit Phasenumkehr über P4. Zuletzt waren nur mehr sehr spärlich Spike-wave-Paroxysmen rechts parietal eingelagert.

Zum Entlassungszeitpunkt präsentierte sich die Patientin noch deutlich psychomotorisch verlangsamt, sprach einzelne Wörter und wurde in den Rollstuhl mobilisiert. Die antikonvulsive Medikation wurde in weiterer Folge in engmaschigen ambulanten Kontrollen auf eine duale Therapie mit Levetiracetam und Lamotrigin reduziert. Unter weiteren rehabilitativen Maßnahmen im Seniorenheim hat die Patientin nun 20 Monate nach dem SRSE Modified Rankin Scale 3 erreicht: Sie ist mit dem Rollator alleine gehfähig, übt das Stiegensteigen unter Aufsicht, erzählt lang und gern zum Beispiel von modischen Dingen oder Erlebnissen aus der Vergangenheit und ist sehr lebensfroh. Postoperative Anfallsäquivalente waren eigen- und außenanamnestisch nicht mehr zu erheben.

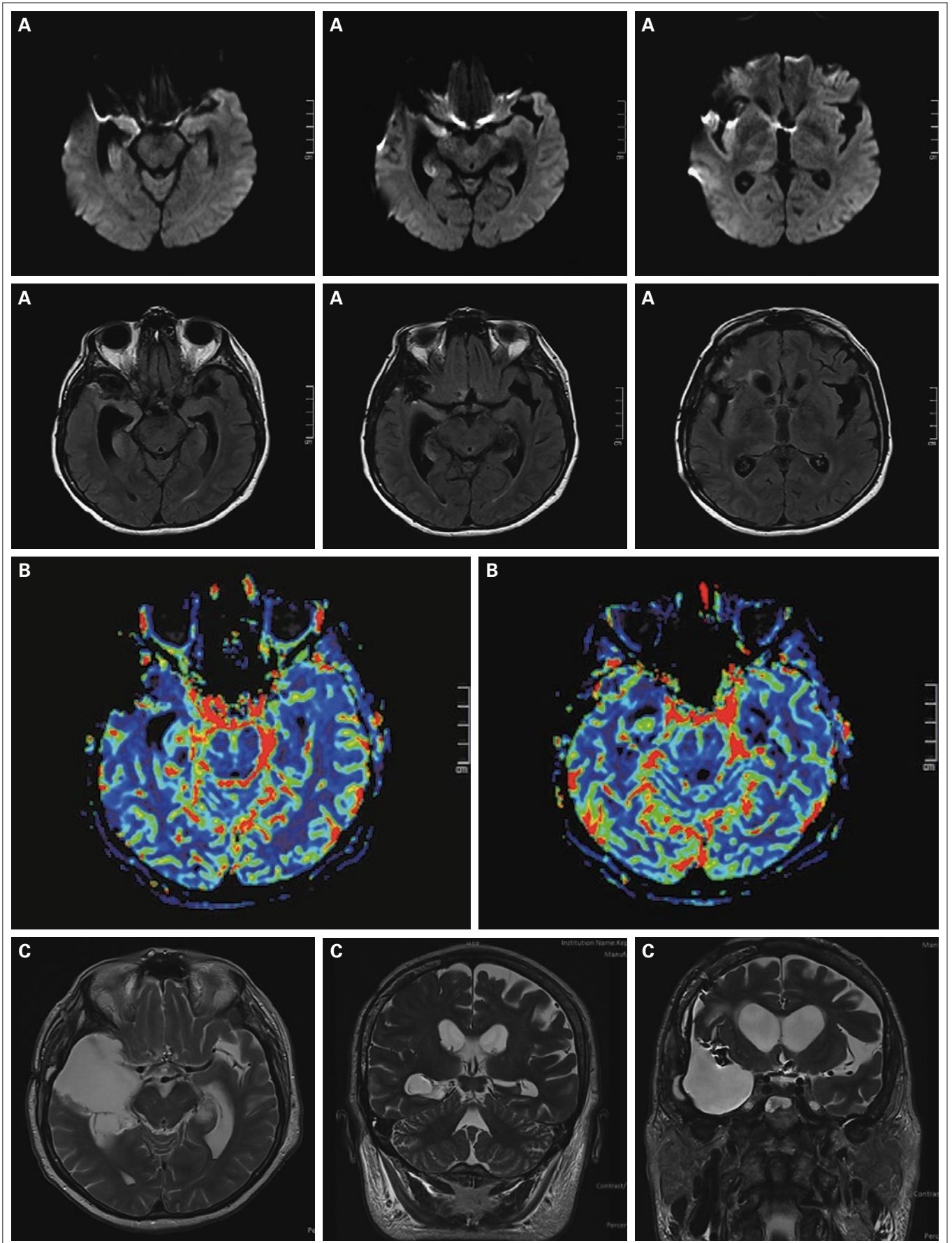


Abbildung 2: A) MRT präoperativ: Diffusionsstörungen (obere Reihe) rechts hippocampal wie auch im Pulvinar thalami, ebendort auch ein hyperintenses FLAIR-Signal (untere Reihe), anfallsassoziiert bzw. auch zugrunde liegende Hippokampussklerose
B) Perfusions-MRT präoperativ: Hyperperfusion rechts temporomesial bei hier zusätzlich gesteigertem relativen zerebralen Blutvolumen im Perfusionsbild, in erster Linie anfallsassoziiert zu interpretieren. Keine eindeutigen Zeichen einer rezenten Ischämie.
C) Postoperatives MRTT2: anteriore 2/3-Resektion des rechten Temporallappens. Metallartefakt im rechten Bild durch Aneurysmenclips an der Mediabifurkation und im Bereich der Arteria communicans anterior.

■ Definition

Ein „refraktärer Status epilepticus“ (RSE) definiert sich durch anhaltende epileptische Anfälle trotz Gabe von Benzodiazepinen als First-Line-Therapie und Antiepileptika als Second-Line-Therapie [2]. Von einem „superrefraktären Status epilepticus“ (SRSE) spricht man, wenn der Status epilepticus (SE) trotz 24 Stunden i.v.-Anästhetika persistiert und wenn ein SE wieder auftritt, nachdem der Patient von den i.v.-Anästhetika entwöhnt wird [3]. Von einem „new-onset refraktären Status epilepticus“ (NORSE) wird dann gesprochen, wenn aus unklarer Ursache ein bis dato gesundes Individuum einen RSE erleidet [4].

Die Ätiologie des RSE kann grob unterteilt werden in Patienten mit und solche ohne vorangegangene epileptische Anfälle. Bei Letzteren sind infektiöse Ätiologien, im Besonderen Enzephalitiden, eine häufige Ursache. Weitere andere Ursachen sind zerebrovaskuläre und immunologische Veränderungen.

Ein RSE ist vergesellschaftet mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität und beträgt etwa knapp ein Drittel der Fälle des SE [3].

■ Konservative Therapie

In der akuten Behandlung des frühen SE werden intravenöse Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam, Clonazepam) und intramuskuläres Midazolam als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. Bei Kindern stellt buccales oder intranasales Midazolam eine hilfreiche Alternative dar. In der Second-line-Therapie werden die Antikonvulsiva Phenytoin, Valproat, Levetiracetam, Lacosamid und Phenobarbital intravenös eingesetzt.

Die Third-Line-Therapie ist bereits die Behandlung des RSE und beinhaltet anästhesiologische Präparate wie Propofol, Thiopental, Pentobarbital oder Midazolam [5]. Thiopental und Pentobarbital stellen wegen der Halbwertszeit nicht die Präparate der ersten Wahl dar, wobei speziell für die älteren Patienten keine ausreichende Datenlage vorliegt. Neben den intravenösen Anästhetika werden auch Ketamin, Magnesium, Steroide und andere Medikamente beim SRSE mit unterschiedlichem Outcome angewendet [5].

■ Prognosefaktoren und Outcome

Prognostisch ungünstige Faktoren sind Stupor, Koma, non-convulsiver SE und ein Alter über 64 Jahre [6]. Die Dauer des RSE und ein Koma länger als zehn Tage führen ebenso zu einem ungünstigen Outcome, wohingegen vorangegangene epileptische Anfälle mit einem günstigen Krankheitsverlauf korrelieren. Die Mortalität des SE beim Erwachsenen beträgt im kurzen Beobachtungszeitraum 9 %, beim RSE 38 % [7].

Eine genaue Analyse der Behandlung von knapp 600 Patienten mit konvulsiven RSE und SRSE mit Beurteilung des Langzeit-Outcomes zeigte, dass 35 % der Patienten verstarben. 35 % erreichten den Ausgangsstatus in der neurologischen Untersuchung. Die restlichen 30 % waren mit unterschiedlichen neurologischen Defiziten auffällig [8]. Weitere Publikationen mit weniger als 100 Patienten kamen zu ähnlichen Langzeitergebnissen [9].

Die Morbidität bei Patienten über dem 70. Lebensjahr beträgt einer aktuellen Studie zufolge 85 % bei Entlassung aus der stationären Behandlung eines SE, verglichen mit 69 % bei der jüngeren Patientengruppe [10]. Auch das Langzeitergebnis zeigt einen deutlichen Unterschied zugunsten der Patientengruppe unter 65. Jahren. Die 10-Jahres-Mortalität nach dem ersten überlebten SE beträgt 32 % in der jüngeren Patientengruppe beziehungsweise 82 % bei den über 65-jährigen [11].

■ Operative Therapie in der Literatur

Eine akute operative Behandlung des SE und RSE ist selten und wurde seit Bestehen der Epilepsiechirurgie im Neuromed Campus des Kepler Universitätsklinikums nach 20 Jahren das 2. Mal durchgeführt. Der oben dargestellte Fall einer 78-jährigen Patientin schildert den typischen Verlauf eines Patienten mit SE mit Weiterentwicklung bis zum SRSE, bei der die mikrochirurgische Behandlung als logische palliative Maßnahme durchgeführt wurde.

In einer aktuellen nordamerikanischen Publikation, in der 9 eigene Erwachsene in einem retrospektiven Follow-up von 9 Jahren und 61 Patienten aus der Literaturrecherche (48 davon pädiatrische Patienten) zu einer epilepsiechirurgisch versorgten Kohorte zusammengeschlossen wurden, wurde ein sehr breites Spektrum möglicher Ursachen für SE und RSE definiert. Unter diesen waren neoplastische, neurodegenerative und inflammatorische Prozesse ebenso wie vaskuläre und narbig-gliotische Veränderungen in ähnlicher Verteilung zu finden [12].

Die Aufteilung zwischen Patienten mit bekannter Epilepsie und De-novo-Epilepsie war annähernd gleich. Ebenso variierte die klinische Präsentation der Patienten: Die eine Hälfte präsentierte sich mit generalisiertem konvulsiven SE oder fokalem motorischen SE, während der Rest mit einem komplex partialen SE auffällig und durch Bewusstseinseinschränkung mit oder ohne motorische Komponente symptomatisch war. Infektiöse, autoimmunologische, paraneoplastische und Antikörper-Untersuchungen wurden durchgeführt, eine Lumbalpunktion erhielten die meisten Patienten. Bei auffälligen Befunden wurden Steroide, Immunglobuline und auch eine Immuntherapie durchgeführt, aber ohne Erfolg.

Bei den 22 beschriebenen erwachsenen Patienten waren 21 MRT-Befunde (95 %) vorliegend. In 85 % der Fälle fanden sich auffällige Veränderungen. In der Hälfte der Fälle wurden lokale oder diffuse unspezifische Veränderungen beschrieben, der Rest war mit solitären neoplastischen, vaskulären oder mesiotemporalen Sklerosen auffällig. Kongruente MRT-EEG Befunde fanden sich in 63 % der berichteten und 67 % der in der Literatur beschriebenen Fälle [12].

Die iktale SPECT stellt eine zusätzliche Information zur Fokuslokalisation dar und wurde in insgesamt fast 40 % der Fälle als ergänzende Diagnostik herangezogen. Andere bildgebende Verfahren wie die FDG-PET-Untersuchung wurden nur in bis zu 20 % unterstützend durchgeführt.

Eine intraoperative Elektrokortikographie (ECoG) zur Bestimmung des Resektionsausmaßes und der subpialen Trans-

sektionen [13] wurde in 20 der 22 operierten erwachsenen Patienten (91 %) durchgeführt, bei den pädiatrischen Fällen wurde die ECoG in 64 % intraoperativ angewendet. Die extraoperative Kortikographie wurde bei einem Erwachsenen und 6 Kindern durchgeführt [12].

Mikrochirurgische Resektion bei erwachsenen Patienten

Bei sieben erwachsenen Patienten der rezenten nordamerikanischen Studie wurde eine unilobäre Resektion durchgeführt, weitere zwei Patienten wurden multilobär reseziert. Alle Patienten haben sich gut vom Eingriff erholt, eine Aphasie und Parese bei 3 Patienten war wegen des notwendigen Resektionsareals im Wernicke-Areal bzw. präzentralen Kortex vorauszu-sehen und eingeplant. Die publizierte Literaturrecherche ergab eine mikrochirurgische Resektion bei fünf (38 %), zusätzliche multiple subpiale Transsektionen (MST) bei vier Patienten (30,8 %). Bei den restlichen vier Patienten (30,8 %) erfolgten diskonnektive Operationen (MST alleinig $n = 1$, Callosostomie $n = 2$, funktionelle Hemisphärektomie $n = 1$). Vier von den 13 Patienten erlitten eine neurologische Ausfallssymptomatik [12].

Mikrochirurgische Resektion bei pädiatrischen Patienten

Im Fall der 48 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und 19 Jahren litten nur 4 Patienten an einer De-novo-Epilepsie (8,3 %), während die anderen 44 bekannte Epilepsiepatienten waren. Magnetresonanztomographische Auffälligkeiten wurden in 39 Patienten (81,3 %) festgestellt, wobei knapp ein Drittel davon fokale kortikale Dysplasien (FCD) waren [12]. Eine mikrochirurgische Resektion wurde in 37 Fällen (77,1 %) durchgeführt, während im überwiegen-den Anteil der pädiatrischen Patienten mit der Diagnose FCD funktionelle und anatomische Hemisphärektomien erfolgten. Eine Anfallsfreiheit oder Besserung der Epilepsie wird in 69 % der Kinder berichtet. Von den nur spärlich angegebenen post-operativen neurologischen Defiziten sind Hemiplegie und Hemianopsie in knapp 70 % der berichteten 26 Kinder aufgetreten.

Ergebnisse

Die gemeinsamen Ergebnisse der Literaturrecherche und der nordamerikanischen Kohorte ergab insgesamt 70 erwachsene Patienten, die einer neurochirurgischen Intervention bei RSE und SRSE unterzogen wurden [12]. Diese Operationen umfassten sowohl mikrochirurgische Läsionektomien, MST, als auch die funktionellen oder anatomischen Hemisphärektomien. Das Outcome bei Entlassung aus der stationären Pflege ist in 70 % der Fälle vorhanden, der Verlauf hinsichtlich des epileptischen Anfallsgeschehens über einen unterschiedlichen Zeitraum liegt in 88,4 % der Fälle vor. Über 90 % der Patienten wurden nach dem operativen Eingriff zum Rehabilitationsaufenthalt oder nach Hause entlassen. Vier Patienten wurden in der Langzeitpflege untergebracht oder verstarben am Ende ihres Spitalsaufenthaltes. Anfallsfreiheit war in 39 Patienten (56 %) nachzuweisen, eine Anfallsverbesserung in 22 Patienten (32 %). Insgesamt ergibt das ein gutes Outcome in 88 % der Patienten. Durch die große Streubreite der demographischen Daten sowie der Ätiologie konnten keine statistisch relevanten Daten erhoben werden.

Statistisch nicht signifikant, aber doch tendenziell auffällig, war die Zeit vom Beginn des SE bis zum operativen Eingriff. Eine kürzere Zeitdauer (innerhalb 14 Tage) ergab eine geringfügig höhere Anfallsfreiheit (91,6 vs. 84 %). Patienten mit entzündlicher oder infektiöser Ätiologie hatten keinen Benefit durch die chirurgische Therapie.

Weiters ergab sich aus dieser Studie die Bedeutung der Übereinstimmung von Art der MRT-Läsion und dem EEG-Untersuchungsergebnis. Fünf von 9 Patienten, die krankheitsrelevante unilobäre MRT-Veränderungen aufwiesen, waren unmittelbar postoperativ und auch im Langzeitverlauf anfallsfrei. Multilobäre Veränderungen bei drei Patienten hingegen resultierten nach der Operation in persistierendem SE oder rezidivierendem SE. Drei Patienten allerdings zeigten trotz solitärer Läsionen keine Korrelation zum Outcome. Eine Übereinstimmung von auffälligen MRT- und EEG-Befunden war in 5 von 8 Patienten vorhanden. Diese Übereinstimmung erzielte nicht immer ein gutes Behandlungsergebnis, hingegen war das Nichtvorhandensein einer Übereinstimmung immer mit einem persistierenden oder rezidivierenden SE verbunden.

■ Diskussion

Während die Behandlung des generalisierten tonisch klonischen Anfalls einem Konsensus zufolge klaren Richtlinien folgt, ist die Behandlungsstrategie beim RSE sehr vielfältig. Das Ziel der Behandlung eines SE und RSE ist – entsprechend ihrer Ursache –, mit medikamentöser und i.v.-anästhesiologischer Medikation die Anfallsaktivität zu stoppen. Gelingt dies nicht, so stellt der SE und RSE mit fortdauernder epileptischer Aktivität eine ernste medizinische und neurologische Notfallsituation dar. Bei kontinuierlichem, längerdauerndem RSE ist eine Mortalitätsrate von 30–50 % beschrieben, begleitet von einem schlechten funktionellen Outcome bei den Überlebenden [14]. Persistierendes Anfallsgeschehen kann durch den Verlust neuronaler Strukturen in den T2- und diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen lokale Atrophien verursachen [15, 16]. Basierend auf diesen Fakten ist bei weiterer Therapieresistenz die operative Behandlung gerechtfertigt.

Nach erfolgloser medikamentöser Behandlung des RSE wurden bereits unterschiedliche chirurgische Strategien versucht, wobei die epilepsiechirurgische Resektion, diskonnektive Eingriffe und die Neuromodulation in Form von elektrischer Stimulation Anwendung fanden. Die Indikation zur akuten neurochirurgischen Intervention beim RSE im Erwachsenenalter ist allerdings nach wie vor nicht klar definiert.

Wie in der pädiatrischen Literatur berichtet, stellt mit 58,3 % die FCD die häufigste Ätiologie für einen operativen Eingriff beim SE dar. Beim Erwachsenen hingegen ist die Ätiologie der SE und RSE deutlich breiter gefächert. Zusätzlich sind in dieser Altersgruppe De-novo-SE deutlich häufiger als im pädiatrischen Patientenkollektiv. Durch die verhältnismäßig kleine Anzahl in den unterschiedlichen Gruppen ist bis dato keine statistische Relevanz für einen erfolgreichen operativen Verlauf erhebbar. Das gilt auch für die Patienten mit bekannter struktureller Epilepsie. Deshalb wird von manchen Autoren zu einer akuten operativen Behandlung ausschließlich im Fall

von übereinstimmenden neuroradiologischen, nuklearmedizinischen und EEG-Befunden geraten [8].

In dem von uns berichteten Fall der 78-jährigen Patientin mit SRSE wurde aufgrund der kongruenten Befunde von cMRT (Abb. 2) und EEG ein unilobärer Anfallsursprung suspekt. Das Resektionsausmaß der anterioren 2/3-Resektion rechts temporal wurde intraoperativ in der MRT kontrolliert und als ausreichend erachtet. Auf eine intraoperative ECoG wurde wegen des präoperativ klar definierten Resektionsausmaßes unter den Vorzeichen eines palliativen Eingriffes bei mesio-temporalen und temporopolaren Veränderungen verzichtet. Der postoperative Verlauf bestätigte die Erkenntnisse aus der Literatur.

Die Dauer vom Beginn der epileptischen Aktivität bis zur operativen Resektion lag in unserem Fall bei 27 Tagen. Verglichen mit den in der Literatur publizierten Fällen liegt die Behandlungs- und Abklärungszeit in unserem Fall im vorderen Drittel (20–90 Tage). In zwei berichteten Fällen führte ein kürzeres Zeitintervall (innerhalb von 14 Tagen) bis zum operativen Eingriff zu einem zwar nicht signifikanten, aber doch besseren Ergebnis bzgl. Anfallsfreiheit (91,6 % vs. 84,6 %).

■ Relevanz für die Praxis

Die akute mikrochirurgische Resektion im Fall eines RSE oder SRSE kann trotz der großen Bandbreite unterschiedlicher Ätiologien erfolgreich sein. Durch die geringe Anzahl der operierten Patienten kann aber keine Voraussage über einen erfolgreichen Eingriff getätigt werden, auch nicht für Patienten mit bekannter läsioneller Epilepsie. Deshalb stellt der akute neurochirurgische Eingriff in vielen Fällen nur eine kleine Option in der Second-Line-Therapie des SRSE dar, wenn eine Übereinstimmung von EEG und MR-tomographischer Läsion gegeben ist.

Patienten mit höherem Lebensalter sind bei operativen Eingriffen einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt. Deshalb gibt es Zentren, die Patienten ab einem Alter von 60 Jahren von einem epilepsiechirurgischen Eingriff ausschließen. In der Literatur findet man Studien, die ein schlechteres Outcome bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren berichten [17]. Zusätzlich wird ein erhöhtes Risiko von Schlaganfällen und Aphasien bei linksseitigen Temporallappenresektionen berichtet [17]. Die Komplikationen in der älteren Patientengruppe waren revisionspflichtige Epiduralhämatome, Pulmonalembolien, Dysphasien und Wundinfektionen. Grivas et al. berichteten in einer Studie mit 52 Patienten in einem Lebensalter über 50 von 7,7 % Komplikationen. Diese umfassten tiefe Beinvenenthrombosen, intrazerebrale Blutungen, Pneumonien und kleine zerebrale Ischämien [18]. Letztlich stellt ein höheres Lebensalter in der Entscheidung über einen epilepsiechirurgischen Eingriff ein Risiko für häufigere perioperative Komplikationen und eine höhere Morbidität bei gleichzeitig schlechterem Outcome hinsichtlich der Reduktion der Anfälle und Chance auf Anfallsfreiheit dar.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

OA Dr. Martin Aichholzer



Geboren 1965. 1985–1992 Medizinstudium in Wien, 1993–2000 Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Wien; seit 2000 Facharzt, seit 2003 Oberarzt an der Neurochirurgischen Abteilung der Landesnervenklinik Linz, 2008 Fellowship an der Yeditepe Universität Istanbul mit Schwerpunkt Neuroonkologie und Schädelbasischirurgie (WFNS Skull Base Center). Schwerpunkte der klinischen Tätigkeit: operative Neuroonkologie, Schädelbasischirurgie, intraoperative Bildgebung und Neuronavigation

Literatur:

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515–23.
2. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol, Neurosurg & Psychiatr* 2005; 76: 534–9.
3. Shorvon S, Ferlisi M. Treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802–18.
4. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL et al. NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 417–20.
5. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017; 44: 65–73.
6. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology* 2006; 66: 1736–8.
7. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology* 2002; 58: 139–42.
8. Shorvon S, Ferlisi M. Outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314–28.
9. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Kalviainen R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: a retrospective population-based study. *Epilepsy Res* 2017; 133: 13–21.
10. Canoui-Poitine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: A case-control study. *Epilepsia* 2011; 52: 1849–56.
11. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, et al. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002; 58: 537–41.
12. Basha M, Suchdev K, Dhakar M, Kupsky WJ, et al. Acute resective surgery for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2017; 27: 370–80.
13. Shah AK, Mittal S. Invasive electroencephalography monitoring: indications and presurgical planning. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17 (Suppl 1): S89–94.
14. Lai A, Outin HD, Jabot J, Megarbane B, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care* 2015; 19: 199.
15. Kumar G, Mittal S, Moudgil SS, Kupsky WJ, Shah AK. Histopathological evidence that hippocampal atrophy following status epilepticus is a result of neuronal necrosis. *J Neurol Sci* 2013; 334: 186–91.
16. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79: 871–7.
17. McLachlan RS, Chovaz CJ, Blume WT, Girving JP. Temporal lobectomy for intractable epilepsy in patients over age 45 years. *Neurology* 1992; 42: 662–5.
18. Grivas A, Schramm J, Kral T, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006; 47: 1364–72.

■ Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies

Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, et al. *BMC Med* 2020; 18: 21.

Abstract

An update of the chapter on Mental, Behavioral and Neurodevelopmental Disorders in the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) is of great interest around the world. The recent approval of the 11th Revision of the ICD (ICD-11) by the World Health Organization (WHO) raises broad questions about the status of nosology of mental disorders as a whole as well as more focused questions regarding changes to the

diagnostic guidelines for specific conditions and the implications of these changes for practice and research. This Forum brings together a broad range of experts to reflect on key changes and controversies in the ICD-11 classification of mental disorders. Taken together, there is consensus that the WHO's focus on global applicability and clinical utility in developing the diagnostic guidelines for this chapter will maximize the likelihood that it will be

adopted by mental health professionals and administrators. This focus is also expected to enhance the application of the guidelines in non-specialist settings and their usefulness for scaling up evidence-based interventions. The new mental disorders classification in ICD-11 and its accompanying diagnostic guidelines therefore represent an important, albeit iterative, advance for the field.

Psychische Störungen, Verhaltens- und Entwicklungsstörungen im ICD-11: Internationale Perspektive hinsichtlich Schlüsseländerungen und Kontroversen

Ein Update des Kapitels über psychische Störungen, Verhaltensstörungen und Entwicklungsstörungen des Nervensystems in der internationalen Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen (ICD) ist weltweit von großem Interesse. Die kürzlich erfolgte Genehmigung der 11. Überarbeitung des ICD (ICD-11) durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wirft umfassende Fragen zum Status der Nosologie von psychischen Störungen insgesamt sowie mehr fokussierte Fragen zu Änderungen der diagnostischen Leitlinien für spezifische Zustände und die Auswirkungen dieser Veränderungen auf Praxis und Forschung auf. Die Autoren stellen eine breite Palette von Experten dar, um wichtige Änderungen und Kontroversen in der ICD-11-Klassifikation von psychischen Stö-

rungen zu reflektieren. Insgesamt besteht Einigkeit darüber, dass die Ausrichtung der WHO auf die weltweite Anwendbarkeit und den klinischen Nutzen bei der Entwicklung der diagnostischen Leitlinien für dieses Kapitel die Wahrscheinlichkeit maximieren wird, dass sie von Angehörigen der psychiatrischen Berufe und Administratoren übernommen werden. Dieser Fokus wird voraussichtlich auch die Anwendung der Richtlinien in nicht spezialisierten Umgebungen und deren Nützlichkeit für die Ausweitung evidenzbasierter Interventionen verbessern. Die neue Klassifikation der psychischen Störungen im ICD-11 und die zugehörigen diagnostischen Richtlinien stellen daher einen wichtigen, wenn auch iterativen Fortschritt für das Gebiet der Psychiatrie und psychotherapeutischen Medizin dar.

Fazit für die Praxis (Auszug aus Stein et al., 2020)

Der Begriff „Entwicklungsstörungen des Nervensystems“ hat eine lange Geschichte, war jedoch in früheren Ausgaben der ICD oder des DSM nicht enthalten. Der Begriff bezieht sich auf eine Gruppe früh einsetzender Störungen, die sich sowohl auf die kognitive als auch auf die kommunikative Entwicklung auswirken, einen multifaktoriellen Ursprung haben, wichtige Geschlechtsunterschiede aufweisen, bei denen Männer häufiger betroffen sind als Frauen, und einen chronischen Verlauf mit allgemeiner Beeinträchtigung bis ins Erwachsenenalter aufweisen. Im ICD-11 können nun sowohl Autismus-Spektrum-Störung (ASS) als auch ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung) in derselben Person nebeneinander diagnostiziert werden. Das Erkrankungsalter von ASS liegt nun in der frühen Entwicklungsphase, anstatt dass ein Erkrankungsalter von 3 Jahren angegeben wird. Weitere wichtige Änderungen betreffen die Tatsache, dass die acht verschiedenen weit verbreiteten Entwicklungsstörungen des ICD-10, darunter Autismus im Kindesalter, atypischer Autismus und Asperger-Syndrom, vollständig

verschwunden sind und nun in einer Kategorie zusammengefasst sind, nämlich ASS.

Die wichtigsten Änderungen bei der Klassifizierung von psychotischen Störungen von ICD-10 zu ICD-11: Der ICD-10-Abschnitt mit dem Titel „Schizophrenie, schizotypische und wahnhaftige Störungen“ wurde durch „Schizophrenie oder andere primäre psychotische Störungen“ ersetzt. Der Begriff „primär“ sollte diese Störungen von bipolaren und anderen psychischen oder medizinischen Störungen unterscheiden, zu denen auch psychotische Symptome gehören können. Dementsprechend sind nicht-primäre als sekundäre psychotische Störungen wie psychotische Störungen aufgrund von Substanzkonsum oder Entzug und psychotische Störungen bei allgemeinen Störungen zu sehen.

Die ICD-11 betrachtet bipolare Störungen wie die ICD-10 als Stimmungsstörungen (jedoch nicht das DSM-5, hier gibt es ein separates Kapitel). Die vielleicht bedeutendste Änderung ist,

dass die ICD-10 zwei oder mehr Episoden erhöhter Stimmung erforderte, während die ICD-11 die Schwelle auf eine oder mehrere manische oder gemischte Episoden gesenkt hat, um eine Diagnose von Bipolar I zu stellen. Eine manische Episode ist daher kein unabhängig diagnostizierbarer Zustand mehr wie im ICD-10.

In der ICD-11 wird eine depressive Episode durch das gleichzeitige Auftreten von mindestens fünf von zehn Symptomen definiert, die fast täglich mindestens zwei Wochen lang auftreten müssen. Eines dieser Symptome muss eine depressive Stimmung sein oder ein deutlich vermindertes Interesse oder Freude an Aktivitäten. Die Stimmungsstörung muss zu einer erheblichen Funktionsbeeinträchtigung führen und darf keine Manifestation eines anderen Gesundheitszustands sein, der auf die Wirkung einer Substanz oder eines Medikaments zurückzuführen ist oder besser durch einen Trauerfall erklärt wird.

Die zehn Symptome sind depressive Verstimmung, deutlich vermindertes Interesse oder Freude an Aktivitäten, eingeschränkte Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit oder ausgeprägte Unentschlossenheit, verringertes Selbstwertgefühl oder übermäßiges oder unangemessenes Schuldgefühl, Hoffungslosigkeit in Bezug auf die Zukunft, wiederkehrende Gedanken an Tod oder Selbstmordgedanken oder Hinweise auf einen Selbstmordversuch, deutlich gestörten oder übermäßigen Schlaf, erhebliche Veränderungen des Appetits oder Gewichts, psychomotorische Erregung oder Verzögerung und verringerte Energie oder Müdigkeit. Die Liste enthält das Symptom „Hoffungslosigkeit“, das in den DSM-5-Kriterien für Major Depression nicht vorhanden ist.

Die Einbeziehung der anhaltenden Trauerstörung in die ICD-11 erfolgte nach sorgfältiger Abwägung der Grenzen zwischen normaler und atypisch schwerer Trauer sowie kultureller / religiöser Beeinflussung der Trauerprozesse. Studienergebnisse wurden als ausreichend beurteilt, um eine formelle Diagnose für die Minderheit der trauernden Personen einzuführen, die möglicherweise professionelle Dienste benötigen, um die anhaltende und schwere Trauer zu überwinden. Die Störung ist gekennzeichnet durch eine anhaltende Sehnsucht oder Beschäftigung mit dem Verstorbenen, begleitet von intensiven emotionalen Schmerzen. Die Diagnose kann nur gestellt werden, wenn die Symptome länger als 6 Monate anhalten (auch länger, wenn längere akute Trauerperioden kulturell normativ sind).

Mit der Einführung des neuen Abschnitts „Störungen aufgrund von Substanzgebrauch oder Suchtverhalten“ führt die ICD-11 die Substanzgebrauchsstörungen mit den Suchtverhaltensstörungen in einen neuen konzeptionellen Rahmen zusammen. Durch die Klassifizierung dieser Erkrankungen innerhalb eines Suchtrahmens unterstützt die ICD-11 den Ansatz, dass Suchtverhalten nicht ausschließlich ein medizinisches Problem darstellt und dass Prävention und Reduzierung der damit verbundenen gesundheitlichen und sozialen Belastung durch Interventionen innerhalb und außerhalb des Gesundheitssektors erreicht werden können.

Im ICD-11 wurde die Klassifizierung von Angststörungen vereinfacht und besser mit einer evidenzbasierten hierarchischen

Taxonomie der Psychopathologie (HiTOP) in Einklang gebracht. Dieses Modell schlägt mehrere Dimensionen höherer Ordnung vor, einschließlich Internalisierungs- und Externalisierungsdimensionen, und zielt darauf ab, eine ätiologische Darstellung von psychischen Störungen zu geben. Es wird vorgeschlagen, dass die Internalisierungsdimension aus mehreren Teilbereichen besteht, einschließlich Angst (z. B. Phobie) und Leiden (z. B. generalisierte Angststörung (GAD), Major Depression). Die ICD-10 gruppierte die meisten Angststörungen und Zwangsstörungen in die heterogene Gruppierung von „neurotischen, stressbedingten und somatoformen Störungen“ (F40 – F48) und teilte Angststörungen in „Phobische Angststörungen“ und „Andere Angststörungen“ auf („GAD, gemischte Angststörungen und Panikstörung“).

Die Zwangsstörungen wurden in eine eigene erweiterte Gruppe von „Zwangsstörungen oder verwandten Störungen“ zusammengefasst. Diese Gruppierung umfasst auch einige neue Störungen wie Horten und körperfokussierte Störungen des repetitiven Verhaltens (erweitert durch die ICD-10-Diagnose der Trichotillomanie).

Die ICD-11 hat eine auch neue Gruppierung von „Störungen, die speziell mit Stress verbunden sind“ inkludiert. Bei den Störungen ist äußerer Stress ein notwendiger und wichtiger kausaler Faktor. Die Gruppierung erfolgt parallel zu „Trauma- und stressbedingten Störungen“ im DSM-5. Es wurde jedoch bewusst darauf verzichtet, den psychologisch wichtigen, aber überstrapazierten Begriff „Trauma“ im ICD-11-Gruppentitel zu verwenden. Die WHO-Arbeitsgruppe entschied, dass es vorzuziehen ist, den Begriff „Stress“ zu verwenden, um die Tendenz zu verringern, jemanden, der professionelle Hilfe sucht, als psychisch „traumatisiert“ zu brandmarken.

Darüber hinaus unterscheiden sich die ICD und das DSM in der Beschreibung stressbedingter Störungen erheblich: Für die ICD-11 sind dies die Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS), die komplexe PTBS, die anhaltende Trauer und die Anpassungsstörungen, wohingegen es sich beim DSM-5 um PTBS, akute Belastungsstörung und Anpassungsstörung handelt.

Die Anpassungsstörung, eine häufig verwendete, aber nicht genau definierte Diagnose (Symptome und Verhaltensstörungen wie bei F3 und F4, Kriterien der Störungen werden jedoch nicht erfüllt), wurde im ICD-11 genauer umformuliert. Die Anpassungsstörung ist nun gekennzeichnet durch das Vorhandensein von zwei Symptomen, nämlich die Beschäftigung mit den Stressfaktoren und Anzeichen für eine mangelnde Anpassung wie Schlaf- oder Konzentrationsprobleme. Die Symptomatik kann innerhalb einiger Tage nach dem Beginn des Stressors auftreten und endet normalerweise innerhalb von 6 Monaten, sofern der Stressor nicht länger anhält. Die Anpassungsstörung ist keine triviale Störung, wenn sie unentdeckt und unbehandelt bleibt, kann sie zu schwereren psychischen Störungen oder einem erhöhten Selbstmordrisiko führen.

Im ICD-11 wird die Klassifikation von Ess- und Fütterungsstörungen kombiniert. Fütterungsstörungen und Essstörungen stellen somit die Integration von zwei zuvor getrennten Abschnitten dar, eine Entscheidung, die Parallelen zu Änderungen im DSM-5 aufweist.

Die ICD-11 ist ein Instrument der WHO für die weltweite Anwendbarkeit und den klinischen Nutzen vor allem in primären Settings. Es wird hoffentlich von Fachleuten und Administratoren für psychische Gesundheit übernommen, und durch die Anwendung nicht spezialisierte Einrichtungen verbessern und seine Nützlichkeit für die Erweiterung evidenzbasierter Interventionen erweisen. Die neue Klassifizierung der psychischen Störungen in der ICD-11 und die dazugehörigen diagnostischen Richtlinien stellen daher einen wichtigen, wenn auch iterativen Fortschritt für das Gebiet der Psychiatrie und Psychotherapeutischen Medizin dar [Stein et al., 2020].

Korrespondenzadresse:

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



News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Ubrogepant for the Treatment of Migraine

Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–41

Abstract

Background: Ubrogepant is an oral, small-molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for acute migraine treatment.

Methods: We conducted a randomized trial to evaluate the efficacy, safety, and side-effect profile of ubrogepant. We assigned adults with migraine, with or without aura, in a 1:1:1 ratio to receive an initial dose of placebo, ubrogepant at a dose of 50 mg, or ubrogepant at a dose of 100 mg for treatment of a single migraine attack, with the option to take a second dose. The coprimary efficacy end points were freedom from pain at 2 hours after the initial dose and absence of the most bothersome migraine-associated symptom at 2 hours. Secondary end points included pain relief (at 2 hours), sustained pain relief (from 2 to 24 hours), sustained freedom from pain (from 2 to 24 hours), and absence of symptoms associated with migraine (photophobia, phonophobia, and nausea) at 2 hours.

Results: A total of 1672 participants were enrolled; 559 were assigned to receive placebo, 556 to receive 50 mg of ubrogepant, and 557 to receive 100 mg of ubrogepant. The percentage of participants who had freedom from pain at 2 hours was 11.8 % in the placebo group, 19.2 % in the 50-mg ubrogepant group ($P = 0.002$, adjusted for multiplicity, for the comparison with placebo), and 21.2 % in the 100-mg ubrogepant group ($P < 0.001$). The percentage of participants who had freedom from the most bothersome symptom at 2 hours was 27.8 % in the placebo group, 38.6 % in the 50-mg ubrogepant group ($P = 0.002$), and 37.7 % in the 100-mg ubrogepant group ($P = 0.002$). Adverse events within 48 hours after the initial or optional second dose were reported in 12.8 % of participants in the placebo group, in 9.4 % in the 50-mg ubrogepant group, and in 16.3 % in the 100-mg ubrogepant group. The most common adverse events were nausea,

somnolence, and dry mouth (reported in 0.4 to 4.1 %); these events were more frequent in the 100-mg ubrogepant group (reported in 2.1 to 4.1 %). Serious adverse events reported within 30 days in the ubrogepant groups included appendicitis, spontaneous abortion, pericardial effusion, and seizure; none of the events occurred within 48 hours after the dose.

Conclusions: A higher percentage of participants who received ubrogepant than of those who received placebo had freedom from pain and absence of the most bothersome symptom at 2 hours after the dose. The most commonly reported adverse events were nausea, somnolence, and dry mouth. Further trials are needed to determine the durability and safety of ubrogepant for acute migraine treatment and to compare it with other drugs for migraine. (Funded by Allergan; ClinicalTrials.gov number, NCT02828020).

Ubrogepant zur Akutherapie der Migräne

Hintergrund: Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, in welcher Ubrogepant, ein Antagonist gegen das Calcitonin-gene related Peptid (CGRP) aus der Gruppe der kleinen Moleküle, zur Akutherapie der Migräne untersucht wurde.

Methoden: Es wurden Patienten mit episodischer Migräne mit und ohne Aura eingeschlossen. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren konnten eingeschlossen werden, nicht

jedoch mit signifikanten zerebrovaskulären oder kardiovaskulären Krankheiten. Weitere Ausschlusskriterien waren erhöhte Transaminasen ($>$ das 1,5-Fache des Normalbereichs) oder erhöhtes Bilirubin, Medikamentenübergebrauch, sowie frühere Teilnahme an Studien mit monoklonalen CGRP-Antikörpern. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert: Ubrogepant 50 mg, Ubrogepant 100 mg oder Placebo. Die Patienten konnten innert 2–48h nach Einnahme der Studienmedikation optional eine zweite Dosis Studienmedikation oder ihre eigene Rescue-Medikation einnehmen. Bei der zweiten Dosis wurde erneut randomisiert, sodass die Patienten in der Ubrogepant-

Gruppe entweder dieselbe Dosis Ubrogapant wie bei der ersten Einnahme erhielten oder Placebo. Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten erneut Placebo. Es gab 2 primäre Endpunkte: Schmerzfürfreiheit 2h nach der Einnahme der Studienmedikation und Abwesenheit des am meisten beeinträchtigenden Symptoms (Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit) nach 2h. Sekundäre Endpunkte waren: Schmerzlinderung nach 2h, anhaltende Schmerzlinderung (2–24h) und das Fehlen von Begleitsymptomen nach zwei Stunden.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 1672 Patienten eingeschlossen: 559 wurden in die Placebogruppe randomisiert, 556 in die Ubrogapant 50 mg-Gruppe und 557 in die Ubrogapant 100 mg-Gruppe. In der Placebogruppe waren 11,8 % nach 2h schmerzfür, in der Ubrogapant 50 mg-Gruppe 19,2 % und in der Ubrogapant 100 mg-Gruppe 21,2 %. Vom am meisten beeinträchtigenden Symptom waren nach 2h 27,8 % in der Placebogruppe, 38,6 % in der Ubrogapant 50 mg-Gruppe und 37,7 % in der Ubrogapant 100 mg-Gruppe befreit. Die Unterschiede zu Placebo waren für die primären Endpunkte deutlich signifikant. Auch die Schmerzlinderung nach 2h (61 % in den

Ubrogapant-Gruppen versus 49 % unter Placebo) und die anhaltende Schmerzlinderung waren in den beiden Ubrogapant-Gruppen signifikant besser. Es nahmen 38,6 % der Patienten die optionale zweite Dosis. Eine Rescue-Medikation wurde von 28,7 % der Patienten in der Placebogruppe, 16,3 % in der Ubrogapant 50 mg-Gruppe und von 15,2 % in der Ubrogapant 100 mg-Gruppe genommen. Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit, Müdigkeit und Mundtrockenheit. Bei 6 Teilnehmern wurden erhöhte Leberwerte beobachtet: bei einem Patienten in der Placebogruppe, bei 2 in der Ubrogapant 50 mg-Gruppe und bei 3 in der Ubrogapant 100 mg-Gruppe. Von einem unabhängigen Komitee wurden 2 dieser Fälle in einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht: 1 in der Placebogruppe und 1 in der Ubrogapant 100 mg-Gruppe. Die anderen 4 Fälle von Leberwerterhöhungen wurden nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Konklusion: Die Autoren schlussfolgern, dass Ubrogapant in der Akuttherapie der Migräne wirksam ist, wobei kein direkter Vergleich mit anderen effektiven Substanzen erfolgte.

Kommentar

Ubrogapant ist ein CGRP-Antagonist aus der Gruppe der kleinen Moleküle (Substanzgruppe der Gepants), der zu nur zu einem geringen Anteil die Blut-Hirnschranke überwindet und zusätzlich zum CGRP-Rezeptor auch am Amylin-1-Rezeptor (AMY1-Rezeptor) bindet [2]. Es ist in den USA seit Dezember 2019 unter dem Namen Ubrelvy® zugelassen. Verglichen mit Triptanen oder Lasmiditan [3, 4] scheint der Anteil der schmerzfür Patienten nach 2 Stunden etwas geringer [5]. Der Anteil der schmerzfür Patienten im Zeitintervall von 2–24h nach der Einnahme von 50 mg Ubrogapant unterschied sich nicht signifikant von der Placebogruppe, weshalb gemäß dem statistische Modell keine Aussage betreffend anhaltender Schmerzfürfreiheit gemacht werden konnte. (In einer Tabelle wird der Anteil der anhaltend schmerzfür Patienten mit 15,4 % angegeben, was signifikant wäre. Auch die anhaltende Schmerzlinderung war in den beiden Verumgruppen signifikant häufiger).

In der vorliegenden Studie waren Patienten, die an Studien mit monoklonalen CGRP-Antikörpern zur Migräneprophylaxe teilgenommen hatten, ausgeschlossen. Während der Studienperiode war diese Substanzgruppe zur Migräneprophylaxe noch nicht zugelassen, sodass eine gemeinsame Anwendung von CGRP-

Antikörpern und CGRP-Antagonisten aus der Gruppe der kleinen Moleküle hier nicht untersucht wurde. Die Kombinierbarkeit von neuen Akuttherapeutika mit CGRP-Antikörpern ist relevant, da letztere zunehmend zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Bei 2 Patienten wurde in einem Abstract eine problemlose Kombination von Rimegepant, einem weiteren Gepant, und Erenumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptorkomplex, beschrieben [6], wobei natürlich mehr Daten notwendig sind.

Die mögliche Rolle der Gepants in der Migränetherapie muss noch näher etabliert werden, wobei jede Erweiterung des therapeutischen Repertoires zu begrüßen ist. Ein Vorteil könnte die Anwendbarkeit bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren sein, wobei dies auch noch näher untersucht werden sollte (CGRP hat eine vaskuläre Schutzfunktion). Bemerkenswert ist auch, dass der CGRP-Pathway sowohl für die Akuttherapie als auch für die Prophylaxe der Migräne relevant ist. Es ergibt sich somit die interessante Frage, ob unter häufigem Gebrauch von Gepants vielleicht kein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch entsteht, da dann eine prophylaktische Wirkung zum Tragen kommen könnte.

■ Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–35

Abstract

Background: Andexanet alfa is a modified recombinant inactive form of human factor Xa developed for reversal of factor Xa inhibitors.

Methods: We evaluated 352 patients who had acute major bleeding within 18 hours after administration of a factor Xa inhibitor. The patients received a bolus of andexanet, followed by a 2-hour infusion. The coprimary out-

comes were the percent change in anti-factor Xa activity after andexanet treatment and the percentage of patients with excellent or good hemostatic efficacy at 12 hours after the end of the infusion, with hemostatic efficacy adjudicated on the basis of prespecified criteria. Efficacy was assessed in the subgroup of patients with confirmed major bleeding and baseline anti-factor

Xa activity of at least 75 ng per milliliter (or ≥ 0.25 IU per milliliter for those receiving enoxaparin).

Results: Patients had a mean age of 77 years, and most had substantial cardiovascular disease. Bleeding was predominantly intracranial (in 227 patients [64 %]) or gastrointestinal (in 90 patients [26 %]). In patients who had received apixaban, the median anti-factor Xa ac-

tivity decreased from 149.7 ng per milliliter at baseline to 11.1 ng per milliliter after the andexanet bolus (92 % reduction; 95 % confidence interval [CI], 91 to 93); in patients who had received rivaroxaban, the median value decreased from 211.8 ng per milliliter to 14.2 ng per milliliter (92 % reduction; 95 % CI, 88 to 94). Excellent or good hemostasis occurred in 204 of 249 patients (82 %)

who could be evaluated. Within 30 days, death occurred in 49 patients (14 %) and a thrombotic event in 34 (10 %). Reduction in anti-factor Xa activity was not predictive of hemostatic efficacy overall but was modestly predictive in patients with intracranial hemorrhage.

Conclusions: In patients with acute major bleeding associated with the use of a factor Xa inhibitor, treatment with an-

dexanet markedly reduced anti-factor Xa activity, and 82 % of patients had excellent or good hemostatic efficacy at 12 hours, as adjudicated according to prespecified criteria. (Funded by Portola Pharmaceuticals; ANNEXA-4 ClinicalTrials.gov number, NCT02329327)

Andexanet Alfa zur Behandlung von Blutungen bei Faktor-Xa-Inhibitoren

Hintergrund: Andexanet alfa ist ein modifizierter, nicht aktiver, humaner Faktor Xa, der als Antagonist für direkte Faktor-Xa-Inhibitoren entwickelt wurde.

Methoden: Es wurden 352 Patienten mit schweren Blutungen, die bis zu 18h zuvor einen Faktor-Xa-Inhibitor bekommen hatten, evaluiert. Die Patienten erhielten einen Bolus von Andexanet alfa, gefolgt von einer Infusion über 2h. Es gab 2 primäre Endpunkte: die prozentuelle Veränderung der Anti-Xa-Aktivität nach der Infusion sowie die hämostatische Effizienz 12h nach der Infusion. Patienten mit intrakraniellen Blutungen mit einem Glasgow Coma Score von < 7 oder einem Blutungsvolumen > 60 cm³ (entspricht einem Radius von 2,4 cm) wurden nicht eingeschlossen. Für intrakranielle Blutungen galt eine Volumszunahme um ≤ 20 % im Vergleich zur Ausgangsgröße sowohl nach 1 und 12h nach der Infusion als exzellentes Outcome, während eine ≤ 35 %ige Zunahme nach 12h als gutes Outcome betrachtet wurde. Bei subarachnoidalen oder subduralen Blutungen wurde die Hämatomdicke zur Graduierung herangezogen.

Ergebnisse: Die Patienten hatten in der Anamnese kardiovaskuläre Krankheiten, wobei Vorhofflimmern in 80 % der Fälle die Indikation für die Antikoagulation war. Es wurden vorwiegend Patienten mit intrakraniellen (64 %) oder gastrointestinalen (26 %) Blutungen behandelt. 36 % der Patienten hatten Rivaroxaban erhalten, 55 % Apixaban, 3 % Edoxapan und 6 % Enoxaparin. Nach der Bolus-Behandlung kam es bei den mit Rivaroxaban und Apixaban behandelten Patienten zu einer 92%igen Reduktion der Anti-Xa-Aktivität, bei den mit Enoxaparin behandelten zu einer 75%igen Reduktion. Nach 4

Stunden kam es wieder zu einem Anstieg der Anti-Xa-Aktivität. Die hämostatische Wirkung wurde in 82 % der Fälle als exzellent oder gut beschrieben. Innert 30 Tagen starben 14 % der Patienten, in 10 % kam es zu einem thrombotischen Ereignis.

Konklusion: Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlung mit Andexanet alfa bei Blutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren zu einer signifikanten Reduktion der Anti-Xa-Aktivität führt, bei guter hämostatischer Wirksamkeit.

Kommentar

Andexanet alfa ist in Österreich unter dem Namen Ondexya® zur Behandlung lebensbedrohlicher oder nicht anders kontrollierbarer Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban zugelassen. Es handelt sich um einen rekombinant hergestellten, biologisch nicht aktiven Faktor Xa, der die Faktor-Xa-Inhibitoren kompetitiv hemmt. Das erklärt, weshalb es nach der Bolusgabe wiederum zu einem Anstieg der Anti-Xa-Aktivität kommen kann.

Blutungen unter neuen Antikoagulationen haben ein schlechtes Outcome, wobei die Therapie mit Prothrombinkomplex-Konzentrat keine gesicherte Wirksamkeit hat [8]. Ein Antidot für direkte Faktor Xa-Inhibitoren wurde seit längerem erwartet. Die vorliegende Studie liefert erste Evidenz für eine Wirksamkeit von Andexanet alfa bei Hirnblutungen unter direkten Faktor-Xa-Inhibitoren. Es handelt sich jedoch um eine offene Studie ohne Kontrollgruppe, wobei spezifische neurologische Outcomes nicht berücksichtigt wurden. Weitere Studien zu Hirnblutungen laufen, Zentren sind u.a. die Univ-Klinik für Neurologie in Wien sowie das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien. Ein möglicher prothrombotischer Effekt von Andexanet alpha wird diskutiert – wobei gesagt werden muss, dass die untersuchte Patientengruppe sowieso ein hohes Thrombembolierisiko hat.

Literatur:

1. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–41.
2. Moore E, Fraley ME, Bell IM, et al. Characterization of ubrogepant: a potent and selective antagonist of the human calcitonin gene-related peptide receptor. *J Pharmacol Exper Ther* 2020; Jan 28. pii: jpet.119.261065. doi: 10.1124/jpet.119.261065. [Epub ahead of print]
3. Goadsby PJ, Wietecha LA, Denhehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 1894–904.
4. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018; 91: e2222–e2232.
5. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015; 55 (Suppl 4): 221–35.
6. Mullin K, Croop R, et al. Successful gepant-mono monoclonal antibody combination: rimegepant 75 mg for acute treatment of attacks during preventive therapy with erenumab. *International Headache Conference* 2019; IHC-PO-132.
7. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–35.
8. Purruccer JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73: 169–77.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

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

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

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

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

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



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 08.2019

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

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

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

Zur Sozialästhetik der Künstlichen Intelligenz

O. Scheibenbogen, M. Musalek

„Lächelt die Maschine!“ So lautete der Titel des 5. Wiener Sozialästhetik-Symposiums des Instituts für Sozialästhetik und psychische Gesundheit an der Sigmund Freud Privatuniversität Wien am 15. Februar 2020.

Derzeit wird im gesellschaftlichen Diskurs über Künstliche Intelligenz und Maschinenlernen der technologieinduzierte Appetenz-Aversionskonflikt sehr deutlich. Viele, vor allem ältere Menschen zeichnen das Bild einer Dystopie – einer negativen Utopie –, in der Künstliche Intelligenzen die Herrschaft über uns Menschen übernehmen. Genährt wird diese Furcht sehr häufig aus dem Gefühl, mit dieser disruptiven Technologie nicht mehr mithalten zu können, letztlich aus Unverständnis und mangelndem Wissen. Filme und Science-fiction-Romane schüren durch die Thematisierung des Kontrollverlustes und der Verselbständigung dieser neuen Technologie einerseits zusätzlich Ängste und prophezeien den Weg in eine evolutionäre Sackgasse, aus der wir Menschen uns nicht mehr selbst befreien können. Andererseits wohnt der Künstlichen Intelligenz eine enorme Faszination inne, der wir uns ob der gigantischen Möglichkeiten kaum entziehen können. Der Wunsch nach der Erschaffung eines möglichst realitätsnahen Abbilds des Menschen oder einzelner Teile ist wahrscheinlich so alt wie die Menschheit selbst und findet sich z. B. in der Erzählung über Pygmalion und Galatea, im jüdischen Golem, aber auch in Mary Shelley's Frankenstein.

In der aktuellen und in den letzten Jahren stark intensivierten Debatte rund um das Thema Künstliche Intelligenz erfährt der Determinismus mit seiner Grundauffassung der kausalen Vorbestimmtheit ein unerwartetes Revival und bedroht die mühsam eroberte Autonomie des Individuums im postmodernen Zeitalter und somit auch unser Menschenbild. Doch müssen wir uns tatsächlich vor den Maschinen fürchten? Oder wird im gesellschaftlichen Diskurs in Bezug auf die Abschätzung von Nutzen und Risiko der KI nicht vieles sehr verzerrt und populistisch dargestellt?



Zu allererst besteht bis heute Unklarheit darüber, was Künstliche Intelligenz denn wirklich sei. Ist eine Definition des Begriffs der natürlichen Intelligenz schon schwierig – Generationen an Psychologen haben sich daran schon versucht –, gelingt bei jener der KI lediglich eine Unterteilung in schwache (Simulation von intelligentem Verhalten durch Mittel der Mathematik und Informatik) und starke KI (Schaffung von Bewusstsein). Letztere ist bis heute bloße Fiktion und resultiert wahrscheinlich aus einer Projektion, d. h. einer Zuschreibung menschlicher Eigenschaften in Maschinen. Schon in der frühesten Kindheit zeigen wir Menschen antropomorphes Verhalten, wir beseelen leblose Objekte wie Puppen mit Leben und üben so

Grundformen der sozialen Interaktion. Wir geben Autos Namen und beginnen mit Computern zu sprechen und ihnen gut zuzureden, wenn diese nicht das machen, was wir wollen. Wir nehmen technischen Geräten durch die Antropomorphisierung das Befremdliche. Es ist doch selbstverständlich, dass ein Computer am Montagmorgen Anlaufschwierigkeiten hat oder am Freitagnachmittag so wie wir Menschen schon müde und erschöpft ist. Diese Erklärungen helfen uns, ein wenig Licht in das Unverständliche, das Unbegreifliche zu bringen.

Am Symposium wurde mehrfach die Frage diskutiert, ob es sich nicht bei der Verwendung des Begriffs der Künstlichen Intelligenz um einen selbstdegradierenden und selbstreduktionistischen Akt handelt, der dem Gesamtkunstwerk Mensch in keiner Art und Weise gerecht werden kann. Der KI-Begriff reduziert menschliches Handeln auf rein logisches Handeln, das einer klaren Wenn-Dann-Beziehung folgt. Emotionen und Gefühle werden – so wie schon bei den Stoikern – als störende Entitäten ausgeklammert und finden keine Berücksichtigung. Verwenden wir den KI-Begriff, so kommt dies einer Entkörperung des Wissens gleich, wir ignorieren die Nicht-Separation von Körper, Geist und Seele, dies kommt einer Abwendung vom Leiblichkeitskonzept gleich. Wie beim Menschen – verfolgt man dieses





Bild konsequent weiter – sollten durch Lernprozesse der Software einer KI auch die Hardware eine Veränderung widerfahren. Bis heute tut sie das nicht.

All diese Ängste und Dystopien sind insofern überzogen, als sich die sogenannte Künstliche Intelligenz – zumindest dann, wenn man mit diesem Begriff etwas Menschenähnliches oder sogar Menschenüberragendes verbindet – letztendlich doch nur als ein Etikettenschwindel entpuppt. Auch die komplizierteste, sich selbst weiterentwickelnde Maschine bleibt eine Maschine, auch das komplizierteste Rechenprogramm bleibt ein mathematischer Algorithmus. Zentraler Unterschied zwischen Mensch und Maschine ist der Umstand, dass der Mensch lebt, die Maschine nur ist. Als Lebewesen, als lebendes und lebendiges Wesen, kann der Mensch sich selbst reflektieren, sich fühlen und spüren und sich auf diese Weise selbst erleben. Die Maschine bleibt als Ding hier im „als ob“ verhaftet – die Maschine kann immer nur so tun, als ob sie fühlt, spürt oder

etwas erlebt. Der Mensch kann warmherzig lächeln und auch herzlich lachen, die Rechenmaschine kann ein Lächeln und Lachen nur vortäuschen.

Im Rahmen des Symposiums wurden sozialästhetische Themen aus den unterschiedlichsten Perspektiven und durch Vertreter aus zahlreichen Fachdisziplinen beleuchtet. Neben der Frage nach dem „Geschlecht von Maschinen“ und der Darstellung der KI-Technologie in Film und Literatur wurde u.a. auch der Einfluss der Digitalität und der neuen Medien auf die ästhetische und visuelle Wahrnehmung beleuchtet. Einen weiteren Schwerpunkt bildete der Einsatz von Künstlicher Intelligenz im medizinischen Alltag. Auch hier zeigte sich sehr rasch und eindrucksvoll, dass KI-Systeme lediglich eine Unterstützung für den Arzt darstellen, diesen aber keinesfalls ersetzen können. Bestrebungen, aus Ökonomisierungsgründen Menschen durch Maschinen zu ersetzen, ist mit aller gebotenen Kraft entgegen zu treten. Denn das, was Maschinen neben

einem eigenen Bewusstsein fehlt, ist die Möglichkeit, intuitiv zu handeln. Intuition ist keinesfalls das Gegenteil von Rationalität, vielmehr ist sie eine enorm bedeutsame Fähigkeit des Menschen, auch bei knappen zeitlichen, kognitiven und motivationalen Ressourcen dennoch ein Höchstmaß an vernünftigen Entscheidungen zu treffen. Auch wenn Computer heute bereits eine enorme Rechenleistung aufweisen, so sind wir Menschen und die Umwelt, in der wir leben, viel zu komplex, um diese durch Algorithmen vollständig beschreiben zu können. Deshalb ist eine Maschine eine Maschine und ein Mensch ein Gesamt-kunstwerk.

Das Institut für Sozialästhetik und psychische Gesundheit beschäftigt sich nicht nur mit dem Nutzen und der Nützlichkeit des uns im Alltag Gegebenen, vielmehr stehen im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses die mannigfachen Gesichtspunkte des uns umgebenden und gegenüberstehenden Schönen in all seinen positiven und negativen Wirkungen. Der Mensch wird dabei als ein soziales Wesen aufgefasst, das sich im Mit-Sein mit dem anderen konstituiert und manifestiert.

Weitere Informationen
zu Veranstaltungen und Aktivitäten
finden Sie unter:

<http://sozialaesthetik.sfu.ac.at/>

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek
Anton Proksch Institut, API Betriebs
gemeinnützige GmbH
A-1230 Wien, Gräfin-Zichy-Straße 4–6
E-Mail: margit.zangerle@api.or.at
www.antonprokschinstitut.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 08.2019. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: regulatory@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

CIR_2019_008

■ Fingolimod (Gilenya®) bei Multipler Sklerose (RRMS) – 14-Jahres-Daten zu Fingolimod: unverändertes Sicherheitsprofil, anhaltend niedrige Krankheitsaktivität

Die LONGTERMS-Studie [1] zeigt: Fingolimod hat bei remittierender schubförmiger MS ein langfristig günstiges Sicherheitsprofil und ist anhaltend wirksam. Innerhalb von bis zu 14 Jahren traten keine neuen Sicherheitssignale auf und die Schubrate sank kontinuierlich.

Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR-) Modulator Fingolimod war der erste zugelassene orale Wirkstoff für die Behandlung der remittierenden schub-

förmigen Multiplen Sklerose (RRMS) [2]. Die Studien FREEDOMS [3] und FREEDOMS II [4] zeigen die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Pla-

cebo, die TRANSFORMS-Studie [5] die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Interferon (IFN) beta-1a.

Patienten mit RRMS benötigen eine Langzeittherapie. Daher sind die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wesentliche Kriterien für die Therapiewahl.

Erste Ergebnisse von Extensionsstudien [6, 7] und Erfahrungen mit Fingolimod unter Alltagsbedingungen [8–13] decken sich weitgehend mit den Ergebnissen der klinischen Studien. Mittlerweile liegen Daten über einen Zeitraum von bis zu 14 Jahren zu Fingolimod 0,5 mg aus der LONGTERMS-Studie [1] vor. Auch ihre Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Erkenntnissen überein: Fingolimod hat ein beständiges Sicherheitsprofil und zeigte anhaltende Wirkung.

85 % der Patienten beendeten die LONGTERMS-Studie

Die LONGTERMS-Studie [1] ist eine Open-Label-Phase-IIIb-Extensionsstudie, an der Patienten teilnehmen konnten, die im Rahmen des Fingolimod-Studienprogramms mit Fingolimod behandelt worden waren (Abb. 1). Insgesamt wurden 4.086 Patienten in die LONGTERMS-Studie aufgenommen, 3.480 Patienten (85,2 %) beendeten die Studie.

Die mediane Dauer der Fingolimod-Therapie lag bei 944,5 Tagen (75–4.777).

- 1.709 (41,8 %) der Patienten wurden ≥ 5 Jahre,
- 1.005 (24,6 %) ≥ 8 Jahre und
- 152 (3,7 %) ≥ 10 Jahre mit Fingolimod behandelt.

Insgesamt umfassen die Daten bis zum Ende der LONGTERMS-Studie 17.311 Patientenjahre.

Studienabbrüche

Nur 223 (5,5 %) der Patienten der Sicherheitspopulation beendeten die Therapie mit Fingolimod aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE). Hauptgründe waren Lymphopenie (n = 17; 0,4 %), Leberwertanstiege (n = 10; 0,2 %) und Basalzellkarzinome (n = 10; 0,2 %) [1].

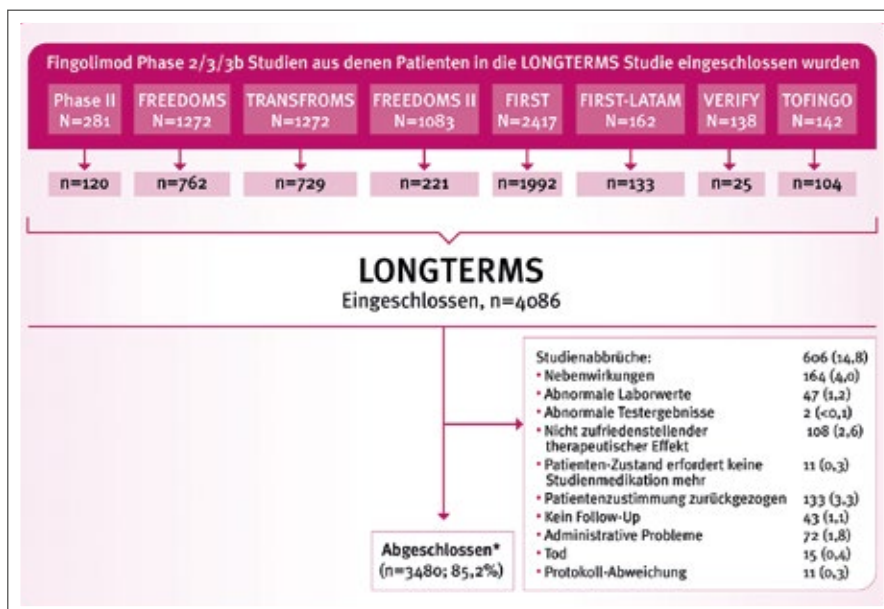


Abbildung 1: 85,2 % der Patienten beendeten die LONGTERMS-Studie zu Fingolimod (Therapiedauer bis zu 14 Jahre) (mod. und übersetzt nach [1], Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0)

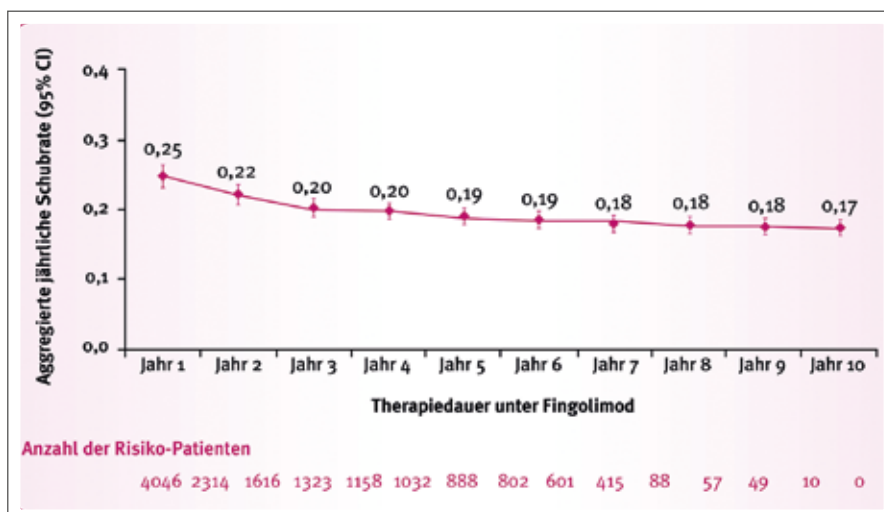


Abbildung 2: Unter der Fingolimod-Langzeittherapie sank die jährliche Schubrate kontinuierlich (LONGTERMS-Studie) (mod. und übersetzt nach [1], Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0)

Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Fingolimod

Die aggregierte jährliche Schubrate sank unter Therapie mit Fingolimod (jede Dosis) von

- 0,22 in Jahr 2 auf
- 0,17 zu Jahr 10 (Abb. 2).

Im Therapieverlauf verringerte sich der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Schub von

- 9,7 % in Jahr 2 auf
- 5,5 % in Jahr 5 und auf
- 0,6 % in Jahr 10 (Abb. 3).

Der Schubratenverlauf unter Fingolimod 0,5 mg war ähnlich wie in der gesamten Fingolimod-Gruppe. 45,5 % der mit Fingolimod behandelten Patienten blieben bis Jahr 10 schubfrei.

Der EDSS stieg im Studienzeitraum leicht an. Im Vergleich zum Ausgangs-EDSS war der EDSS in Jahr 1 um 0,01 Punkte verringert und in Jahr 10 um 0,40 Punkte erhöht.

Einen stabilen EDSS von Studienbeginn bis Jahr 10 wiesen 63,4 % der Patienten in der Fingolimod-Gesamtgruppe und 67,0 % der Patienten in der Fingolimod-0,5-mg-Gruppe auf.

Frei von einer über 6 Monate bestätigten Behinderungsprogression zu Jahr 10 waren 63,2 % der Fingolimod-Gesamtgruppe und 68,1 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg.

Am Ende von Jahr 10 erreichte die Mehrheit der Patienten nicht die EDSS-Meilensteine von $\geq 4,0$ (67,7 %), $\geq 6,0$ (84,8 %) und $\geq 7,0$ (96 %) (Abb. 4).

Die jährliche Rate neuer oder vergrößerter T2-Läsionen sank in der Fingolimod-Gesamtgruppe von 1,02 in Jahr 2 auf 0,71 in Jahr 10. Die durchschnittliche Zahl T1-hypointensiver Läsionen stieg vom Ausgangswert zu Jahr 2 an und blieb danach stabil. In Jahr 10 war das Hirnvolumen gegenüber dem Ausgangswert um 3,2 % verringert. Die Veränderung des Hirnvolumens blieb im Studienverlauf stabil.

Bei einer kleinen Gruppe von Patienten liegen auch Daten zum Verlauf der Neurofilament-Leichtketten (NfL) vor. Die Spiegel waren in der Fingolimod-0,5-mg-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten in den ur-

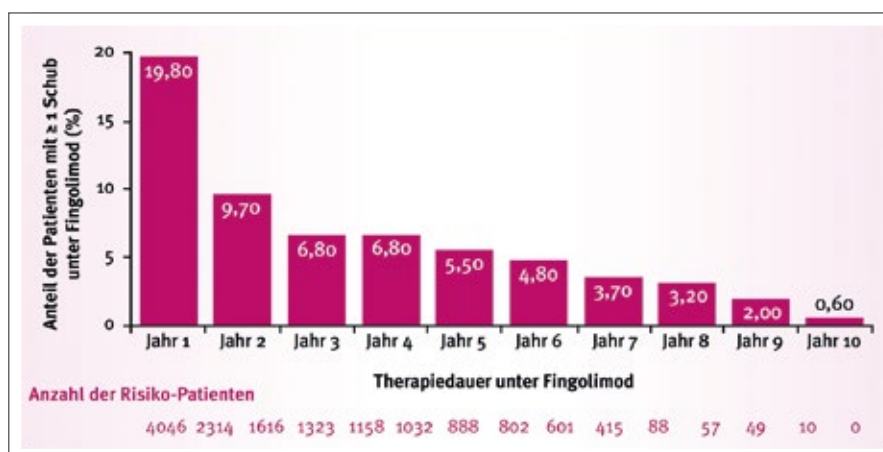


Abbildung 3: 10 Jahre Therapie mit Fingolimod: Immer weniger Patienten mit Schüben (LONGTERMS-Studie (mod. und übersetzt nach [1], Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0))

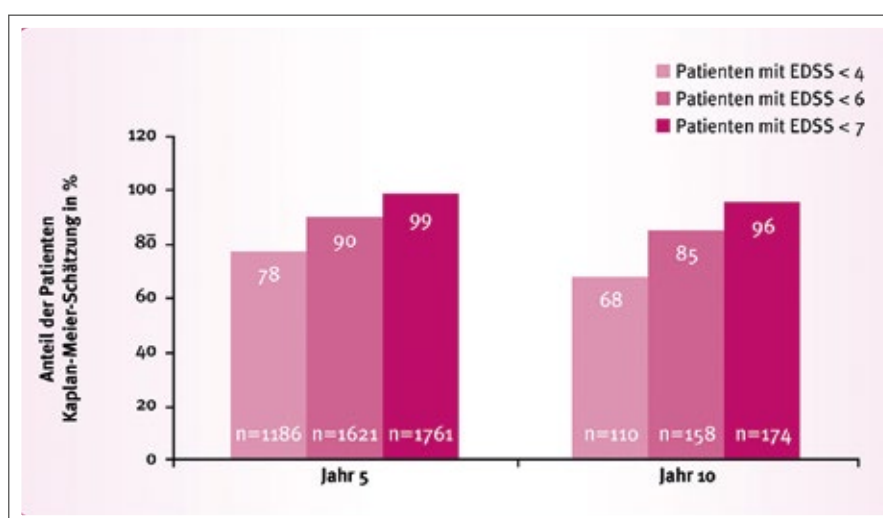


Abbildung 4: Nach 10 Jahren Therapie mit Fingolimod: 68 % der Patienten EDSS < 4, 96 % der Patienten EDSS < 7 (mod. und übersetzt nach [1], Creative Commons Lizenz CC BY-NC 4.0)

sprünglichen Studien signifikant verringert [1].

Langzeitsicherheit von Fingolimod

Insgesamt wurde bei 85 % der Patienten während des Studienzeitraums zumindest ein UE dokumentiert. 60 % der UE waren leicht, 27 % moderat und 3 % schwer. Die häufigsten UE waren virale Infektionen der oberen Atemwege (17,3 %; Inzidenzrate [IR] 4,22), Kopfschmerzen (13,3 %; IR 3,28), Hypertonie (11,0 %; IR 2,68) und Lymphopenie (10,7 %; IR 2,58). Bei 4 Patienten wurden einmalig während der Studie sehr niedrige Lymphozytenzahlen gemessen ($\leq 0,05/\mu\text{l}$). Kardiale Symptome wurden bei 4,6 % der Patienten dokumentiert; die häufigsten waren Palpitationen (1,1 %), Tachykardien (0,5 %) und atrioventrikulärer Block 1. Grades (0,5 %).

Bei 51,9 % (IR 17,06) der Patienten wurden UE im Zusammenhang mit Infektionen und Infestationen berichtet. Die häufigsten waren [1]:

- virale Infektionen der oberen Atemwege (n = 704; IR 4,22),
- unspezifische Infektionen der oberen Atemwege (n = 353; IR 2,01),
- Harnwegsinfekte (n = 351; IR 1,99),
- Influenza (n = 265; IR 1,49),
- Bronchitis (n = 219; IR 1,22),
- Sinusitis (n = 202; IR 1,13) und
- Herpes oralis (n = 185; IR 1,03).

Während der Langzeittherapie mit Fingolimod wurden keine unbekannten UE dokumentiert. Auch die Rate schwerer UE sank im Beobachtungszeitraum. Ab Jahr 4 trat kein Fall einer schweren Lymphopenie auf. Die Herpes-Zoster-Inzidenz stieg von Jahr 1 bis Jahr 7 leicht von < 0,1 % auf 0,2 % an. Danach wurde bis Jahr 10 nur mehr ein einziger Fall von

Herpes Zoster berichtet. Die Basalzellkarzinom-Inzidenz lag von Jahr 1–6 bei < 0,3 %, in Jahr 7 bei 0,4 % und in Jahr 10 bei 0,1 % [1].

Fazit

Die LONGTERMS-Studie [1] zeigt das anhaltend gut steuerbare Sicherheitsprofil von Fingolimod über einen Therapiezeitraum von bis zu 14 Jahren. Im Beobachtungszeitraum traten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale auf. Nur 5,5 % der Patienten brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Das spricht für eine gute langfristige Verträglichkeit von Fingolimod.

Insgesamt sanken die jährliche Schubrate und der Anteil der Patienten mit Schüben im Therapieverlauf.

Am Ende von Jahr 10 hatten [1]:

- 67,7 % der Patienten einen EDSS < 4,
- 84,8 % der Patienten einen EDSS < 6,0 und
- 96 % der Patienten einen EDSS < 7,0.

Literatur:

1. Cohen JA et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419878324.
2. Aktuelle Gilenya®-Fachinformation.
3. Kappos L et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
4. Calabresi PA et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–56.
5. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
6. Cohen JA et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 468–75.
7. Kappos L et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582–91.

8. Alsop J et al. Two studies in one: A propensity-score-matched comparison of fingolimod versus interferons and glatiramer acetate using real-world data from the independent German studies, PANGAEA and PEARL. *PLoS One* 2017; 12: e0173353.

9. Fox E et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomised, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 607–19.

10. Izquierdo G et al. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS One* 2017; 12: e0176174.

11. Laroni A et al. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol Sci* 2017; 38: 53–9.

12. Rasenack M et al. Efficacy and safety of fingolimod in an unselected patient population. *PLoS One* 2016; 11: e0146190.

13. Tichá V et al. Real-World outcomes in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis in the Czech Republic: Results from the 12-month GOLEMS study. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 175–86.

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17

Tel. 01/866 57-0, Fax: 01/866 57-16369

www.novartis.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

▼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: Gilenya® 0,25 mg Hartkapseln, Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** *Gilenya® 0,25 mg Hartkapseln:* Jede 0,25 mg Hartkapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). *Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln:* Jede 0,5 mg Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). Liste der sonstigen Bestandteile: *Gilenya 0,25 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Mannitol (Ph.Eur.), Hypromellose, Hydroxypropylbetadex, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172). Drucktinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527). *Gilenya 0,5 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Mannitol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172). Drucktinte: Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol (E1520), Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation) oder Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine anti-arrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall ≥ 500 ms (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 Fachinformation). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA27. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Version:** 09/2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 41

▼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: Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen, Aimovig® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** *Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen* Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab. *Aimovig 140 mg Injektionslösung im Fertigpen* Jeder Fertigpen enthält 140 mg Erenumab. Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbit 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Migränemittel, ATCCode: N02CX07. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

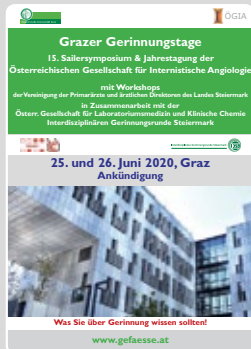
Version: 04/2019

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostasologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

17. Jahrgang 2020, Nummer 1, ISSN 1812-9501



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Predicting changes in an aneurysm sac after endovascular abdominal aortic aneurysm repair

S. N. Furkalo, I. V. Khasya-
nova, E. A. Vlasenko

Medikamenten- beschichtete Devices in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

M. Müller, O. Schlager

RUBRIKEN

News-Screen

www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

Erscheint seit März 2020 als **e-Journal**

Bestellen Sie das **kostenlose e-Abo**
dieser Zeitschrift hier:

www.kup.at/gratis-abo

Die Lieferung umfasst ca. 4 Aus-
gaben pro Jahr zzgl. allfälliger
Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-
Datei zur Verfügung und sind auf
den meisten der marktüblichen
e-Book-Readern, Tablets sowie auf
iPad funktionsfähig.

www.kup.at/gefaessmedizin

Datum der Erstellung: 02/2020, AT2002801450



NOVARTIS

Novartis Pharma GmbH

Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at

www.migräne-experts.at, www.migräne-service.at

Mehr
migränefreie
Tage für Ihre
Patienten!^{1,2}

Die Migräneprophylaxe³

Flexible Dosierung mit dem
patientenfreundlichen Fertigpen^{3,4}

aimovig[®]
erenumab

SPEZIFISCH
GEGEN
MIGRÄNE



* Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

REFERENZEN: 1. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017;377(22):2123-2132. 2. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017;16(6):425-434. 3. Aktuelle Aimovig[®] Fachinformation. 4. Borrás-Blasco J et al., Expert Opinion on Biological Therapy. 2013; 13: 8, 1103-1108.

Weitere Informationen zur IND und Fachkurzinformation siehe Seite 40

Drei-Länder-Forum Amyloidose: Früherkennung und Versorgung optimieren!

R. Edel

Bei seltenen Erkrankungen wie der hATTR-Amyloidose, bei denen es nur sehr wenige Patientinnen und Patienten gibt, ist es für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte wichtig, ihr Fachwissen und Erfahrungen auszutauschen. Gerade der Blick über die eigenen Spital- und Systemgrenzen hinweg eröffnet neue Perspektiven und Ansätze, um die Früherkennung und Behandlung weiter zu optimieren. Zu diesem Zweck fand unter dem Titel „Drei-Länder-Forum Amyloidose“ Ende November 2019 auf Einladung von Alnylam ein interdisziplinäres Vernetzungstreffen in München statt. Dies stellte die erste auf die hATTR-Amyloidose fokussierte Veranstaltung im deutschsprachigen Raum dar. Ärztinnen und Ärzte vorwiegend aus den Fachdisziplinen Neurologie und Kardiologie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz tauschten sich dabei über neue Diagnose- und Therapiemethoden für die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) aus.

■ Krankheitsbild

Bei der hereditären Transthyretin-(TTR-) vermittelten Amyloidose (hATTR) handelt es sich um eine progrediente, autosomal-dominant vererbte Amyloiderkrankung, die durch eine Mutation im Gen für das Protein TTR verursacht wird. TTR ist ein Transportprotein, das zu etwa 95 Prozent in der Leber synthetisiert wird und für den Transport von Thyroxin und Retinol-Vitamin-A-Komplex verantwortlich ist. Die Prävalenz der Erkrankung schwankt weltweit und wird für Europa mit etwa 1:100.000 angegeben. Mit 1:1.000 ist die Prävalenz beispielsweise in Endemiegebieten wie Portugal deutlich höher [Ando et al. 2013].

Mittlerweile sind über 120 Mutationen bekannt [Seijima Y. 2015], die für die amyloidogenen TTR-Varianten kodieren, die häufigste Mutation weltweit (> 50 %) ist Val30Met (Val50Met) [Ando et al. 2013]. Bestimmte Genmutationen führen zu einer Proteinfehlfaltung, die



© Carsten Meier/CASAMOTION

die Quartärstruktur des nativen TTR instabiler machen. Infolge der Konformationsänderungen kommt es zu einem beschleunigten Abbau des TTR mit konsekutiven, über die Jahrzehnte kumulierenden Amyloidablagerungen in Form von Fibrillen, die Organe und Gewebe progredient schädigen. Die Ablagerungen finden sich insbesondere in den peripheren Nerven und dem Herzen.

Der Krankheitsverlauf ist chronisch-progredient. Unbehandelt führt die Erkrankung im Mittel im Verlauf von 10 Jahren zum Tod. Die mediane Überlebenszeit beträgt 4,7 Jahre nach Diagnosestellung, bei Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie reduziert sich die Überlebenszeit auf 3,4 Jahre [Swiecicki PL, et al. 2015; Sattianayagam AJ, et al. 2012; Gertz MA, et al. 1992]. Der Beginn ist sehr variabel, in den meisten Fällen beginnen Symptome im 3. Lebensjahrzehnt in endemischen Gebieten wie in Portugal bzw. meist nach dem 50. Lebensjahr in den übrigen Ländern.

In der Wissenschaft werden drei Stadien unterschieden, in denen vor allem die Verschlechterungen der motorischen, sensorischen und autonomen Funktionen, die Beteiligung der Extremitäten und der Einfluss der Erkrankung auf Aktivitäten des täglichen Lebens abgebildet werden.

Es gibt kardiale und neurologische Prädominationstypen: Besonders charakteristisch für die hATTR sind insbesondere eine progrediente periphere sensomotorische Polyneuropathie und eine biventrikuläre Kardiomyopathie. Daneben kommen auch andere Organbeteiligungen vor.

■ Diagnosepfad

Die hATTR kann sich klinisch heterogen präsentieren und je nach zugrunde liegender Mutation und betroffenen Organen zu polyneuropathischen, kardialen, renalen, okulären und gastrointestinalen Beschwerden führen. Daher lag beim Treffen in München ein großer Schwerpunkt auf den möglichen Anzeichen und Symptomen („Red Flags“), die die Verdachtsdiagnose einer hATTR-Amyloidose nahe legen. **Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach**, von der MedUni Wien, AKH-Wien, präsentierte die Diagnose der hATTR aus Sicht der Neurologie. Bei den TTR-Amyloidosen unterscheidet man generell die erblichen Formen – die hATTR – von der Wildtyp-Amyloidose, bei der keine Mutation im TTR-Gen vorliegt. Letztere manifestiert sich in höherem Lebensalter als die hATTR. Männer sind häufiger betroffen, es herrscht ein kardialer oder ein gemischter Phänotyp vor. Bei der hATTR können wiederum die FAP (familiäre Amyloid-Polyneuropathie) und die FAC

(familiäre Amyloid-Kardiomyopathie) voneinander unterschieden werden.

Die hATTR-FAP beginnt nicht selten wie eine klassische Polyneuropathie, was die Frühdiagnostik der Erkrankung erschwert. In vielen Fällen eilt ein (bilaterales) Karpaltunnelsyndrom weiteren Krankheitsmanifestationen um Jahre voraus. Insbesondere zu Beginn der Erkrankung kann die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur idiopathischen Polyneuropathie des Alters schwierig sein. Von der Polyneuropathie ist das periphere Nervensystem betroffen. Die Beteiligung sensibler Fasern zeigt sich zuerst oft in einem reduzierten Schmerz- und Temperaturempfinden („small fiber PNP“), aber auch in Schmerzen, Kribbeln, Brennen, Missempfindungen, trophischen Störungen und Hypästhesie/Dysästhesie, die in den Zehen (oft der Großzehe) beginnen und etwas später in den Händen auftreten. Die motorische Polyneuropathie drückt sich in einer Muskelschwäche aus, die meist in den Zehen beginnt und die Unterschenkelmuskulatur (Gangstörung) betrifft, aber auch in den Händen auftreten kann, was zu Einschränkungen der Feinmotorik führt. Die Beteiligung des autonomen Nervensystems kann sich in Hautveränderungen (trophische Störungen), Verdauungsstörungen, Hypotonie und Erektionsstörungen manifestieren. Beim Verdacht auf das Vorliegen einer hATTR-FAP sollten aus Sicht von Auer-Grumbach folgende Schritte unternommen werden:

- Ausführliche Anamnese mit Fragen nach ersten Krankheitszeichen
- Neurologische Untersuchung mit genauer Prüfung und Dokumentation aller sensiblen Qualitäten, Muskelstatus (Atrophien, Muskelkraft), Muskeleigenreflexe, Hauttrophik, Hirnnervenfunktionen
- Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit an den oberen und unteren Extremitäten
- Gentest (Screening des TTR-Gens)

Charakteristisch für eine Polyneuropathie bei Patientinnen und Patienten mit hATTR im Gegensatz zu einer chronisch-idiopathischen Polyneuropathie sind laut Auer-Grumbach eine Verschlechterung bzw. Zunahme der Gefühlsstörungen (aufsteigend), Gangunsicherheit, geringere Beweglichkeit der Zehen und Vorfüßen sowie ein Ge-

wichtsverlust innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren. An das Vorliegen einer Amyloidose sollte auch gedacht werden, wenn die Patientinnen und Patienten über Hyp- und Dysästhesien, Schmerzen, und/oder Atrophien und Muskelschwäche in den Händen berichten. Fragen sollten Neurologinnen und Neurologen dann explizit nach:

- Krankheitsbeginn und -verlauf sowie Dauer der Beschwerden,
- einer familiären Häufung ähnlicher Probleme,
- dem Alter, das die Eltern erreicht haben und woran sie ggf. verstorben sind sowie
- weiteren Erkrankungen.

Bei einem positiven Gentest ist für Patientinnen und Patienten eine ausführliche Aufklärung besonders wichtig, weil die Betroffenen viele Sorgen und Ängste haben – speziell bezüglich der möglichen Weitervererbung der Erkrankung auf Familienangehörige.

■ Therapieoptionen

Vorgestellt wurden innovative Therapieoptionen für eine kausale Behandlung der hATTR, die unter anderem die mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Technologie der RNA-Interferenz (RNAi) umfasst. Diskutiert wurden Best-practice-Konzepte zur Behandlung der hATTR-Amyloidose, die Etablierung von Behandlungsalgorithmen sowie der Bedarf für eine bessere bzw. genauere Definition des Krankheitsprogresses. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Forums tauschten sich zudem über Fragen zur optimalen Patientenversor-

gung aus, thematisiert wurden dabei u. a. die Vorteile interdisziplinärer Behandlungszentren und spezialisierter Versorgungsstrukturen. Vorgestellt wurden außerdem die jeweiligen länderspezifischen Besonderheiten in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit hATTR.

Für hATTR-Erkrankte in den FAP-Stadien 1 und 2 sind in Österreich verschiedene Therapieoptionen zugelassen. Mit dem RNAi-Therapeutikum Patisiran steht seit 2018 eine neuartige Medikamentenklasse zur Behandlung der Stadien 1 und 2 zur Verfügung.

Es gibt keine Head-to-Head-Studien zu den medikamentösen Therapieoptionen, die Rückschlüsse darüber zulassen würden, welches Präparat überlegen ist oder bevorzugt eingesetzt werden sollte. In Studien wurde allerdings nachgewiesen, dass Patisiran als einzige Therapieoption den modifizierten Neuropathy Impairment Score (mNIS+7) von Erkrankten verbessern kann. In der Praxis müssen, so die Expertinnen und Experten bei dem Treffen, verschiedene Faktoren in die Therapieentscheidung einbezogen werden: Alter, Krankheitsstadium, Komorbiditäten, Applikationsroute, Nebenwirkungsspektrum. Es ist immer eine individuelle Entscheidung, die zusammen mit der erkrankten Person getroffen werden muss, denn diese müssen das Konzept mittragen. Die kardiale Symptomatik kann derzeit – zulassungsbedingt – nur mit den zur Verfügung stehenden kausalen Therapien behandelt werden, wenn gleichzeitig eine Polyneuropathie vorliegt.



© Carsten Meier/CASAMOTION

■ Workshops

In zwei Workshops (Kardiologie und Neurologie) wurden anhand von Patientenfällen ebenfalls die Bereiche Diagnostik und Therapie diskutiert. Wichtige Themen waren dabei: Überweisungen von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, Labordiagnostik und Diagnosesicherung, Supportivtherapie, strukturiertes Follow-up, Board-Sitzungen, Komorbiditäten, Definition des Krankheitsprogresses.

■ Produktpipeline

Vorgestellt wurde beim Drei-Länder-Forum Amyloidose auch die weitere Produkt-Pipeline von Alnylam. Nach

Patisiran 2018 wurde im Herbst 2019 zunächst in den USA mit Givosiran ein weiteres RNAi-Therapeutikum in der Indikation akute hepatische Porphyrie eingeführt. Bis zum Jahr 2021 werden bei Alnylam Zulassungen für Lumasiran (primäre Hyperoxalurie Typ 1) und für Vutrisiran (subkutane ATTR und hATTR-Therapie auf RNAi-Basis) angestrebt. Die robuste Pipeline lässt auch über das Jahr 2021 hinaus weitere wichtige Neuzulassungen erwarten.

■ Nächstes Treffen

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bewerteten die Veranstaltung sehr positiv. Es wurde gelobt, dass besonders der interdisziplinäre Austausch viele wich-

tige Impulse gegeben und den medizinischen Horizont erweitert habe. Das Drei-Länder-Forum soll künftig jährlich abwechselnd in Deutschland, Österreich und der Schweiz stattfinden. Der nächste Austragungsort im Dezember 2020 wird Wien sein.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Rainald Edel, MBA
Welldone Werbung und PR GmbH
A-1090 Wien, Lazarettgasse 19/OG4
E-mail: r.edel@welldone.at

TTR02-AUT-00061

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Text auf Seite 45

▼ 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.

Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält Patisiran-Natrium entsprechend 10 mg Patisiran, als Lipid Nanopartikel. Jeder ml Konzentrat enthält 3,99 mg Natrium. Sonstige Bestandteile: [(all-Z)-Heptatriacont-6,9,28,31-tetraen-19-yl]4-(dimethylamino)butanoat [(2R) 2,3 Bis(tetradecyloxy)propyl]((N-(3-[omega-methoxypoly(oxyethyl)-<n>-alpha-yl)propyl)carbamoyl), n = ca. 47, Colfoscerilsteat, Cholesterol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke Wirkstoffgruppe: Andere Mittel für das Nervensystem. ATC-Code: N07XX12. **Anwendungsgebiete:** Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet. **Gegenanzeigen:** Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. ZulNr: EU/1/18/1320/001. **Zulassungsinhaber:** Alnylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051 1077ZX Amsterdam, Niederlande. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2019.

Weitere Angaben wie Dosierung und Art der Anwendung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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

Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag

Ges.m.b.H,

A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

hATTR-Amyloidose im klinischen Alltag

R. Edel

Das Journal für Neurologie sprach anlässlich des „Drei-Länder-Forum Amyloidose“ in München mit der Grazer Neurologin und Spezialistin für die hereditäre Transthyretin- (TTR-) vermittelten Amyloidose (hATTR) am AKH-Wien / MedUni Wien, **Univ.-Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach**, über wichtige Fragen zum klinischen Alltag und den Umgang mit Erkrankten und deren Angehörigen.



© Peter Prosznik

Ein Kennzeichen der hATTR ist das rasche Fortschreiten der Erkrankung. Wie kann man Progression definieren?

Auer-Grumbach: Eine Progression liegt aus neurologischer Sicht vor, wenn sich zum Beispiel die Gehfähigkeit so verschlechtert, dass die Benutzung von Gehhilfen erforderlich oder die Gehstrecke immer kürzer wird. Zusätzlich verschlechtert sich auch häufig die Feinmotorik in den Händen und die Schmerzen nehmen zu. Es gibt keine standardmäßigen Biomarker. Wir testen daher den neurologischen Verlauf. Der umfasst unter anderem auch einen Gehtest. Wichtig ist aber auch das Gespräch mit den Patientinnen und Patienten, um deren Sichtweise zu hören. Daneben gibt es auch Fragebögen, in denen die Erkrankten schildern können, was im Alltag schlechter oder besser geworden ist.

Grundsätzlich: Wann sollte mit einer Therapie begonnen werden? Macht eine Behandlung Sinn, wenn noch keine klinischen Symptome vorliegen? Wann bricht die Krankheit wirklich aus?

Hier wurde der Vorschlag diskutiert, bei familiär vorbelasteten Patientinnen und Patienten etwa zehn Jahre vor dem durchschnittlichen Krankheitsbeginn der Familienmitglieder ein enges Monitoring – ungefähr in Abständen von 6–12 Monaten – zu starten, um bei Symptombeginn sofort eine Behandlung einleiten zu können.

Ein halbes Jahr – ist dieser Zeitraum auch vom Alter des Patienten abhängig?

Sicherlich würde man noch nicht bei einem 30-Jährigen so engmaschig untersuchen. Wenn aber die Mutation vorliegt und ein junger Patient schon ein Karpaltunnelsyndrom aufweist, dann sind regelmäßige Kontrollen besonders wichtig. Letztlich ist es auch von der je-

weiligen Mutation abhängig, wie häufig man den Patienten kontrolliert. Es gibt genetische Varianten, für die ein rascher Krankheitsprogress bzw. ein eher früher Krankheitsbeginn bekannt ist. Zudem sollten die Mutationsträgerinnen und -träger über die möglichen ersten Symptome aufgeklärt werden.

Stichwort Familienanamnese: Auf welche Bereitschaft stoßen Sie bei den Erkrankten und Angehörigen, die Krankheitsursache genauer abklären zu lassen?

Die Angst ist groß, diese Krankheit auch an die Kinder eventuell weitervererbt zu haben. Man berät natürlich zunächst den Indexpatienten und klärt ihn schon vor dem Gentest auf, dass ein 50-prozentiges Risiko besteht, dass er die Erkrankung auf die Kinder weitervererbt hat. Manche wollen dann gleich mit ihren Kindern sprechen – insbesondere, weil es inzwischen Therapiemöglichkeiten gibt. Andere wollen es vorerst nicht thematisieren, um die Angehörigen nicht zu belasten. Wichtig ist die Beratung dann, wenn die Kinder oder auch die Geschwister bereits jenes Alter erreicht haben, in der die Erkrankung – mutationsabhängig – typischerweise auftritt. Denn nur so kann möglichst rasch eine allfällige Therapie eingeleitet werden.

Wie ist mit multimorbiden Patienten umzugehen, wenn Einflüsse von Begleiterkrankungen auf die Symptome nicht auszuschließen sind?

Bei älteren Patienten muss man immer damit rechnen, dass Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Vitaminmangel oder ein Malignom vorliegen. Wichtig ist, dass man hierbei genau auf den Phänotyp achtet, die Vor- bzw. Zusatzerkrankungen verschlimmern den Verlauf meist zusätzlich. Daher sind neurologische und kardiologische Kontrolluntersuchungen auch in diesem Hinblick durchzuführen.

Derzeit ist nur die kausale Behandlung von Patientinnen und Patienten der Stufen 1 und 2 möglich. Welche Therapie kann man bei einer weit fortgeschrittenen hATTR-Amyloidose den Erkrankten bieten bzw. wann ist der Point-of-no-Return erreicht, an dem es keinen Sinn mehr hat, eine medikamentöse Therapie einzusetzen?

Auf alle Fälle muss man kausal behandeln, solange der Patient den Untersuchungsraum noch selbst betreten kann und keinen Rollstuhl braucht. Für Patienten mit FAP-3, die schon im Rollstuhl sitzen, brauchen wir eine Studie. Motorische Endpunkte sind dann nicht mehr relevant, aber Endpunkte wie Durchfall, Inkontinenz, Schmerzen, Gewichtsentwicklung, kardiale Dekompensation, orthostatische Dysregulation.

Von der hATTR-Amyloidose ist die zwar ähnlich verlaufende, aber nicht erbliche Wildtyp-TTR-Amyloidose zu unterscheiden. Treten hier gehäuft Neuropathien auf?

Tatsächlich ja – möglicherweise wurden bislang Patientinnen und Patienten mit ungeklärten Polyneuropathien nicht immer richtig zugeordnet. In den letzten Jahren werden aus der Kardiologie immer öfters Patientinnen und Patienten an die Neurologie überwiesen, die zusätzlich zur ATTR-Amyloidose auch schwere Polyneuropathien haben. Daher ist es mittlerweile sogar umgekehrt – ich lasse Patientinnen und Patienten mit progressiver Polyneuropathie immer kardial abklären – es könnte ja eine Wildtyp-Amyloidose sein.

Das Interview führte Rainald Edel, MBA, Welldone Werbung und PR, Wien.

Fachkurzinformation siehe Seite 44

Weitere Information:

Rainald Edel, MBA

Welldone Werbung und PR GmbH

A-1090 Wien, Lazarettgasse 19/OG4

E-mail: r.edel@welldone.at

TTR02-AUT-F00062

71. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



D G N C

2020
21.–24. Juni
LÜBECK



8. Joint Meeting mit der Japanischen Gesellschaft für Neurochirurgie
www.dgnc-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT



DGfE 2020

Save the Date

55. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2020 | Freiburg im Breisgau

www.epilepsie-tagung.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

Migräne: Zolmitriptan als Nasenspray wirkt rasch und lang anhaltend

Bei einer Migräneattacke zählt für die Patienten jede Minute bis zur spürbaren Linderung der Beschwerden. Ein Nasenspray hilft in diesem Fall deutlich schneller als Tabletten. Zolmitriptan (Zomig®) kann innerhalb von 15 Minuten die belastenden Beschwerden lindern und wirkt lang anhaltend über 24 Stunden – auch bei Übelkeit und Erbrechen [1, 2].

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollten leichtere und mittelstarke Symptome einer Migräneattacke zunächst mit Analgetika wie Acetylsalicylsäure und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden. Stellt sich keine Schmerzfreiheit ein, sollte auf eine spezifische Attackentherapie mit einem Triptan umgestellt werden. Die Serotonin-Rezeptor-Blocker-5-HT_{1B/1D}-Agonisten sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei starken Kopfschmerzen sowie Migräneattacken und in Kombination mit einem rasch wirkenden NSAR, Paracetamol oder Metamizol nach wie vor der Goldstandard mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken – Verträglichkeit und Ausschluss von Kontraindikationen vorausgesetzt [3].

Zolmitriptan-Nasenspray wirkt rasch

Triptane sind am wirksamsten, wenn der Kopfschmerz gerade einsetzt. Je schneller die Patienten sie dann einnehmen können, desto besser wirken sie [4]. Allerdings reicht oft die Anwendung



konventioneller Tabletten als Akutmedikation nicht aus, denn sie brauchen bis zu einer Stunde, um zu wirken. Die lange Zeit bis zum Wirkeintritt frustriert viele Patienten. Zolmitriptan als Nasenspray hingegen hilft oft deutlich rascher: Innerhalb von 15 Minuten kann der Migräneanfall wieder abklingen [1, 5]. Dazu kommt, dass Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen leiden, oft Schwierigkeiten haben, orale Medikamente einzunehmen. Auch in diesen Fällen ist der Einsatz des Nasensprays vorteilhaft.

Der Zolmitriptan-Nasenspray (Zomig®) wird zum Teil über die Nasenschleimhaut absorbiert und wirkt damit unabhängig von der gastrointestinalen Absorption (Abb. 1). Zomig® verengt die entzündungsbedingt weit gestellten Gefäße in der Hirnhaut und kann so den Migräneanfall durchbrechen.

Literatur:

1. Gawel M et al. Treatment satisfaction with zolmitriptan nasal spray for migraine in a real life setting: results from phase two of the REALIZE study. *Headache* 2005; 6: 405–11.
2. Dodick D et al. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2005; 19: 125–36.
3. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne. s1-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; DGN 2018.
4. Chaplin S & MacGregor A. Triptans: properties and use in the treatment of acute migraine. *Prescriber* 2012; 5: 45–8.
5. Zomig® Nasenspray Fachkurzinformation, Stand: September 2018.

Weitere Information:

Grünenthal Österreich GmbH

Telefon: 02236/379550

E-mail: Info.AT@grunenthal.com

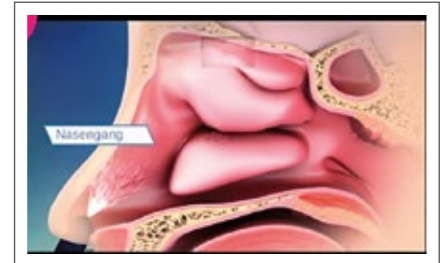


Abbildung 1: Durch Druck auf den Kolben des Zerstäubers und sanftes Einatmen wird der Zomig®-Nasenspray als feiner Nebel ausgestoßen. Er bedeckt das Gewebe des Nasengangs, wo der Wirkstoff schnell absorbiert wird und in die Blutbahn gelangt. Die gastrointestinale Absorption wird somit umgangen.

FACT-BOX: Zolmitriptan-Nasenspray (Zomig®)

- Schnelle Wirkung [1, 5]
- Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden [2]
- Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen [2]
- Zugelassen auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Cluster-Kopfschmerzen [5]

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Zomig 5 mg Nasenspray

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. Sonstige Bestandteile: Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser.

Anwendungsgebiete: Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin- (5HT₁-) Agonisten. ATC-Code: NO2CC03. Inhaber der Zulassung: Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Verschreibungspflicht, apothekenpflichtig.

Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. (0918)

EMGALITY® – CGRP-Antikörper ab 1.2.2020 in der Grünen Box!

Sehr gute Neuigkeiten für Ihre Migräne-Patienten!

EMGALITY® (Wirkstoff: Galcanezumab) ist ab Februar 2020 aus dem Grünen Bereich des Erstattungskodex frei verschreibbar. Die Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrolle des Ansprechens hat durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie zu erfolgen.

Die Verschreibung von EMGALITY® aus dem Grünen Bereich ist an die Einhaltung folgender IND-Regel gebunden:

Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu

- keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder
- wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder
- wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.

Die Migräneprophylaxe mit Galcanezumab ist nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Galcanezumab) fortzuführen.

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

EMGALITY® ist der 1. zugelassene Antikörper zur Migräne-Prophylaxe, der an das für die Migräne-Entstehung bedeutsame Neuropeptid CGRP bindet und ist in der EU zur Migräne-Prophylaxe bei



Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetage pro Monat zugelassen [1].

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg 1 × monatlich subkutan, wobei die Behandlung mit einer Startdosis von zweimal 120 mg eingeleitet wird. Die Patienten können sich EMGALITY® nach entsprechender Schulung mittels Fertigpen selbst verabreichen [2].

Wir hoffen, Ihr Interesse an EMGALITY® für eine schnelle und wirksame Migräne-Behandlung geweckt zu haben.

Weitere Informationen zu Emgality® entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Literatur:

1. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1330.htm>
2. Emgality Fachinformation, Stand Dezember 2019.

Weitere Informationen:

Mag. Abdel-Qader
Senior Brand Manager Neurologie
Eli Lilly GmbH
A-1030 Wien, Erdberger Lände 26A
E-mail: abdel_qader_osama@lilly.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 49

▼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. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (in einer Fertigspritze). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen (jede Fertigspritze) enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml. Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten, ATC-Code: N02CD02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** Jänner 2020

IND: Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu – keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder – wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder – wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können. Die Migräneprophylaxe mit Galcanezumab ist nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Galcanezumab) fortzuführen. Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Galcanezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle. Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

DER HIRSCH, DER DIE
WELTMEISTERSCHAFT GEWINNT.

DIE PATIENTIN, DIE **ANHALTEND#**
WENIGER MIGRÄNETAGE HAT.



EMGALITY® – UND EINES DAVON IST MÖGLICH

CGRP-Antikörper zur **Migräne-Prophylaxe**
aus der **Grünen Box*** verschreibbar!

- **Schneller Wirkeintritt. Gute Wirksamkeit.¹**

Wirkeintritt ab der 1. Woche.¹

Ansprechraten prospektiv ausgewertet (50% / 75% / 100%).¹⁺

- **Einfache Anwendung 1 x monatlich^{1,°}**

94% der Patienten bestätigen die einfache Anwendung mittels Fertigpen.²

- **Sehr gute Verträglichkeit**

Weniger als 2,5% Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen.¹

ab
1.2.20



Emgality®
(Galcanezumab)

Lilly

In einer offenen Studie bis zu 12 Monate beobachtet.³ * Ansprechraten monatlich prospektiv über den Studienzeitraum ausgewertet. 50% / 75% und 100% Ansprechraten signifikant besser als Placebo bei episodischer Migräne. 50% Ansprechrate signifikant besser als Placebo bei chronischer Migräne. ° Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion 1 x monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 2 x 120 mg zu verabreichen. 1. Emgality® Fachinformation, Stand Jänner 2020. 2. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Preference Adherence. 2018;12:1785-1795. 3. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188. * Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie. Weitere Informationen zur IND und Fachkurzinformation siehe Seite 48 PP-GZ-AT-0098, Stand Jänner 2020

Mayzent® (Siponimod) von Novartis erhält EU-Zulassung für erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität

- Mayzent® (Siponimod) ist die erste orale Therapie in Europa, die speziell zugelassen ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität [1, 2].
- Mayzent® adressiert einen ungedeckten Bedarf bei SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität, für die es bisher keine orale Therapie gab, die nachweislich das Fortschreiten der Erkrankung in dieser Patientenpopulation verzögert.
- Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie EXPAND, in der Siponimod das Risiko für eine Krankheitsprogression signifikant reduzierte [3–5].

Wien, 29. Januar 2020 – Die Novartis Pharma GmbH gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission (EC) die Zulassung für Mayzent® (Siponimod) zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, erteilt hat. Obwohl der individuelle Krankheitsverlauf bei MS-Patienten unterschiedlich ist, findet bei bis zu 80 % der Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS*) ein Übergang in die SPMS statt [6]. Für SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität war bisher keine orale Therapie verfügbar. Der Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptormodulator Siponimod verzögert nachweislich die Krankheitsprogression in dieser Patientenpopulation [4]. Mit der EU-Zulassung ist Siponimod die erste zugelassene orale Therapie für SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität.

„Wir begrüßen es sehr, dass die EU-Zulassung von Mayzent dazu beitragen kann, die Diskussion über die Krankheitsprogression der MS zu verändern und die Möglichkeiten für SPMS-Patienten und ihre Ärzte zu erweitern“, sagte **Dr. Wolfgang Bonitz**, Chief Scientific Officer Novartis Pharma GmbH. „Für Menschen mit MS ist es von großer Bedeutung, die Behinderungsprogression zu verzögern und die kognitiven Fähigkeiten zu erhalten, um möglichst lange ein unabhängiges Leben führen zu können.“

Die EU-Zulassung basiert auf Daten der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EXPAND [2]. Diese untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod gegenüber Placebo in einer breiten SPMS-Patientenpopulation (EDSS-Score bei Baseline 3,0 bis 6,5). EXPAND schloss eine Subgruppe von Patienten mit aktiver Erkrankung (n = 779) ein, definiert als Patienten mit mindestens einem Schub in den zwei Jahren vor der Studie und/oder Kontrastmittel-anreichernden T1-Läsionen bei Studienbeginn. Darüber hinaus waren die Baseline-Kriterien dieser Subpopulation bei Studienbeginn vergleichbar zu denen der gesamten Studienpopulation, mit Ausnahme der Anzeichen für Krankheitsaktivität.

Für die Subgruppe der mit Siponimod behandelten Patienten mit aktiver Erkrankung zeigen die Ergebnisse:

- Das Risiko einer nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression war signifikant um 31 % gegenüber Placebo bzw. 37 % gegenüber Placebo niedriger (p = 0,0094) [5]. CDP wurde definiert als eine Zunahme des EDSS um 1 Punkt, wenn der Ausgangswert 3,0 bis 5,0 betrug, oder eine Zunahme um 0,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 5,5 bis 6,5 betrug.
- Siponimod erreichte einen signifikanten Vorteil (p < 0,0001) hinsichtlich anderer relevanter Parameter für die MS-Krankheitsaktivität, einschließlich der jährlichen Schubrate, der Krankheitsaktivität in der Magnetresonanztomographie (MRT) und des Hirnvolumenverlustes [5].

Die Ergebnisse der gesamten EXPAND-Studienpopulation (und nicht nur für die Population mit aktiver SPMS, für die Siponimod nun die Zulassung in Europa erhalten hat) ergaben, dass Siponimod

- das Risiko einer nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression signifikant reduzierte (primärer Endpunkt; 21 % Reduktion vs. Placebo, p = 0,013),
- das Risiko einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression deutlich verringerte (26 % vs. Placebo, p = 0,0058) [3] und
- einen bedeutenden Vorteil für die Kognition und klinisch relevante Effekte auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigte [4].

Die Einführung von Mayzent in Österreich ist für März 2020 geplant.

Über Mayzent® (Siponimod)

Mayzent ist ein selektiver Modulator des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors, der selektiv an S1P1- und S1P5-Rezeptoren bindet. In Bezug auf den S1P1-Rezeptor verhindert Mayzent, dass die Lymphozyten aus den Lymphknoten austreten und in der Folge in das Zentralnervensystem (ZNS) von MS-Patienten gelangen [3]. Dies führt zur entzündungshemmenden Wirkung von Siponimod [7]. Die Substanz tritt auch in das ZNS ein [8–10], bindet an den S1P5-Subrezeptor an spezifischen Zellen im ZNS, einschließlich Astrozyten und Oligodendrozyten und zeigte remyelinisierende und neuroprotektive Effekte in präklinischen MS-Modellen [11–13].

In der Europäischen Union (EU) ist Mayzent zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Weitere Zulassungsanträge sind in der Schweiz, Japan, Kanada und China eingereicht.

Über die EXPAND-Studie [3]

Die EXPAND-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod gegenüber Placebo bei SPMS-Patienten mit verschiedenem Schweregrad der Behinderung (Expanded Disability Status Scale [EDSS] von 3,0 bis 6,5). EXPAND umfasste 1.651 Menschen mit SPMS aus 31 Ländern. Siponimod zeigte

*RRMS: Relapsing remitting multiple sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)

ein Sicherheitsprofil, das insgesamt mit den bekannten Effekten der S1P-Rezeptor-Modulation konsistent war. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im T25FW festgestellt, jedoch wurde das T2-Läsionsvolumen im Vergleich zu Placebo um 79 % reduziert.

Die Ergebnisse weiterer sekundärer Endpunkte ergaben eine relative Reduktion der jährlichen Schubrate um 55 % ($p < 0,0001$) sowie im Vergleich zu Placebo eine höhere Zahl von Patienten, die frei von Gadolinium-anreichernden Läsionen (89 % vs. 67 %) und von neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen (57 % vs. 37 %) waren [3].

Weitere Analysen aus EXPAND wurden 2019 auf dem 35. Congress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) vorgestellt. Die Daten zeigen, dass Siponimod Patienten dabei unterstützen kann, ihre

Gehfähigkeit (= Zeit bis zum Rollstuhl) im Durchschnitt mehr als vier Jahre länger zu erhalten[†] [14].

Literatur:

1. European Commission, Public Health – Union Register of medicinal products. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1414.htm>. Accessed January 2020
2. National MS Society Brochure. Disease Modifying Therapies for MS. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>. Accessed January 2020.
3. Kappos L, Cree B, Fox R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
4. Mayzent® (siponimod) Summary of Product Characteristics. Novartis International AG. January 2020.
5. Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: The EXPAND Study Subgroup Analysis. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019; P750.
6. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed January 2020.
7. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Brit J Pharm* 2012; 167: 1035–47.

8. Tavares A, Barret O, Alagille D, et al. Brain distribution of MS565, an imaging analogue of siponimod (BAF312), in non-human primates. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (Suppl 1): 504; PP2067.

9. Briard E, Rudolph B, Desrayaud S, et al. MS565: A SPECT tracer of evaluating the brain penetration of BAF312 (siponimod). *Chem Med Chem* 2015; 10: 1008–18.

10. Bigaud M, Perdoux J, Ramseier P et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization of siponimod (BAF312) in blood versus brain in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neurology* 2019; 92 (suppl 15): P2.066.

11. Mannioui A, Vauzanges Q, Fini JB, et al. The *Xenopus* tadpole: An in vivo model to screen drugs favoring remyelination. *Mult Scler* 2018; 24: 1421–32.

12. Martin E, Urban B, Beerli C, et al. Siponimod (BAF312) is a potent promyelinating agent: preclinical mechanistic observation. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019; P1376.

13. Dietrich M, Hecker C, Ramseier P, et al. Neuroprotective potential for siponimod (BAF312) revealed by visual system readouts in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis-optic neuritis (EAEON). 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019; P844.

14. Vermersch P, Gold R, Kappos L, et al. Siponimod delays the time to wheelchair in patients with SPMS: Results from the EXPAND study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 2019.

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH

Neuroscience

Tel. 01 / 86657-0

E-mail: novartis.austria@novartis.com

[†]Durchschnittlich 4,3 Jahre längere Dauer bis zur Abhängigkeit von einem Rollstuhl bei SPMS-Patienten gegenüber Placebo.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten. Mayzent® 2 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Mayzent 0,25 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. Mayzent 2 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 573 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mayzent 0,25 mg Filmtabletten **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. Mayzent 2 mg Filmtabletten **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. **Anwendungsgebiete:** Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Immundefizienzsyndrom. – Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis. – Aktive maligne Erkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). – Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer). – Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA42 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland. **Veranschaulichungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

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

Version: 01/2020

Perscleran® (Glatirameracetat) – die günstigste MS-Therapie in der HELLGELBEN BOX¹ KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich



Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone®

Wissenschaftliche Grundlagen für die Zulassung von Perscleran® beinhalten den genau definierten Herstellungsprozess, eine umfangreiche physikochemische und biologische Charakterisierung des Wirkstoffes und den Nachweis der klinischen Äquivalenz zu Copaxone®^{2,3}.

Perscleran® (20 mg/ml bzw. 40 mg/ml) ist das erste und einzige¹ Nachfolge-Glatirameracetat auf dem österreichischen Markt.

Perscleran® – die 1. Wahl bei milder/moderater RRMS⁴

Perscleran® ist mit Abstand die günstigste MS-Therapie⁵ – pro Patient pro

Jahr werden im Vergleich zu Copaxone® 20 mg/ml 34 % = 2.490 € eingespart.⁶

Für die tägliche Therapie ist Perscleran® 20 mg/ml als echte Monatspackung (30 Stk.) erhältlich. Perscleran® 40 mg/ml wird 3 × wöchentlich verabreicht und ist als 12 Stk. Packung verfügbar^{1,2}.

G.L. Pharma bietet dem MS-Personal und den Patienten ein umfassendes & kostenloses Service (wie z. B. einen Autoinjektor zur Injektion von Perscleran® 20 mg/ml oder 40 mg/ml⁷, Schulungsunterlagen, Informationsmaterialien für Patienten u.v.m.).

Weitere Informationen:
www.perscleran.at

Referenzen:

1. WVZ 03/2020.
 2. Public Assessment Reports NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016 & NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> bzw. 51725 [Letzter Zugriff: 08.10.2019]
 3. Arends RJ et al. Pharmazie 2019; 74: 449–61.
 4. Verlaufsmo. Therapie für milde/moderate RRMS lt. DGN-Leitlinien, 01/2012, AWMF-Reg.nr.: 030/050; zusätzl. ist die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit & Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ §2 (2) Z1 u. (3).
 5. Preisvgl. Tagestherapie (KP) Perscleran® vs. MS-Basistherapeutika (Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Teriflunomid) lt. WVZ 03/2020.
 6. Preisvgl. Perscleran® vs. Copaxone® 20 mg/ml p.a. (KP, WVZ 03/2020).
 7. CE-Zertifizierung entspr. Directive 93/42/EEC Medical Devices.
- *) RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und nebenstehendem Inserat

Perscleran 20 mg/ml bzw. 40 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg bzw. 40 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg bzw. 36 mg Glatiramer-Base pro Fertigspritze. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. 20 mg: * Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die vollständige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg: * Glatirameracetat ist das Acetatsalz synthetischer Polypeptide, welches vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, im molaren Bereich von 0,129 bis 0,153, 0,392 bis 0,462, 0,086 bis 0,100, bzw. 0,300 bis 0,374. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Glatirameracetat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX13. Inhaber der Zulassung: G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 20 mg: 4, 30 Stück; 40 mg: 2, 12 Stück.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

update: 02.2017 (20 mg), 01.2018 (40 mg)

Perscleran®

Glatirameracetat

Referenzprodukt: Copaxone®

Die günstigste MS-Therapie in der hellgelben Box¹

Perscleran® - die 1. Wahl bei milder und moderater RRMS^{1,2}

Perscleran® 40 mg/ml zu 12 Stk.

Perscleran® 20 mg/ml zu 30 Stk.

Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit
und Tolerabilität von Perscleran® und
Copaxone® 20 mg/ml auf Basis einer
Phase III Zulassungsstudie³



→ Perscleran® ist vergleichbar wirksam und sicher wie Copaxone®⁴

GEROT  LANNACH

www.perscleran.at

¹Verlaufsmodifizierende Therapie für milde/moderate Verlaufsformen der RRMS lt. den DGN-Leitlinien „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, 01/2012, AWMF-Registernummer: 030/050; bei der Therapieentscheidung ist zusätzlich die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ § 2 (2) Z1 und (3) VVZ 02/2020

²Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 794 RRMS-Patienten über 9 Monate (GATE-Studie): Cohen J, et al; JAMA Neurol 2015;72:1433-41; Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017].

³Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017] und Public Assessment Report NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/51725> [Letzter Zugriff: 21.09.2018].

MS = Multiple Sklerose

Der aktive Metabolit von Risperidon als Retardtablette: Paliperidon ratiopharm® – neu im EKO [1]

Mit Paliperidon ratiopharm® ist der Wirkstoff Paliperidon erstmals als oral anwendbare Retardformulierung in der Grünen Box verfügbar. Die erstattungsfähigen Optionen zur Therapie der Schizophrenie wurden dadurch erweitert: Im Gegensatz zu Risperidon sind bei Paliperidon keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen CYP-450-Wechselwirkungen zu erwarten und die Einnahme erfolgt 1 × täglich, was wiederum die Compliance begünstigt.



Paliperidon ratiopharm® ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren sowie zur Behandlung schizoaffektiver Störungen bei Erwachsenen. Zur Therapie stehen Retardtabletten in den Stärken 3, 6 und 9 mg jeweils zu 10 und 30 Stück zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg. Zur besseren optischen Unterscheidung hat jede Tablettstärke eine eigene Farbe und Bedruckung.

Der Vorteil der 1 ×-täglich-Gabe wird durch eine moderne Retardgalenik erzielt. Konkret handelt es sich dabei um ein orales osmotisches System (OROS). Während der Magen-Darm-Passage wird der Wirkstoff aus dieser speziellen Retardtablette – osmotisch kontrolliert und konstant – freigesetzt. Die Tablettenhülle wird letztendlich zusammen

mit nicht löslichen Bestandteilen des Tablettenkerns aus dem Körper ausgeschieden. Das Referenzpräparat Invega® weist eine vergleichbare Retardgalenik auf, ist jedoch bislang nicht im EKO gelistet [1].

Gemäß der aktuellen deutschen „S3-Leitlinie Schizophrenie“ soll bei kooperativen Patienten die orale Applikationsform als die am wenigsten invasive Maßnahme gewählt werden, da dadurch bei ähnlich guter Wirksamkeit die Patientenautonomie am besten gewährleistet wird, es sei denn, es besteht der Patientenwunsch nach einer anderen Darreichungsform [2].

In Österreich werden parenteral anwendbare Depotformen zur Behandlung der Schizophrenie prinzipiell nur dann erstattet, wenn eine perorale Therapie nicht angezeigt oder zweckmäßig ist [1].

Paliperidon ratiopharm® ist somit eine geeignete Therapieoption für kooperative Patienten mit Schizophrenie, die einer täglichen oralen medikamentösen Therapie positiv gegenüberstehen und sich dadurch in ihrer Selbstbestimmtheit und Autonomie gestärkt sehen.

Literatur:

1. Quellen: WVZ I, gültig für 02/2020; Erstattungskodex – EKO (Stand 1. Jänner 2020) sowie Veröffentlichungen auf www.avsv.at
2. S3-Leitlinie Schizophrenie, Langfassung, Seite 56; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Stand: 15.03.2019).

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 11,
Ares Tower, Top 13
www.ratiopharm.at

AU/GEN/19/0040

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und nebenstehendem Inserat

Paliperidon ratiopharm 3 mg Retardtabletten. Paliperidon ratiopharm 6 mg Retardtabletten. Paliperidon ratiopharm 9 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon. Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon. Jede Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 15,7 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** Paliperidon ratiopharm ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren. Paliperidon ratiopharm ist indiziert zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Macrogol, Butylhydroxytoluol, Povidon, Natriumchlorid, Mikrocrystalline Cellulose, Magnesiumstearat, Eisenoxid rot (E172), Hydroxypropylcellulose, Celluloseacetat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talcum, Propylenglycol, Eisenoxid gelb (E172) – nur für die 6 mg Retardtabletten, Eisenoxid rot (E172) – nur für die 9 mg Retardtabletten. **Druckfarbe:** Shellack, Eisenoxid schwarz (E172), Propylenglycol. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Perforierte Einzeldosis-Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 10×1, 14×1, 28×1, 30×1, 56×1, 98×1, 112×1 oder 196×1 Retardtabletten in einem Umkarton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande. Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 03/2019.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Ich weiß, wer ich bin. Dank Paliperidon ratiopharm®.

Paliperidon ratiopharm®

- Der aktive Metabolit von Risperidon
- Indiziert **bei Schizophrenie** sowie psychoaffektiven Störungen
- **Retardtabletten** zu 3, 6 und 9 mg
- Einnahme **1x täglich** morgens
- Ab 1. Dezember **Grüne Box**



ratiopharm

eine Marke von
teva

Levebon® 1.500 mg (Levetiracetam) / Referenzprodukt: Keppra®

Jetzt neu: Mehr Flexibilität in der Epilepsitherapie durch Levebon® 1.500 mg Filmtabletten

Mit 1. Februar 2020 gibt es Neuigkeiten bei Levebon®, der Nr. 1 in Österreich (meistverwendetes Levetiracetam)¹.

1.500 mg bietet 2 in 1: Zwei neue Wirkstärken in einer Tablette

Wir erweitern unser Produktportfolio um Levebon® 1.500 mg Filmtabletten zu 30 und 60 Stück, die dosisgleich teilbar sind. Wir können somit zwei neue Wirkstärken in einer Tablette aus der grünen Box anbieten (1.500 mg bzw. 2 × 750 mg)^{2,3}.

Levetiracetam gilt bei fokalen Epilepsien als Mittel erster Wahl und hat sich auch bei generalisierten Epilepsien bewährt⁴.

Alle Darreichungsformen von Levebon® sind laktosefrei

Als weitere Ergänzungen aus unserem Portfolio können wir zur oralen Einnahme Levebon® Filmtabletten 500 mg und 1.000 mg zu je 30, 60 und 100 Stück und die Levebon® Lösung zum Einnehmen (100 mg/ml) mit Pfefferminz-Kirsch-Geschmack zur Verfügung stellen.



Alle Darreichungsformen von Levebon® sind laktosefrei^{2,3}.

Weitere Informationen:
Mag. (FH) Birgit Diestler
G.L. Pharma GmbH
www.gl-pharma.at

Referenzen:

1. Insight Health. Levetiracetam, meistverkauftes Levetiracetam MAT 01/2020 (in EI).
2. Fachinformation Levebon®, Stand 12/2019.
3. WVZ 02/2020
4. Elger CE, Berkenfeld R (geteilte Erstaufrengerschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 16.12.2019)

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Levebon 1500 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 1500 mg Levetiracetam. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Crospovidon Typ A und Typ B, Povidon K30, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E 172), Indigocarmin, Aluminiumlack (E 132). **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie; myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie; primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika; **ATC-Code:** N03AX14. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 und 60 Stück. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation!**

update: 07/2019

Levebon®

Levetiracetam

Referenzprodukt: Keppra®

Jetzt neu!¹

**Mehr Flexibilität in der
Epilepsietherapie:**
2 neue Wirkstärken in 1 Tablette

**Levebon®, Österreichs
Levetiracetam Nr. 1²**



1500 mg zu 30 und 60 Stück

1500 mg: 
2 x 750 mg: 

GEROT  LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

Quellen: ¹Levebon® 1500 mg: Eintritt in die No-Box mit WVZ 09/2019

²Insight Health, DPMÖ, MAT (Einheiten) 12/2019

³Fachinformation Levebon® Filmtabletten, Stand 12/2019

⁴WVZ 02/2020

Neuropathischer Schmerz – Schmerzpflaster Qutenza®: Früher Therapiebeginn entscheidend

Qutenza® ist ein in der Schmerztherapie bewährtes und hochwirksames Produkt, das in der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Genese eingesetzt wird [1]. Viele Patienten sprechen auf die Behandlung sehr gut an. Aufgrund der bei Respondern lange anhaltenden Wirkung über 3 bis 5 Monate nach nur einer Anwendung [2] ist dieses hochpotente Schmerzpflaster als eine Arzneispezialität der Wahl bei lokalen Nervenschmerzen zu bewerten. Sowohl die klinischen Erfahrungen als auch Studiendaten zeigen, dass der Nutzen der Therapie umso größer ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird [3].



Neuropathische Schmerzen haben in Österreich eine Prävalenz von 3,3 Prozent [4]. Für die rund 290.000 österreichischen Patienten bedeuten diese Art von Schmerzen eine hochgradige Einschränkung ihrer Lebensqualität. Die Behandlung stellt aufgrund des hohen Komplexitätsgrades jedoch oft eine wesentliche Herausforderung dar. Neben dem primären Behandlungsziel einer möglichst raschen und effektiven Schmerzlinderung gilt es, vor allem eine fortschreitende Chronifizierung der Neuropathien so lange wie möglich hinauszuzögern oder zu verhindern.

Das Schmerzpflaster Qutenza® ist für die topische Behandlung aller Arten peripherer neuropathischer Schmerzen (PNP) zugelassen und enthält den Wirkstoff aus der Chilischote (Capsaicin) in synthetischer Form sowie hoher Dosierung (179 mg). 2015 wurde die Zulassung auch auf die Therapie von schmerzhaften Neuropathien aufgrund von Diabetes mellitus erweitert. Qutenza® ist eine gezielte, lokalisierte Therapie, die ohne aufwendige Dosistitration bei vielen Patienten mit peripheren Neuropathien eine signifikante Schmerzreduktion ermöglicht.

Therapieoption der Wahl bei Nervenschmerz

Das hochpotente Schmerzmittel hat seit seiner Zulassung im Jahr 2010

einen wichtigen Platz in der topischen Behandlung neuropathischer Schmerzen. Der Wirkstoff Capsaicin dringt in die Epidermis ein und führt dort zu einer reversiblen Desensibilisierung der Schmerzfasern. Sensorische Funktionen bleiben im Regelfall unbeeinflusst. Eine einzige Anwendung kann den Schmerz für mehrere Monate signifikant reduzieren. Die Behandlung wird im Schnitt alle drei bis fünf Monate erneut durchgeführt – das bedeutet, Patienten müssen für den ambulanten Pflasterwechsel maximal einmal pro Quartal ins Krankenhaus [2]. Dies kann über Jahre hinweg ohne Wirkungsverlust bei Respondern erfolgen.

Da die Therapie topisch wirkt, wird sie insgesamt sehr gut vertragen. Nebenwirkungen, die während und/oder unmittelbar nach der Anwendung auftreten, sind im Regelfall Hautrötungen und Brennen an der Applikationsstelle. Diese klingen typischerweise nach ein paar Tagen wieder ab und können meist durch lokales Kühlen während oder nach der Schmerzpflasteranwendung gut gemildert werden.

Je früher, desto besser

Sowohl die klinischen Erfahrungen als auch Studiendaten zeigen, dass der Nutzen der Therapie umso größer ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird. So zeigte sich etwa im Rahmen der QUEPP-Studie, dass alle Patienten, die

weniger als ein halbes Jahr an Schmerzen litten, eine deutlich höhere Response-Rate hatten als jene mit einer längeren Krankheitsgeschichte. Außerdem sank der Bedarf an einer Begleitmedikation um 28 Prozent [3]. Eine frühe Behandlung innerhalb des ersten halben Jahres führt zu größerem Behandlungserfolg.

Fazit

Qutenza® ist eine lokale Therapie mit einem sehr guten Nutzen-/Risiko-profil bei peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Genese. Dies belegen zahlreiche Studien mit hohem Evidenzgrad und die jahrelangen klinischen Erfahrungen. Damit stellt Qutenza® für viele Patienten eine erstklassige Wahl ihrer Therapie dar.

Literatur:

1. Qutenza® Fachinformation, Stand März 2019.
2. Mou J et al. Qutenza (capsaicin) 8 % patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. Clin J Pain 2014; 30: 286–94.
3. Maihöfner C, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. Eur J Pain 2014; 18: 671–9.
4. Gustorff B et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 132–6.

Weitere Information:

Grünenthal GmbH
A-2345 Brunn a. Gebirge,
Campus 21
E-mail: info.at@grunenthal.com
www.grunenthal.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: Wirkstoff: 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. Sonstige Bestandteile - Pflaster: Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); Trägerschicht: Poly(ethyleneterephthalat-) (PET) Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; Abziehbare Schutzfolie: Polyesterfilm, Fluorpolymer beschichtet; sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung - Reinigungsgel: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) sonstige Bestandteile - Reinigungsgel: Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04 **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** März 2019.

Ajovy® (Fremanezumab) ab 1. März 2020 in der grünen Box mit IND

Ajovy® (Fremanezumab) ist der einzige zugelassene Antikörper, der spezifisch zur prophylaktischen Behandlung der Migräne entwickelt wurde und eine flexible vierteljährliche oder monatliche Verabreichungsmöglichkeit bietet.

Wien, 19. Februar 2020 – Ajovy® (Fremanezumab) ist zur prophylaktischen Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, die mind. 4 Migränetage im Monat aufweisen, zugelassen. Die Erstattung erfolgt in Österreich ab 1. März 2020 aus dem grünen Bereich des Erstattungskodex mit folgender IND:

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

Die Migräneprophylaxe mit Fremanezumab ist nach drei Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage

um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Fremanezumab) fortzuführen.

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

Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

Ajovy®, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den CGRP-Liganden (Calcitonin Gene-Related Peptide) anbindet und seine Anbindung an den Re-



zeptor blockiert, ist die erste und einzige Anti-CGRP-Therapie mit einer flexiblen vierteljährlichen oder monatlichen Verabreichung. Die Fertigspritze wird subkutan verabreicht. Die Wirksamkeit setzt rasch ein, die Nebenwirkungen lagen in den Studien auf Placeboniveau [1–3].

Literatur:

1. Fachinformation Ajovy® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze, 2019.
2. Dodick DW et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 319: 1999–2008.
3. Silberstein SD et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med 2017; 377: 2113–22.

Weitere Information:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

A-1220 Wien, Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13

E-Mail:

Jacqueline.Zeindlinger@tevapharm.at

AU/AJO/20/0027

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 13

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

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Ein Fertigpen enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Anwendungsgebiete: AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen. Liste der sonstigen Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: **Fertigspritze:** 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Fertigpen:** Der Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Inhaber der Zulassung: TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 11/2019.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

NEU



BEI SPMS WERTVOLLE ZEIT GEWINNEN.

MAYZENT®. Die erste orale Therapie bei SPMS mit Krankheitsaktivität.

Quelle: Kappos L et al, for the EXPAND Clinical Investigators, Lancet 2018; 391:1263-73