

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer Moment –
einfach nur dabei zu sein

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

Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze



Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

EINMAL MONATLICH

Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion



Lundbeck Austria GmbH, Mooslackengasse 17, A-1190 Wien, www.lundbeck.at

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

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

ABILIFY MAINTENA 300mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze ATC Code: N05AX12. Antipsychotikum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 04/2019

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Therapie-Update Multiple Sklerose

G. Bsteh, T. Berger



NEUROCHIRURGIE

Fallbericht: Es ist nicht immer so, wie es scheint: Intrakranielle Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD)

F. Obitz, P. Jans, Y. Tahsim Oglou, M. Marquardt,
K. Keyvani, F. H. Ebner

PSYCHIATRIE

Syndromorientierte medikamentöse Therapie der Depression

N. Praschak-Rieder



RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Kongressberichte

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

- 61 Therapie-Update Multiple Sklerose**
G. Bsteh, T. Berger



- 72 Fallbericht: Es ist nicht immer so, wie es scheint: Intrakranielle Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD)**
F. Obitz, P. Jans, Y. Tahsim Oglou, M. Marquardt, K. Keyvani, F. H. Ebner

- 74 Syndromorientierte medikamentöse Therapie der Depression**
N. Praschak-Rieder



- 80 News-Screen Neurologie**
84 News-Screen Psychiatrie
87 Kongressberichte
94 Pharma-News

Titelbild: Präoperatives cMRT axial, das okzipitale Tumormasse zeigt. Aus F. Obitz et al., Fallbericht: Es ist nicht immer so, wie es scheint: Intrakranielle Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD), S. 73, Abb. 1.

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
K. Rössler, Wien
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

Impressum

Field-Editor Neurologie:
Univ.-Prof. DI Dr. med. Ch. Baumgartner, Wien

Field-Editor Neurochirurgie:
Univ.-Prof. Dr. A. Gruber, Linz

Field-Editor Psychiatrie:
Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. S. Kasper, Wien

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

KEEP THEIR FUTURE FULL OF POSSIBILITIES



AU/CPX/18/0033a, erstellt 11/2018 Fachkurzinformation siehe Seite 105

Therapie-Update Multiple Sklerose

G. Bsteh, T. Berger



Kurzfassung: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die vor allem junge Erwachsene betrifft und sich dabei klinisch sehr variabel präsentiert. Obwohl MS aktuell nicht heilbar ist, steht doch eine breite Palette an medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung. In diesem Review wird eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand in der Therapie der verschiedenen Verlaufsformen und Aktivitätsstufen der MS gegeben.

Insgesamt hat es in den letzten Jahren erhebliche Innovationen und Fortschritte in der Therapie der MS gegeben. Die frühe – und korrekte – Diagnose ist der Schlüssel zu einer sinnvollen frühen Therapie, birgt aber auch das Risiko einer Fehl-/Übertherapie. Das Spektrum der therapeutischen Optionen hat sich deutlich erweitert, wodurch die Therapie der (schubförmigen) MS zweifellos sehr komplex geworden ist – und noch komplexer werden wird, sodass künftig verstärkt ein individualisiertes Behand-

lungskonzept notwendig sein wird. Rezent wurden erstmals auch für primär und sekundär progrediente MS krankheitsmodifizierende Therapien zugelassen, wenngleich hier noch viele therapeutische Bedürfnisse offen bleiben. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Therapie

Abstract: Update – Therapy of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the CNS, which affects young adults in particular and is clinically very variable. Although MS is currently not curable, there is a wide range of drug treatment options available. This review provides an overview of the current state of knowledge in the therapy of the different forms and activity levels of MS.

Overall, there have been significant innovations and advances in the therapy of MS in recent years. Early – and correct – diagnosis is the key to meaningful early therapy, but it also harbors the risk of incorrect / over-therapy. The range of therapeutic options has expanded significantly, which undoubtedly has made the therapy of (relapsing) MS very complex – and will become even more complex, so that an individualized treatment concept will be increasingly necessary in the future. Recently, disease-modifying therapies have also been approved for primary and secondary progressive MS, although many therapeutic needs remain unanswered here. Encouragingly, the focus of research is developing in this direction and lies above all on the development of neuroprotective and neuroreparative approaches. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2020; 21 (2): 61–71.**

Keywords: Multiple sclerosis, treatment

■ 1. Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit potenziellem Risiko einer zukünftigen Behinderung. Weltweit sind etwa 2 Millionen Menschen von MS betroffen, in Österreich rund 13.000. In der Therapie der MS unterscheidet man grundsätzlich die Therapie des akuten Krankheitsschubes, die immunmodulierende oder immunsuppressive kausale (= krankheitsmodifizierende) Intervalltherapie sowie die symptomatischen Therapien. In diesem Artikel wird nur auf die Intervalltherapie eingegangen.

Im letzten Vierteljahrhundert wurde die Therapie der MS geradezu revolutioniert: Fehlten kausale, evidenzbasierte Therapieoptionen noch vor 25 Jahren völlig, stehen in Österreich aktuell 14 verschiedene Präparate zur Behandlung verschiedener Verlaufsformen der MS zur Verfügung. So erfreulich diese Entwicklung ohne Zweifel ist, bringt sie auch eine stetig wachsende Komplexität des Managements von MS-Patienten für die behandelnden Neurologen mit sich.

Daher sind in den letzten Jahren von verschiedenen neurologischen Gesellschaften – wie der europäischen (EAN), der amerikanischen (AAN) und der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) – dazu Leitlinien erstellt worden. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass in Österreich die Indikation für eine immunmodulierende/-suppressive Therapie und die Dokumentation bzw. das Monitoring des Therapieeffekts bzw. potenzieller Nebenwirkungen und Risiken intramuralen und

extramuralen MS-Zentren obliegt, die durch die Österreichische Gesellschaft für Neurologie zertifiziert werden. Der Einsatz der krankheitsmodifizierenden Therapien orientiert sich daher primär an den Empfehlungen der unter Mitarbeit österreichischer MS-Experten erstellten DGN-Leitlinie zur Therapie der MS (Tab. 1–2). Außerdem gibt es für alle neuen Therapien ab 2006 jeweils ein publiziertes österreichisches Expertenstatement.

Die Indikationsstellung der krankheitsmodifizierenden Intervalltherapie beruht wesentlich auf der klinischen Zuordnung von MS-Patienten zu den unterschiedlichen Verlaufsformen der MS, die durch paraklinische Befunde (hauptsächlich MRT) unterstützt wird. Dabei werden das klinisch-isolierte Syndrom (CIS) als Vorstufe der MS, die schubförmige MS (RMS) sowie die primär bzw. sekundär progrediente MS (PPMS bzw. SPMS) unterschieden. Innerhalb dieser Verlaufsformen erfolgt noch die pragmatische Subtypisierung in mild/moderate und (hoch-) aktive Verlaufsformen. Dabei ist herauszustreichen, dass diese Zuordnung niemals als endgültig anzusehen ist, sondern vielmehr als Momentaufnahme, die regelmäßig zu re-evaluieren ist.

■ 2. Krankheitsmodifizierende Therapien bei CIS

Die Entität des klinisch-isolierte Syndroms (CIS) als Vorstufe einer wahrscheinlichen MS verliert durch die Evolution der diagnostischen McDonald-Kriterien, die zu einer deutlichen Steigerung der Sensitivität geführt haben, zunehmend an Bedeutung. Die krankheitsmodifizierende Intervalltherapie wird bei CIS mit dem Ziel einer Verzögerung bzw. Verhinderung des Auftretens eines weiteren Schubes (= Konversion zu einer klinisch-definitiven MS) eingesetzt. Die Indikation ist vor allem dann gegeben, wenn ein „hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch definitiven MS besteht“, was durch

Eingelangt am 22.01.2020, angenommen nach Review am 20.04.2020

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Gabriel Bsteh, PhD, Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: gabriel.bsteh@meduniwien.ac.at, thomas.berger@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle MS-Therapieempfehlungen (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

Indikation	CIS		Schubförmige („relapsing MS“, RMS) Verlaufsform			Sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS)		Primär progrediente Verlaufsform (PPMS)
						Mit superponierten Schüben	Ohne superponierte Schüben	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl Alemtuzumab Cladribin Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab	2. Wahl Rituximab (off-label)	3. Wahl Experimentelle Verfahren (z. B. autologe Stammzelltherapie)	Siponimod Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Mitoxantron	Siponimod ¹⁾ Mitoxantron (Cyclophosphamid)	Ocrelizumab
	Milde / Moderate Verlaufsform	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c.	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. pegInterferon-β-1a s.c. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Teriflunomid					

¹⁾ bei bildgebendem Nachweis einer Krankheitsaktivität

klinische Charakteristika (v.a. jüngeres Alter) und das Vorhandensein von MS-typischen T2-hyperintensiven Läsionen im MRT definiert wird. Dafür zugelassen sind zwei Substanzgruppen:

Glatirameracetat (GA)

GA ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid, bestehend aus den 4 Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Größe. Als Wirkmechanismus wird eine Bystander-Suppression von autoreaktiven T-Zellen angenommen. Anhand einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie, die eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten eines weiteren Schubes sowie der Krankheitsprogression im MRT bewiesen hat, ist GA in einer täglichen Dosis von 20 mg s.c. als zu den IFN-β-Präparaten gleichwertige Basistherapie bei CIS zugelassen. Vor einigen Jahren wurde die Äquivalenz von GA 40 mg 3×/Woche s.c. gegenüber der ursprünglichen Gabe von 20 mg täglich s.c. nachgewiesen und ebenso zugelassen. Mittlerweile gibt es auch ein Glatirameroid-Nachahmerpräparat, das in den Dosierungen 20 mg täglich bzw. 40 mg 3×/Woche s.c. zugelassen ist.

Nebenwirkungen von GA sind insgesamt gering, am unangenehmsten sind die sehr selten auftretenden „Postinjektionsreaktionen“ (Atemnot, Beklemmungs- und Angstgefühl, Palpitationen mit einer üblichen Dauer von wenigen Minuten). Grundsätzlich gibt es daher bei GA keine Vorgaben für ein spezielles Therapiemonitoring hinsichtlich Nebenwirkungen oder Risiken. Es besteht keine Kontraindikation für GA in der Schwangerschaft, sodass GA bis zum Eintritt einer Schwangerschaft sicher verabreicht werden kann.

Interferon-beta-Präparate

Interferon-beta (IFN-β) wirkt über verschiedene Mechanismen modulierend auf die bei der MS relevanten Immunreaktionen. Für drei IFN-β-Präparate (IFN-β-1a 30 mcg wöchentlich i.m. und IFN-β-1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich

s.c. sowie IFN-β-1b 250 mcg jeden zweiten Tag s.c.) konnte in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien der Nachweis erbracht werden, dass die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren Schubes sowie die Krankheitsprogression im MRT signifikant verzögert werden kann.

Nebenwirkungen aller IFN-β-Präparate betreffen in erster Linie (üblicherweise über einen Zeitraum von 8–12 Wochen nach Therapiebeginn transiente) grippeähnliche Symptome. Aufgrund der Applikationsart kann es (mehr bei den s.c.-Präparaten) zu Hauterscheinungen an den Einstichstellen kommen (schmerzhafte Einstichstellen, Indurationen, seltenst auch Hautnekrosen). Im drei- bis sechsmonatigen Labormonitoring ist auf eine mögliche Erhöhung der Transaminasen und selten auch Leukopenie zu achten. Bezüglich Schwangerschaft besteht weitreichender Konsensus, dass die Therapie mit IFN-β-Präparaten bis zum Eintritt der Schwangerschaft durchgeführt werden kann.

Ein Nachteil der Therapie mit rekombinantem IFN-β ist das mögliche Auftreten neutralisierender Antikörper (NAB) gegen IFN-β (mit Unterschieden von Präparat zu Präparat: IFN-β1a i.m.: 6–8 %; pegIFN-β1a s.c.: < 1 %; IFN-β1a s.c.: 20–28 %; IFN-β1b: 31–3 %). NAB inhibieren die Bindung von IFN-β am Rezeptor, wodurch dessen biologische Aktivität und damit die klinische Wirksamkeit blockiert wird. Aus diesem Grund wird die Testung auf NAB nach 6–12 Monaten Therapiedauer sowie bei persistent hohen Antikörpertitern ein Therapiewechsel empfohlen.

Aufgrund der gleichwertigen Wirksamkeit von GA- und IFN-β-Präparaten soll die Therapieentscheidung individualisiert und gemeinsam mit den Patienten („shared-decision making“) unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter Gesichtspunkte (Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten, persönliche Präferenz und Lebensumstände des Patienten, zu erwartende Adhärenz etc.) getroffen werden.

Tabelle 2: Aktuelle Empfehlungen zu Untersuchungen und Maßnahmen vor Therapiebeginn (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

	GA	IFN- β	DMF	TERI	NTZ	FTY / SIP	AZM	OZM	CLA
Klinik (Schübe, EDSS, Vorerkrankungen, Komorbiditäten)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aufklärung über Therapie und Risiken	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Routinelabor	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum-IgG								X	
JCV					X				
VZV					X	X	X	X	X
HIV			X	X	X	X	X	X	X
TBC							X	X	X
Hepatitis B/C			X	X		X	X	X	X
HF, RR			X	X					
EKG						X			
Vollständiger Impfstatus							X	X	X

GA – Glatirameracetat; IFN- β – Interferon beta-Präparate; DMF – Dimethylfumarat; TERI – Teriflunomid; NTZ – Natalizumab; FTY – Fingolimod; SIP – Siponimod; AZM – Alemtuzumab; OZM – Ocrelizumab; CLA – Cladribin
 Routinelabor – Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein (CRP); EDSS – Expanded disability status scale; EKG – 12-Kanal-Elektrokardiogramm; HF, RR – Herzfrequenz-, Blutdruckmessung; HIV – Humanes Immundefizienzvirus; JCV – JC-Virus-Antikörperstatus und Index; MRT – Magnetresonanztomographie zerebral (nicht älter als 12 Monate); Serum-IgG – Gesamtimmunglobulin G im Serum; TBC – Tuberkulose-Screening (Elispot); VZV – Varicella-Zoster-Virus

■ 3. Krankheitsmodifizierende Therapie bei schubförmiger MS (RMS)

Die krankheitsmodifizierende Intervalltherapie wird bei schubförmiger MS (RMS) mit dem Ziel einer Reduktion der Schubhäufigkeit und -schwere bzw. einer Behinderungsprogression sowie mit dem Langzeitziel der Verhinderung bzw. Verzögerung der Konversion zu einer SPMS eingesetzt. Für RMS stehen zahlreiche zugelassene Therapien zur Auswahl, die aufgrund unterschiedlicher Nutzen-Risiko-Profile in eine Gruppe für mild/moderat verlaufende und für (hoch-)aktive RMS aufgeteilt werden.

3.1 Krankheitsmodifizierende Therapie bei mild/moderat verlaufender RMS

Die für mild/moderat verlaufende RMS zugelassenen krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien weisen ein ähnliches Wirksamkeitsprofil auf, wobei suffiziente Vergleichsstudien fehlen. Daher hat auch hier ein individualisiertes „shared-decision making“ unter Einbeziehung möglichst aller krankheits- und patientenbezogenen Faktoren Priorität. Die folgende Reihung der Therapieoptionen impliziert daher keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb der Indikationsgruppe.

Dimethylfumarat (DMF) [1]

DMF ist ein Fumarsäureester der zweiten Generation. Anhand experimenteller präklinischer Studien ist davon auszugehen, dass DMF über Aktivierung der Transkription des Nuclear Factor E2- (erythroid-derived 2) like Factor 2 (Nrf2) zytoprotektiv sowie über Modulation der NF- κ B-Transkription über den HCA- (hydroxycarboxylic acid) Rezeptor 2 antiinflammatorisch wirksam ist. Die gepoolte Analyse zweier großer Phase-

III-Studien demonstrierte eine deutlich signifikante Reduktion der Schubrate, der weiteren Krankheitsprogression und der korrespondierenden MRT-Parameter. DMF 240 mg 2× täglich per os wurde daher im Jänner 2014 in der EU zur Therapie der RMS zugelassen und wird für Patienten mit mild/moderater Verlaufsform verwendet.

Das Nebenwirkungsprofil von DMF ist grundsätzlich als günstig einzustufen, es kann aber zu temporären (üblicherweise milden) Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinalen Beschwerden kommen. Regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) müssen durchgeführt werden, weil es – wenn auch selten – zu einer schweren Lymphopenie kommen kann. Nach derzeitigem Kenntnisstand kam es aufgrund solch schwerer, über ein Jahr und länger prolongierter Lymphopenien im Zusammenhang mit DMF zu bislang 8 dokumentierten Fällen (Stand: 22.11.2019) einer JC-Virus-induzierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Daher wird im entsprechenden österreichischen Expertenstatement zu DMF empfohlen, dass bei persistenter Lymphopenie (d. h. mit Lymphozyten $< 500 \times 10^9/L$) DMF abgesetzt werden soll. Aufgrund der noch nicht ausreichenden Datenlage zu DMF und Schwangerschaft ist die Anwendung von DMF in der Schwangerschaft generell nicht empfohlen. Es entwickelt sich jedoch zunehmender Konsensus, dass auch DMF bis zum Eintritt der Schwangerschaft verabreicht werden kann.

Glatirameracetat (GA)

GA zeigte bei RMS in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien eine Reduktion der Schubrate und der kernspintomografisch fassbaren Krankheitsaktivität. GA und das Glatirameroide-Nachahmerpräparat

sind daher in einer täglichen Dosis von 20 mg und 40 mg s.c. zur Behandlung der RMS zugelassen und wird für mild/moderate Verlaufsformen angewendet. Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind analog zur Anwendung bei CIS.

Interferon-beta (IFN-β)

Die Wirksamkeit von IFN-β bei RMS konnte in zahlreichen multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien gezeigt werden. Neben einer signifikanten Reduktion der Schubrate, der Schwere von Schüben und der Verminderung der in der MRT fassbaren Krankheitsaktivität wurde zum Teil auch eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression nachgewiesen. Vier rekombinante IFN-β-Präparate sind zur Therapie der RMS zugelassen: IFN-β-1a 30 mcg wöchentlich i.m. bzw. pegyliertes IFN-β-1a 125 mcg zweiwöchentlich s.c. und IFN-β-1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich s.c. sowie IFN-β-1b 250 mcg jeden zweiten Tag s.c.

IFN-β-Präparate können für milde/moderate Verlaufsformen angewendet werden. Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind analog zur Anwendung bei CIS.

Teriflunomid (TERI) [2]

TERI ist ein selektiv immunsuppressives Medikament, welches über eine spezifische und reversible Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) hemmt, die für Lymphozyten essentielle De-novo-Pyrimidinsynthese inhibiert und dadurch eine Reduktion aktivierter Lymphozyten bewirkt. In Phase-III-Studien wurden eine signifikante Reduktion der Schubrate, eine Verminderung des Risikos einer weiteren Krankheitsprogression und eine entsprechende Wirkung auf MRT-Studienendpunkte gezeigt. TERI 14 mg 1x1 täglich per os ist für erwachsene Patienten mit schubförmiger MS zugelassen und kann für milde/moderate Verlaufsformen angewendet werden, wobei die Kostenerstattung durch die österreichischen Sozialversicherungsträger einschränkt, dass andere therapeutische Alternativen von den Patienten vorher nicht vertragen wurden.

Das Nebenwirkungsprofil ist generell als günstig anzusehen, es kann aber unter anderem zu einem temporären Effluvium kommen. So wie bei allen immunmodulierenden Therapien müssen regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) durchgeführt werden. Speziell ist eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich Schwangerschaft notwendig: Aufgrund der tierexperimentellen und humanen Teratogenität ist TERI während der Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert. Für Frauen ist während der Behandlung mit TERI eine zuverlässige Verhütung absolut erforderlich. Bei gewünschter (oder eingetretener) Schwangerschaft muss TERI aktiv (mit Cholestyramin) beschleunigt eliminiert werden (Zielwert: Nachweis des Plasmaspiegels von TERI < 0,02 mg/l).

3.2 Krankheitsmodifizierende Therapie bei (hoch-) aktiv verlaufender RMS

Die Definition einer (hoch-) aktiven RMS umfasst zwei Gruppen von Patienten:

- 1) therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, meist definiert als zumindest zwei schwere und/oder behindernde Schübe innerhalb von 12 Monaten und

- 2) Patienten, die unter einer laufenden krankheitsmodifizierenden Intervalltherapie Anzeichen von Krankheitsaktivität aufweisen, definiert als zumindest ein Krankheitsschub in den letzten 12 Monaten.

Die krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien in der Indikationsgruppe der (hoch-) aktiv verlaufenden RMS weisen eine hohe Wirksamkeit, aber auch relevante – substanzspezifisch unterschiedliche – Therapierisiken auf. Die Wahl der Therapie ist daher wiederum individuell zu treffen, wobei ein besonderes Augenmerk auf Risikostratifizierung und die vorausschauende Planung einer langfristigen Sequenz der Therapieoptionen zu legen ist.

Natalizumab (NTZ)

NTZ ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-4-Untereinheit von Integrinen, die auf Leukozyten exprimiert sind, bindet. Dadurch wird die Interaktion dieser Integrine mit ihren Liganden inhibiert, was in weiterer Folge die Adhäsion von Leukozyten am Endothel und ihre Migration durch die Blut-Hirn-Schranke hemmt.

Zwei große Phase-III-Studien und die langjährigen (in Observationsstudien und Therapieregistern dokumentierten) Erfahrungen zeigen für NTZ 300 mg monatlich i.v. eine sehr deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate, der Krankheitsprogression und der Läsionslast im MRT bei Patienten mit schubförmiger MS. NTZ ist für folgende Patienten mit aktiver schubförmiger MS als Monotherapie zugelassen:

- Patienten, die trotz einer Therapie mit einem IFN-β (oder GA) in den letzten 12 Monaten zumindest einen Krankheitsschub hatten, bzw.
- therapienaive Patienten, die in den letzten 12 Monaten zumindest zwei schwere, behindernde Krankheitsschübe hatten.

Die sehr gute therapeutische Effizienz und das allgemein geringe Nebenwirkungsprofil von NTZ müssen aber gegen das Risiko einer durch das JC-Virus (JCV) verursachten PML abgewogen werden. Die Inzidenz einer PML innerhalb der ersten zwei NTZ-Behandlungsjahre ist äußerst niedrig, steigt aber im dritten Behandlungsjahr. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer PML, wenn vor der Behandlung mit NTZ eine immunsuppressive Vortherapie gegeben wurde. Dieses Risiko scheint unabhängig von der Dauer, der Art und dem Abstand der vorherigen immunsuppressiven Therapie zu sein. Das PML-Risiko kann mittels Bestimmung des JCV-Antikörperindex („Titer“) stratifiziert werden. Patienten mit JCV-Antikörperindex > 1,5 und einer NTZ-Therapiedauer von mehr als 2 Jahren haben ein höheres PML-Risiko von etwa 7/1.000 behandelten Patienten. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit negativem anti-JCV-Antikörperstatus derzeit nur ein hypothetisches PML-Risiko (< 0,1/1.000). Daher ist NTZ vor allem bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS und negativem Anti-JCV-Antikörperstatus als geeignete Therapieoption anzusehen.

Zur Reduktion des PML-Risikos wird von einigen Zentren in den letzten Jahren das Dosierungsintervall in einer Off-label-Anwendung auf 6 Wochen ausgedehnt. Eine von der Herstellerfirma finanzierte Auswertung eines firmeneigenen Registers berichtete über eine Reduktion des PML-Risikos um 94 % im

Vergleich zur Anwendung alle 4 Wochen, woraufhin im Oktober 2019 die Möglichkeit einer Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 6 Wochen in die Fachinformation übernommen wurde. Es ist allerdings eindeutig festzuhalten, dass die Wirksamkeit des verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen ist und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht bekannt ist.

Das empfohlene Labormonitoring bei NTZ (Transaminasen, Blutbild/Differenzialblutbild) inkludiert daher auch die Kontrolle des negativen JCV-Antikörperstatus bzw. -index im halbjährlichen Intervall bei Patienten, die mit NTZ behandelt werden.

Bei insgesamt aufgrund der Effektivität der Therapie geringer Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer neurologischer Symptome unter Therapie mit NTZ muss differentialdiagnostisch primär immer an eine PML gedacht werden. Sollte der Verdacht auf PML begründet sein, muss eine sofortige Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (PCR-Nachweis von JCV-DNA) erfolgen. Bei Patienten mit positivem anti-JCV-Antikörperstatus und Therapie mit NTZ sind engmaschige MRT-Kontrollen zum PML-Screening empfohlen.

Die Therapie mit NTZ kann aufgrund seines nicht erwiesenen teratogenen Risikos und auf Basis von Daten aus Pharmakovigilanz- und Schwangerschaftsregistern bei Patientinnen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt werden. In Fällen von hoher Krankheitsaktivität kann unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und klinischer Kontrolle die Therapie mit NTZ auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Die Therapie sollte in diesem Fall durch ein erfahrenes MS-Zentrum erfolgen und die letzte Infusion vor der 34. Schwangerschaftswoche gegeben werden.

Fingolimod (FTY) [3]

Das orale, selektive Immunsuppressivum Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der zu einer reversiblen Sequestrierung der zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten und somit zu einer Abnahme der Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut und in anderen Zielorganen, wie beispielsweise dem ZNS, führt.

In zwei großen Phase-III-Studien zeigte sich eine deutlich signifikante Reduktion der annualisierten Schubrate und der Läsionslast im MRT, geringer auch der Krankheitsprogression, gegenüber Placebo bzw. einem aktiven Komparator mit IFN- β -1a 30 mcg i.m. bei Patienten mit schubförmiger MS. FTY ist für folgende Patienten mit aktiver schubförmiger MS zugelassen:

- Patienten, die trotz einer Therapie mit einem IFN- β (oder GA) in den letzten 12 Monaten zumindest einen Krankheitsschub hatten, bzw.
- therapienaive Patienten, die in den letzten 12 Monaten zumindest zwei schwere, behindernde Krankheitsschübe hatten.

Aufgrund potentieller kardiovaskulärer Risiken darf FTY nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, TIA), höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Herzrhythmusstörungen

(AV-Block II° Typ Mobitz, AV-Block III°, Sick-Sinus-Syndrom, QT-Verlängerung ≥ 500 msec) oder Herzschrittmacher angewendet werden.

Bei der ersten Gabe von FTY müssen Patienten hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block) 6 Stunden kontinuierlich EKG-monitort werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen explizit eine sichere Kontrazeption für die Dauer der Behandlung mit FTY (und bis zu 2 Monate nach Beendigung der Therapie) durchführen und vor Therapiebeginn muss bei unklarer Vorinfektion der Antikörperstatus gegen Varizellen erhoben werden. Nach 3–4 Monaten Therapie mit FTY ist eine augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss eines (sehr seltenen) Makulaödems empfohlen. Analog zu allen immunmodulierenden Therapien sollten alle 3–6 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden.

Unter FTY tritt regelhaft (als Ausdruck des Wirkmechanismus der Substanz) eine Lymphopenie im peripheren Blut ein. Bei einer Lymphopenie unter $200/\mu\text{l}$ (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) muss Fingolimod hingegen pausiert/abgesetzt werden. Ein Differenzialblutbild muss dann in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden und FTY kann erst wieder eingesetzt werden, wenn der absolute Lymphozyten-Wert über $600/\mu\text{l}$ liegt.

Auch unter FTY (ohne vorausgehende Therapie mit NTZ) wurden mittlerweile 30 Fälle (Stand: 20.1.2020) von JCV-induzierter PML berichtet, die ätiologischen Zusammenhänge sind bei diesen Patienten aber bislang noch nicht geklärt. Die Untersuchung des JCV-Antikörperstatus bzw. -index ist bei Patienten unter FTY weder sinnvoll (falsch negative Resultate unter immunsuppressiver Therapie) noch validiert, weswegen dieser anti-JCV-Antikörper-Test nur im Zusammenhang mit NTZ empfohlen ist.

Alemtuzumab (AZM) [4]

AZM ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Glykoprotein CD52 gerichtet ist, das in hohen Konzentrationen auf der Zelloberfläche von vor allem T- und B-Lymphozyten exprimiert wird. Dadurch kommt es zu einer Depletion zirkulierender (autoreaktiver) T- und B-Lymphozyten. Zwei Phase-III-Studien, deren Besonderheit der direkte Wirksamkeitsvergleich zwischen AZM und IFN- β -1a s.c. – und nicht Placebo – war, haben eine deutlich signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und der entsprechenden MRT-Endpunkte gezeigt. AZM ist aktuell zugelassen für Patienten mit schubförmiger MS mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder mit rasch fortschreitender schwerer schubförmiger MS (definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT).

AZM wird folgendermaßen dosiert: 12 mg/Tag i.v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis) und dann nach

12 Monaten 12 mg/Tag i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis). Weitere 1 bis 2 Therapiezyklen im Mindestabstand von 12 Monaten sind prinzipiell möglich.

Die sehr gute Wirksamkeit von AZM muss gegen die möglichen Nebenwirkungen/Risiken abgewogen werden: Neben (temporären) Infektionen kann es (bis zu 4 Jahre und darüber hinaus nach der letzten AZM-Infusion) zum Auftreten von neuen Autoimmunerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, sehr selten auch idiopathische thrombozytopenische Purpura, Immunnephropathien, Autoimmunhepatitis, erworbene Hämophilie A, hämophagozytische Lymphohistiozytose) und auch zerebrovaskulären Erkrankungen (ischämischer Schlaganfall, intrazerebrales Hämatom, Gefäßdissektionen, Myokardischämien) kommen. Daher ist die Indikationsstellung für eine Behandlung mit AZM spezialisierten MS-Zentren vorbehalten. Die Durchführung der Behandlung darf ausschließlich in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen, in dem Spezialisten und Ausrüstung für die Behandlung potentieller Nebenwirkungen (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktische Reaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Myokardischämie, zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen) zur Verfügung stehen. AZM ist kontraindiziert bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (außer MS), bekannter Koagulopathie unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen, unkontrollierter Hypertonie oder einer Anamnese von Dissektionen zervikozephaler Arterien, Schlaganfall, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese.

Die Therapie mit AZM erfordert somit ein engmaschiges Labormonitoring (monatlich: Blutbild, Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter; alle 3 Monate: Schilddrüsenparameter) für zumindest 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase. Zusätzlich wird eine Prophylaxe gegen Infektionen mit Herpes simplex und *Listeria monocytogenes* empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis 4 Monate nach einer Behandlungsphase mit AZM eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ocrelizumab (OZM) [5]

OZM ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das hauptsächlich auf B-Lymphozyten exprimierte Oberflächenglykoprotein CD20 gerichtet ist, wobei sowohl frühe Lymphoblasten als auch reife Plasmazellen davon ausgenommen sind. OZM führt daher zu einer Depletion zirkulierender B-Lymphozyten unter Aussparung von frühen B-Zellen und Plasmazellen.

In zwei getrennten, aktiv kontrollierten (d.h. im Vergleich zu IFN- β -1a s.c. und nicht zu Placebo) Phase-III-Studien konnte eine deutlich signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und korrespondierender MRT-Parameter gezeigt werden.

OZM ist daher in der EU in einer Dosierung von 600 mg i.v. (initial: jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall für die Behandlung von Erwachsenen mit aktiv-schubförmiger MS zugelassen.

Zur Prophylaxe von potenziellen Infusions- bzw. allergischen Reaktionen wird eine i.v.-Prämedikation mit Paracetamol, einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) und einem Glukokortikoid (z. B. Prednisolon 100 mg) empfohlen.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von OZM ist günstig, relevant erscheint lediglich das Risiko einer Infusionsreaktion. Es wurde eine gering erhöhte Neigung zu Infekten der oberen Atemwege und zu labialen Herpes-Infektionen gezeigt, jedoch insgesamt keine erhöhte Rate von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen. Vor Therapiebeginn muss jedoch eine latente Hepatitis- oder Tuberkuloseinfektion ausgeschlossen werden. Da in den Zulassungsstudien unter OZM-Behandlung einzelne maligne Erkrankungen (z. B. Brustkrebs) beobachtet wurden, sollten die Patienten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten. Bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte ist OZM relativ kontraindiziert und sollte daher nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Analog zu allen immunmodulierenden oder -suppressiven Therapien müssen alle 3 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Zusätzlich kann die Vollständigkeit der B-Zell-Depletion mittels Durchflusszytometrie im 6-Monatsintervall kontrolliert werden. Notwendige Impfungen sollten bis spätestens 6 Wochen vor Therapiebeginn komplettiert und unter bestehender B-Zell-Depletion Impfungen mit lebenden oder attenuierten Viren vermieden werden. Bei Totimpfungen kann ein insuffizienter Impfschutz nicht ausgeschlossen werden.

Für gebärfähige Frauen wird von der EMA eine effektive Verhütung während der Therapie mit OZM und 12 Monate darüber hinaus empfohlen, was sehr konservativ erscheint, weil die FDA und die SwissMedical hierfür eine Empfehlung für 6 Monate gegeben haben. Änderungen dieser Verfahrensweise können im Einzelfall abhängig von der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung an spezialisierten MS-Zentren vorgenommen werden.

Cladribin (CLA) [6]

CLA ist ein chloriertes Purin-Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins, das hauptsächlich in den Lymphozyten, die hohe Spiegel von Desoxycytidinkinase und verhältnismäßig geringe Spiegel von 5'-Nukleotidase aufweisen, zum aktiven Triphosphat phosphoryliert wird. Dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen. In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (plus Extension derselben) konnte eine signifikante Reduktion von Krankheitsschüben, weiterer Krankheitsprogression und der korrespondierenden MRT-Parameter gezeigt werden. In der EU wurde CLA daher für die Behandlung von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, bei denen entweder zwei oder mehr Schübe in den vergangenen 12 Monaten oder während einer mindestens einjährigen krankheitsmodifizierenden Therapie in den vergangenen 12 Monaten mindestens 1 Schub und mindestens eine KM-speichernde Läsion bzw. mindestens 9 MS-Läsionen auftraten.

CLA wird als Tablette(n) in einer Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht in insgesamt vier Behandlungszyklen oral verabreicht. Ein Behandlungszyklus umfasst eine oder zwei Tabletten pro Tag über vier oder fünf Tage. Dabei muss eine

Dosisanpassung nach Gewicht vorgenommen werden. Die initiale Behandlung erfolgt in zwei Behandlungszyklen im Abstand von vier Wochen. Im Verlauf werden zwei weitere Behandlungszyklen 52 und 56 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus der initialen Behandlung verabreicht. Die nachfolgenden zwei Jahre werden als Nachbeobachtungszeit ohne Therapie in den Gesamtbehandlungszeitraum eingerechnet.

Die Wirksamkeit von CLA muss gegen die möglichen Nebenwirkungen/Risiken abgewogen werden: In den Zulassungsstudien entwickelten bis 25 % der behandelten Patienten eine über das Ausmaß des Wirkmechanismus hinausgehende Lymphopenie Grad 3 (< 500–200 Lymphozyten/ μ l) oder Grad 4 (< 200 Lymphozyten/ μ l). Es besteht außerdem eine erhöhte Infektionsneigung insbesondere in den ersten Monaten nach einem CLA-Behandlungszyklus. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit CLA behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo häufiger maligne Erkrankungen beobachtet. Allerdings scheint dieser Effekt auf einer ungewöhnlich niedrigen Neoplasierate in der Placebo-Gruppe zu beruhen. Im Vergleich mit der erwarteten Rate maligner Erkrankungen in altersgepaarten gesunden Populationen scheint CLA jedenfalls keine auffällige Erhöhung der Neoplasierate zu verursachen. Trotzdem sollten die Patienten angewiesen werden, die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen und CLA sollte bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

CLA ist während der Schwangerschaft/Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindern. Auch Männer dürfen während der Behandlung mit CLA und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen.

Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation (AHSTx)

Die AHSTx stellt ein experimentelles Therapieverfahren zur Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS dar. Die AHSTx ist als in Österreich nicht zugelassene Therapie nur für spezielle Einzelfälle im Sinne eines individuellen Heilversuchs geeignet und in Anbetracht dessen ausschließlich der Entscheidung spezialisierter MS-Zentren vorbehalten.

■ 4. Krankheitsmodifizierende Therapien bei sekundär-progredienter MS (SPMS)

Interferon-beta-Präparate

IFN- β 1a (IFN- β -1a 22 mcg bzw. 44 mcg 3× wöchentlich s.c.) und IFN- β 1b (250 mcg jeden zweiten Tag s.c.) konnten in multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression bei der sekundär chronisch progredienten MS mit überlagernden Schüben zeigen und sie sind daher auch in dieser Indikation zugelassen. Festzuhalten ist, dass eine Wirkung bei Patienten ohne überlagernde Schübe nicht gesichert ist.

Nebenwirkungsprofil und Monitoring sind grundsätzlich analog zur Anwendung bei CIS und mild/moderaten Verlaufsfor-

men der RMS. Zusätzlich kommt es jedoch im Rahmen der bekannten Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen von IFN- β Präparaten häufig zu einer Aggravation einer vorbestehenden Spastik, wodurch IFN- β bei Patienten mit SPMS in der Nutzen-Risiko-Abwägung oft nicht sinnvoll erscheint.

Mitoxantron

Mitoxantron ist für die Behandlung von gefährigten Patienten mit sekundär progredienter oder progressiv schubförmiger MS und Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit IFN- β bzw. GA seit 2003 zugelassen.

Aufgrund des dosisabhängigen Risikos des Auftretens toxischer Kardiomyopathien müssen in regelmäßigen Abständen kardiologische Untersuchungen (EKG, Echokardiografie) erfolgen und die kumulative Gesamtdosis von 96 mg/m² KOF (bis zu 140 mg/m² im Bedarfsfall in spezialisierten MS-Zentren) darf nicht überschritten werden. Außerdem haben Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt, dass ein deutlich höheres als ursprünglich angenommenes Risiko von Mitoxantron-bedingten akuten (häufig letalen) Leukämien besteht. In Anbetracht dessen kommt Mitoxantron praktisch nicht mehr zur Anwendung.

Siponimod (SIP)

SIP ist eine Weiterentwicklung des oralen selektiven Immunsuppressivums FTY, der als Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-modulator selektiv an die Rezeptorsubtypen S1P-Rezeptor 1 und S1P-Rezeptor 5 bindet. Dadurch kommt es analog zur Wirkung von FTY zu einer reversiblen Sequestrierung der zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten und zu einer Abnahme der Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut und im ZNS. SIP konnte in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie (EXPAND) mit SPMS-Patienten im Vergleich zu Placebo eine moderate (21–26 %), aber signifikante Reduktion des Risikos für eine weitere Behinderungsprogression zeigen. Seit Jänner 2020 ist SIP daher in der EU zur Behandlung Erwachsener mit SPMS zugelassen. Die Zulassung wurde auf Basis von Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie auf Patienten beschränkt, bei denen entweder durch Schübe oder Bildgebung eine entzündliche Krankheitsaktivität nachgewiesen wurde.

SIP wird oral einmal täglich eingenommen. Die Dosierung muss über 5 Tage eintitriert werden und beginnt mit 0,25 mg an den Tagen 1 und 2, gefolgt von 0,5 mg an Tag 3, 0,75 mg an Tag 4 und 1,25 mg an Tag 5, sodass der Patient ab Tag 6 seine verordnete Erhaltungsdosis von SIP erreicht. Eine Besonderheit liegt in der Notwendigkeit einer Genotypisierung des CYP2C9-Metabolisierungsstatus zur Bestimmung der Dosierung vor Einnahmebeginn: Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf SIP nicht angewendet werden, bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich, bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 2 mg.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von SIP ist dem von FTY sehr ähnlich. SIP ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), kardiovas-

kulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, TIA), höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Herzrhythmusstörungen (AV-Block II° Typ Mobitz, AV-Block III°, Sick-Sinus-Syndrom, QT-Verlängerung ≥ 500 msec) oder Herzschrittmacher. Durch die höhere Rezeptor-Selektivität von SIP im Vergleich zu FTY wird eine Reduktion vor allem der kardiovaskulären Nebenwirkungen erzielt, weswegen das über 6 Stunden kontinuierliche EKG-Monitoring hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block) bei SIP nur bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte (Sinus-Bradykardie, AV-Block I° oder II° Typ Wenkebach, geringgradige Herzinsuffizienz [NYHA I/II]) notwendig ist.

Die Empfehlungen hinsichtlich Bestimmung des Antikörperstatus und ggf. Impfung gegen Varizellen vor Therapiebeginn sowie einer augenärztlichen Untersuchung zum Ausschluss eines (sehr seltenen) Makulaödems sind analog zu FTY. Wie bei allen immunmodulierenden Therapien sollten alle 3–6 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden. Unter SIP tritt ebenso wie bei FTY regelmäßig (als Ausdruck des Wirkmechanismus der Substanz) eine Lymphopenie im peripheren Blut ein. Bei einer Lymphopenie unter $200/\mu\text{l}$ (bestätigt in einer zweiten Messung nach zwei Wochen) sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden. Liegt die Lymphozytenzahl darunter weiterhin unter $200/\mu\text{l}$, muss SIP hingegen pausiert/abgesetzt werden. Ein Differenzialblutbild muss dann in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt werden und SIP kann erst wieder begonnen werden, wenn der absolute Lymphozyten-Wert über $600/\mu\text{l}$ liegt.

SIP ist während der Schwangerschaft/Stillzeit streng kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen explizit eine sichere Kontrazeption für die Dauer der Behandlung mit SIP (und bis zu 10 Tage nach Beendigung der Therapie) durchführen.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für SIP wurden bisher keine Fälle einer JCV-induzierten PML berichtet (Stand 24.2.2020), trotzdem ist aufgrund der berichteten Fälle unter anderen SIP-Rezeptor-Modulatoren diesbezüglich eine erhöhte Vigilanz zu empfehlen. Die Untersuchung des JCV-Antikörperstatus bzw. -index ist auch bei Patienten unter SIP weder sinnvoll (falsch negative Resultate unter immunsuppressiver Therapie) noch validiert.

■ 5. Krankheitsmodifizierende Therapien bei primär-progredienter MS (PPMS)

Ocrelizumab (OZM)

OZM in einer Dosierung von 600 mg i.v. (initial: jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall konnte in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie eine moderate, aber signifikante Reduktion des Risikos für eine weitere Behinderungsprogression bei Patienten mit primär progredienter MS zeigen. OZM ist daher als erstes und bisher einziges Medikament für die Behandlung von Erwachsenen mit PPMS zugelassen. Die Zulassung wurde auf Patienten beschränkt, die folgende Kriterien (entsprechend der Phase III Studienpopulation) erfüllen: Alter unter 55 Jahre, Erkrankungsdauer unter 10 Jahren (bei EDSS ≤ 5) bzw. 15

Jahren (bei EDSS > 5), Behinderungsgrad zwischen EDSS 3,5 bis 6,5 und Nachweis von MRT-Aktivität (Gadolinium-aufnehmende T1-Läsion und/oder Zunahme/Vergrößerung von T2-Läsionen gegenüber einem Vor-MRT). Diese sinnvolle Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit früher und aktiver PPMS ergab sich aus den Merkmalen der Patienten, die an der Zulassungsstudie teilgenommen haben und bei einem kürzeren und aktiveren (gemessen anhand der MRT Aktivität) Krankheitsverlauf den genannten Nutzen von OZM zeigten.

■ 6. Monitoring krankheitsmodifizierender Therapien bei MS (Tab. 3)

Das Monitoring von krankheitsmodifizierenden MS-Therapien umfasst neben der im Rahmen der Pharmakovigilanz vorgegebenen Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen vor allem engmaschige neurologische Verlaufskontrollen im Intervall zwischen drei und sechs Monaten. Bei diesen Kontrollen muss eine detaillierte Dokumentation von Krankheitsschüben und Krankheitsprogression, üblicherweise gemessen anhand der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS), erfolgen, welche die Basis für weitere Therapieentscheidungen hinsichtlich Beibehaltung, Eskalation oder Beendigung der krankheitsmodifizierenden MS-Therapien darstellen. Um den Zeitpunkt des Therapiebeginns sollte ein MRT als Ausgangsbefund durchgeführt werden. MRT-Kontrollen können durchgeführt werden, deren Intervall sollte sich jedoch nach der klinischen Notwendigkeit richten (meist wird ein Intervall von 12 bis 24 Monaten gewählt). Zusätzliche Biomarker zur Messung des Therapieansprechens wie Neurofilament-Leichtketten im Serum oder retinale Schichtdickenmessung mittels optischer Kohärenztomographie sind aktuell noch nicht ausreichend erforscht, um in der Routine breite Anwendung finden zu können.

Alle krankheitsmodifizierenden Therapien, die seit 2006 neu zugelassen wurden, müssen laut Erstattungskodex des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger im MS-Therapieregister der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie laufend dokumentiert werden. Hierzu haben sich auch alle MS-Zentren anlässlich ihrer (Re-) Zertifizierung als MS-Zentrum durch die ÖGN verpflichtet.

■ 7. Deeskalation bzw. Beendigung krankheitsmodifizierender Therapien bei MS

Aktuell liegen leider nur sehr wenige Daten dazu vor, bei welchen Patienten und vor allem zu welchem Zeitpunkt eine krankheitsmodifizierende Intervalltherapie beendet bzw. auf eine alternative Therapieoption umgestellt werden sollte.

Dabei muss grundsätzlich eine Therapiebeendigung aufgrund von ungenügender Wirksamkeit oder Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsaspekten der jeweiligen Intervalltherapie von einer Therapiebeendigung/-umstellung aufgrund eines über lange Zeit stabilen Krankheitsverlaufs (im Sinne einer Deeskalation) abgegrenzt werden.

Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die nach mehr als zweijähriger Therapiedauer einen positiven JCV-Antikörperbefund mit Index $> 1,5$ aufweisen, sollte eine Umstellung auf

Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen zum Therapiemonitoring (modifiziert nach der DGN Leitlinie 2014)

	GA	IFN-β	DMF	TERI	NTZ	FTV/SIP	AZM	OZM	CLA
Klinik (Schübe, EDSS)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)
RR, HF			X (3–6 Monate)	X (3–6 Monate)		X (3–6 Monate)			
BB+Diff		X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (14 Tage in ersten 6 Monaten, dann 3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter In-fusion)	X (1 Monat nach Start, dann 6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)
LFP/NFP		X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (14 Tage in ersten 6 Monaten, dann 3–6 Monate)	X (3–6 Monate)	X (1 Monat nach Start, dann 3–6 Monate)	X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter In-fusion)	X (1 Monat nach Start, dann 6 Monate)	
Schilddrüse		X (3–6 Monate)					X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter In-fusion)		
JCV-Status/Index					X (6 Monate)				
NAB					X (1 und 2 Monate nach Start)				
Urinstatus							X (Jedes Monat bis 48 Monate nach letzter In-fusion)		
Augen						X (3 Monate nach Start)			
Haut						X (12 Monate)			
MRT								X (3–6 Monate)	
Onkologisches Monitoring								X	X

GA – Glatirameracetat; IFN-β – Interferon beta Präparate; DMF – Dimethylfumarat; TERI – Teriflunomid; NTZ – Natalizumab; FTV – Fingolimod; SIP – Siponimod; AZM – Alemtuzumab; OZM – Ocrelizumab; CLA – Cladribin; Augen – Ophthalmologische Kontrolle; BB + Diff – Blutbild und Differentialblutbild; EDSS – Expanded disability status scale; HF, RR – Herzfrequenz-, Blutdruckmessung; JCV – JC-Virus Antikörpertstatus und Index; Haut – Dermatologische Kontrolle; LFP/NFP – Leber- und Nierenfunktionsparameter; MRT – Magnetresonanztomographie zerebral; NAB – Neutralisierende Antikörper

eine alternative Intervalltherapie in jedem Fall erwogen und mit dem Patienten diskutiert werden. Dabei bietet sich anhand der Datenlage primär eine Umstellung auf Fingolimod, Alemtuzumab oder Ocrelizumab (bzw. off-label Rituximab) an. Bei anderen Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsaspekten sollte grundsätzlich eine Reevaluation des Krankheitsverlaufs (schubhaft mild/moderat vs. aktiv) erfolgen und dann entsprechend eine Alternativoption aus der jeweiligen Indikationsgruppe ausgewählt werden.

Für die Fragestellung einer Deeskalation existieren nur sehr wenige zuverlässige Studiendaten, weswegen diese nur nach sorgfältiger Evaluation und individueller Risiko-Nutzen-Abwägung an oder in Absprache mit spezialisierten MS-Zentren erfolgen sollte.

■ 8. Zusammenfassung

Insgesamt hat es in den letzten Jahren erhebliche Innovationen und Fortschritte in der Therapie der MS gegeben. Die frühe – und korrekte – Diagnose ist der Schlüssel zu einer sinnvollen frühen Therapie, birgt aber auch gegenüber früheren Zeiten das Risiko einer Fehl-/Übertherapie.

Das Spektrum der therapeutischen Optionen hat sich deutlich erweitert, wodurch die Therapie der (schubförmigen) MS zweifellos sehr komplex geworden ist – und noch komplexer werden wird, sei es durch die „Qual der Wahl des Präparates“, durch die sequenzielle Anwendung krankheitsmodifizierender Therapien oder durch sich stetig weiterentwickelnde neuropathologische, neuroimmunologische und neuroradiologische Erkenntnisse, die künftig verstärkt ein individualisiertes Behandlungskonzept bedingen werden. Rezent wurde erstmals auch für PPMS eine krankheitsmodifizierende Therapie zu-

gelassen, wenngleich hier noch viele therapeutische Bedürfnisse offen bleiben. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

■ Interessenkonflikt

Gabriel Bsteh: has participated in meetings sponsored by, received speaker honoraria or travel funding from Biogen, Celgene, Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme and Teva, and received honoraria for consulting Biogen, Roche and Teva.

Thomas Berger: has participated in meetings sponsored by and received honoraria (lectures, advisory boards, consultations) from pharmaceutical companies marketing treatments for MS: Allergan, Bayer, Biogen, Bionorica, Celgene, MedDay, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva. His institution has received financial support in the past 12 months by unrestricted research grants (Biogen, Bayer, Merck, Novartis, Sanofi Aventis, Teva) and for participation in clinical trials in multiple sclerosis sponsored by Alexion, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva.

Literatur:

1. Expert Statement Tecfidera: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-3_14-ExpSt-Tecfidera.pdf
2. Expert Statement Teriflunomide: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_15-ExpSt-Teriflunomid.pdf
3. Expert Statement Fingolimod https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-2_18-ExpSt-Fingolimod.pdf
4. Expert Statement Alemtuzumab: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_14-ExpSt-Alemtuzumab.pdf
5. Expert Statement Ocrevus: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-1_18-ExpSt-Ocrelizumab.pdf
6. Expert Statement Cladribin: https://www.medmedia.at/wp-content/uploads/2019/03/neuro-4_17-ExpSt-Cladribin.pdf

Weitere Literatur bei den Verfassern

Dr. Gabriel Bsteh, PhD



Facharzt für Neurologie und Mitglied der neuroimmunologischen Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Wien. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen insbesondere in der Individualisierung und Personalisierung der Prognose und Therapie der Multiplen Sklerose sowie der optischen Kohärenztomographie als Biomarker neurologischer Erkrankungen.

Prof. Dr. Thomas Berger, MSc



Facharzt für Neurologie & Psychiatrie, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Wien und Leiter der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie & Multiple Sklerose. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind neuroimmunologische Erkrankungen, im besonderen Multiple Sklerose.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:

OÄ Dr. Sabine Salhofer-Polanyi, Wien

Prof. Dr. med. Robert Weissert, Regensburg

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

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

Therapie-Update Multiple Sklerose AUTOR G. Bsteh, T. Berger

1. Welche Aussage zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) ist korrekt?

- Die MS ist mittlerweile heilbar.
- Die MS-Therapie ist komplex und muss verschiedene Faktoren berücksichtigen.
- Es existieren keine kausalen Therapieoptionen.
- Die MS-Therapie ist unabhängig von der Verlaufsform.

2. Welche der folgenden Therapien sind für die Behandlung einer (hoch-) aktiven schubhaften MS geeignet?

- Natalizumab
- Alemtuzumab
- Interferon-beta
- Ocrelizumab

3. Für welche MS-Therapie ist die regelmäßige Bestimmung des JCV-Antikörperstatus indiziert?

- Natalizumab
- Fingolimod
- Cladribin
- Dimethylfumarat

4. Welche der folgenden Aussagen zur MS-Therapie mit Ocrelizumab sind korrekt?

- Ocrelizumab ist bei Patienten mit der Vorgeschichte einer malignen Erkrankung relativ kontraindiziert.
- Ein 60-jähriger Patient, der seit 15 Jahren an einer PPMS erkrankt ist (EDSS 7,0) und in einem rezenten MRT keine Aktivität zeigt, sollte mit Ocrelizumab behandelt werden.
- Vor Behandlungsbeginn muss eine chronische Infektion mit HIV, Hepatitis B/C und TBC ausgeschlossen werden.
- Der Impfstatus muss vor Behandlungsbeginn bestimmt werden und die jeweils gültigen Impfpfehlungen (inklusive Pneumokokken) für Patienten unter immunsuppressiver Therapie sollen mindestens sechs Wochen vor der Behandlungsbeginn erfüllt sein.

- Aussagen I und IV sind korrekt.
- Aussagen II und III sind korrekt.
- Alle Aussagen sind korrekt.
- Aussagen I, III und IV sind korrekt.

Dr. Max Mustermann Abmelden
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.

Fallbericht: Es ist nicht immer so, wie es scheint: Intrakranielle Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD)

F. Obitz, P. Jans, Y. Tahsim Oglou, M. Marquardt, K. Keyvani, F. H. Ebner

Kurzfassung: Die Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD) ist eine seltene Non-Langerhans-Histiozytose mit möglicher Manifestation in multiplen Organsystemen. In der Literatur sind bislang nur wenige Fälle beschrieben.

Im folgenden Fallbericht wird eine 54-Jährige Patientin mit ZNS-dominanter Form vorgestellt, bei der sich die Erkrankung in Form eines intrakraniellen Tumors sowie neurologischer Symptomatik mit Gangataxie, Dysarthrie und Schwindel manifestierte. Bildmorphologisch wurde initial die Verdachtsdiagnose eines Meningeoms mit Kompression des Kleinhirns gestellt. Nach Tumorresektion des intrakraniellen Befunds wurde histopathologisch die Erdheim-Chester-Erkrankung diagnostiziert. Wie für die Erkrankung häufig präsentierte die Patientin zudem eine perinephritische Infiltration sowie einen zentralen Diabetes insipidus. Postoperativ zeigte sich keine Besserung der neurologischen Symptomatik, weitere Manifestationen

der Erkrankung konnten in den nachfolgend durchgeführten Untersuchungen nicht festgestellt werden. Die Patientin wurde an ein spezialisiertes Zentrum zur Einleitung der Therapie mit Vemurafenib bei positiver BRAF-V600E-Mutation angebunden.

Schlüsselwörter: Erdheim-Chester-Erkrankung, Non-Langerhanszell-Histiozytose, ZNS-Manifestation, BRAF, Vemurafenib

Abstract: Case Report: Erdheim-Chester disease. Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans histiocytosis with possible manifestation in multiple organ systems. Only few cases are described in literature.

The following case report presents a 54-year-old female patient with CNS dominant form of ECD, in whom the disease manifested itself as an intracranial tumor with neurological

symptoms like gait disturbance, ataxia, dysarthria and dizziness. The suspected diagnosis was a meningioma with compression of the cerebellum. After tumor resection of the intracranial tissue, the histopathological diagnosis was Erdheim-Chester disease. As it is frequently for this disease, the patient also presented a perinephritic infiltration and a central diabetes insipidus. Postoperative the neurological symptoms did not decrease, further manifestations of the disease could not be detected in the following examinations. The patient was referred to a specialized unit for further treatment with vemurafenib if the BRAF mutation was positive. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2020; 21 (2): 72–3.**

Keywords: Erdheim Chester disease, Non-Langerhans cell histiocytosis, CNS manifestation, BRAF, vemurafenib

■ Einleitung

Die Erdheim-Chester-Erkrankung ist eine seltene Non-Langerhans-Histiozytose, vermutlich begründet auf einer klonalen Störung gekennzeichnet durch BRAF-V600E-Mutationen bei mehr als 50 % der Patienten [1]. Häufig sind multiple Organsysteme betroffen und die Diagnose wird bei der Mehrheit der Patienten zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr gestellt.

Die am häufigsten betroffenen Strukturen sind das Skelett, das Retroperitoneum, die Orbita sowie das kardiovaskuläre, pulmonale, neurologische und endokrine System. Bisher wurden ca. 550 Fälle mit der Erkrankung beschrieben. Die Diagnose wird aufgrund ihrer Seltenheit zu oft nicht erkannt und eine dementsprechend systemische adäquate Therapie nicht durchgeführt [2–4].

■ Fallbericht

Eine 54-jährige Patientin (berufstätig als Haushaltshilfe, verheiratet, zweifache Mutter) wurde in der neurochirurgischen Klinik elektiv zur operativen Therapie einer intrakraniellen Raumforderung aufgenommen. Klinisch auffällig und initial neurologisch vorstellig wurde die Patientin mit seit drei Jahren progredienter Gangataxie (aktuell rollstuhlpflichtig), Schwankschwindel, Intentionstremor der Hände, Nystagmus sowie Dysarthrie. In der klinischen Untersuchung fiel zudem

ein beidseitiger Exophthalmus auf. Die Familienanamnese der Patientin ist bezüglich ähnlicher Symptome leer. Bekannte Begleiterkrankungen waren eine Hydronephrose 2. Grades beidseits mit Nierenbeckenraumforderung unklarer Genese links, zentralem Diabetes insipidus, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Adipositas.

In der diagnostischen cMRT wurde eine okzipital lokalisierte, inhomogen kontrastmittelanreichernde Raumforderung sichtbar. Der Befund zeigte einen raumfordernden Effekt mit Verdrängung des Kleinhirns und Tiefstand der Kleinhirnton-sillen. Ein vollständiger Verschluss des Sinus sagittalis superior ab dem mittleren Drittel, des Confluens sinuum, des Sinus rectus bis zur V. galeni und des Sinus transversus beidseits bis zum Sinusknie auf Höhe der Einmündung der V. Labbé stellten sich dar durch Tumorf infiltration und appositionelle Thromben. Bildmorphologisch wurde die Verdachtsdiagnose eines Meningeoms gestellt. In der ergänzenden CT-Phlebographie sowie diagnostischen Angiographie der Kopf-/Halsgefäße wurden ausgedehnte venöse Umgehungskreisläufe sichtbar, was für einen langsamen Progress der Raumforderung spricht.

Es erfolgte die operative Entfernung der Haupttumormasse mit Resektion der infiltrierten Sinus sowie des infiltrierten Tentoriums. Ein kleiner Tumorrest wurde zur Schonung der lebenswichtigen Umgehungskreisläufe belassen. Histopathologisch wurde die intrakranielle Manifestation einer Erdheim-Chester-Erkrankung diagnostiziert, wobei molekularpathologisch eine BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen wurde. Postoperativ stellte sich die vorhandene Symptomatik konstant dar ohne Beschwerdebesserung. In der postoperativen cMRT sind Tumorreste entlang der Falx cerebri sowie beidseits tentoriell sichtbar.

Eingelangt am 23.03.2020, angenommen nach Review am 07.04.2020
Aus der Klinik für Neurochirurgie, Alfried-Krupp-Krankenhaus Rüttenscheid-Essen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Franziska Obitz, Alfried-Krupp-Krankenhaus Rüttenscheid Essen, Klinik für Neurochirurgie, D-45131 Essen, Alfried-Krupp-Straße 21, E-Mail: franziska.obitz@gmx.de



Abbildung 1: Präoperatives cMRT axial, das okzipitale Tumormasse zeigt.

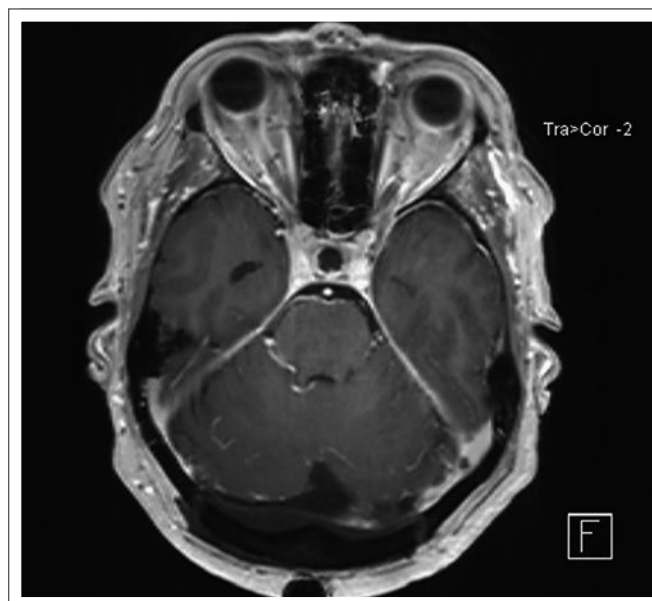


Abbildung 2: Postoperatives cMRT axial, das weitestgehende Resektion der okzipitalen Blutleiter zeigt.

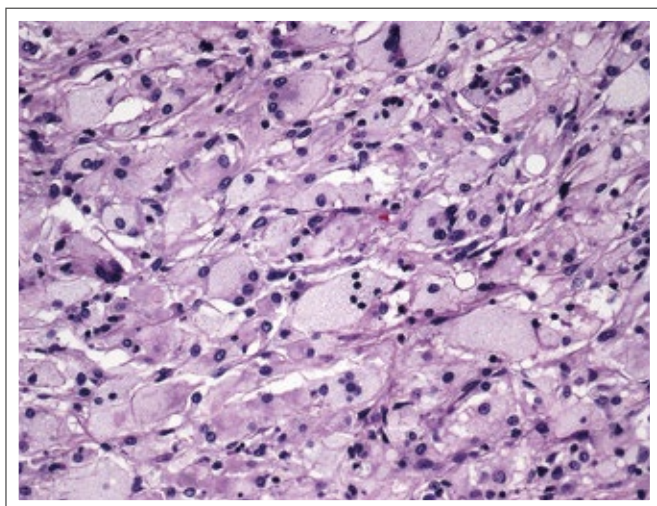


Abbildung 3: Histologisches Präparat des Tumors (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung), bestehend aus in fibrosiertem Bindegewebe gelagerten Histiocyten mit variabel breiten xanthomatösen Zytoplasmen und monomorphen, rundlich-ovalen, hypochromatischen Kernen. Beimengung von schütterer leukozytären Infiltraten aus Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten.

Aufgrund der möglichen multisystemischen Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung wurde postoperativ ein umfangreiches Staging durchgeführt. Weder ossäre noch vaskuläre oder pulmonale Manifestationen konnten nachgewiesen werden.

Nach Abschluss der operativen Behandlung erfolgte eine ambulante Anbindung der Patientin an ein spezialisiertes Zentrum. Aufgrund des Vorliegens einer BRAF-V600E-Mutation bestand die Therapieoption mit Vemurafenib.

■ Diskussion

Die Patientin präsentiert eine typische Symptomkonstellation für das Auftreten einer ZNS-dominanten Form der Erdheim-Chester-Erkrankung mit Gangataxie, Dysarthrie, Diabetes insipidus, perinephritischer Infiltration mit Hydronephrose bei renaler Raumforderung sowie Exophthalmus. Aufgrund der

Seltenheit der Erkrankung ist eine differentialdiagnostische Berücksichtigung bei genanntem klinischem Erscheinungsbild selten, jedoch umso wichtiger für eine adäquate systemische Therapie und Vermeidung der reinen Symptomkontrolle durch Therapie einzelner Krankheitsmanifestationen.

■ Relevanz für die Praxis

- Typische Manifestationsorte der Erdheim-Chester-Erkrankung sind das zentrale Nervensystem und das endokrinologische System sowie Retroperitoneum.
- Die Diagnose ECD wird aufgrund bisher wenig beschriebener Fälle zu selten gestellt.
- Differentialdiagnostische Berücksichtigung ist bei bildmorphologischer Verdachtsdiagnose Meningeom und ECD-typischer Klinik empfohlen.

Dr. med. Franziska Obitz



2009 bis 2016 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Promotion 2018: „Retrospektive Analyse von Daten der Schockraumpatienten mit Abdominal- und Gefäßtrauma an der Universitätsmedizin Mannheim“. Seit 2016 Assistenzärztin der Neurochirurgie am Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Chester W. Lipoidgranulomatose. Virchow Arch Pathol Anat 1930; 279: 561–602.
2. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 2012; 120: 2700–3.
3. Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011; 117: 2778–82.
4. Mazor et al. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. Orphan J Rare Dis 2013; 8: 137.

Syndromorientierte medikamentöse Therapie der Depression

N. Praschak-Rieder

Kurzfassung: Seit dem Eingang der Evidence-based Medicine (EBM) als Maßstab für die Wissenschaftlichkeit einer medizinischen Aussage werden die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) und Metaanalysen zur Grundlage der Pharmakotherapie der Depression gemacht. Obwohl RCTs behauptete Heilerfolge messbar machen, sind die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen durchaus kritisch zu hinterfragen. Studien zur Depression beruhen auf standardisierten Fragebögen, bei denen einzelne Symptome abgefragt und danach statistisch ausgewertet werden. Die Depression wird hier als einheitliche Krankheit gesehen, für die es folgerichtig nur eine – nämlich die statistisch gesehen erfolgreichste – Behandlung gibt. Dabei beschreiben sowohl das DSM-5 als auch das ICD-11 (gültig voraussichtlich ab 01.01.2022) zahlreiche Depressions-Subtypen, die mitunter eine unterschiedliche Herangehensweise erfordern. Hier ist es für die Behandler besonders wichtig, eine „wirklichkeitsnahe“ Vorstellung einer Patientin oder eines Patienten zu entwickeln. Der Frage nach dem Kernproblem, welches die Patientin oder den Patienten am meisten belastet, kommt hier eine große Bedeutung zu.

Bei der Auswahl der Pharmakotherapie sollte man dann darauf aufbauen und nicht ein-

fach ein Standardmedikament verordnen, auch wenn es sich schon vielfach bewährt hat. So sollte man selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) vor allem bei dominierender Ängstlichkeit, Nervosität oder Gereiztheit in Erwägung ziehen, während Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer beim anergen Depressionscluster wie Motivations- und Energiemangel, motorische Verlangsamung und Tagesmüdigkeit ihre Vorteile haben.

Schlüsselwörter: Depression, Depressions-Subtypen, RCT, SSRI, SNRI, Bupropion, Antidepressiva

Abstract: Syndrome-based antidepressant therapy. Since the introduction of evidence-based medicine (EBM) as the basis for the scientific nature of a medical statement it has become common practice to base recommendations for the pharmacotherapy of depression on the results of systematic reviews or meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) and high-quality single RCTs. Although RCTs aim at making therapeutic success measurable, some conclusions derived from RCTs

have to be critically questioned, as results of studies on depression are based on standardized questionnaires where selected symptoms are assessed and then statistically evaluated. Depression is thus seen as a uniform disorder which should only be treated with the statistically most successful antidepressants. But both DSM-5 and ICD-11 describe numerous subtypes of depression that would require a different approach. It is thus particularly important to develop a more „realistic“ concept of antidepressant therapy and to look for the individual core problem which puts the most strain on a patient.

The selection of antidepressants should then build on these core problems and not simply on a standard drug that has proven successful in RCTs and metaanalyses. For example, SSRIs should be considered first line in patients with predominant anxiety, nervousness and irritability while SNRIs and other dual or multimodal acting antidepressants have advantages in the treatment of anergic depression with lack of motivation and energy, motor retardation, and fatigue. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2020; 21 (2): 74–9.

Keywords: depression, depression subtypes, RCTs, syndrome clusters, antidepressants

Lehrziel

Vermittlung von Grundlagen für eine patientenorientierte Therapie der Depression. Diskutiert wird, wie man auf Basis individueller Symptomkonstellationen einer Patientin oder eines Patienten die passende Pharmakotherapie findet.

■ Einleitung

„Klinische Beobachtungen sind, wie alle anderen Beobachtungen, Interpretationen im Licht der Theorien. Schon aus diesem Grund haben sie eine gewisse Tendenz, die Theorien zu unterstützen, in deren Licht sie interpretiert wurden. Aber für eine echte Stützung von Theorien brauchen wir Beobachtungen, die eigens zu ihrer Prüfung angestellt wurden, also Widerlegungsversuche.“ [1]. Diese Kritik Karl Poppers an der Psychoanalyse gilt wohl in gewissem Maße für die gesamte Medizin, deren Behandlungsrichtlinien ja zumeist auf den Erfahrungswerten großer Ärzte und Wissenschaftler beruhen. Um dieser berech-

tigten Kritik zu begegnen und Heilerfolge messbar und damit auch widerlegbar zu machen, wurde in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts das Konzept der Evidence-based Medicine (EBM) als Grundlage der Wissenschaftlichkeit medizinischer Aussagen entwickelt. Obwohl die EBM den Anspruch auf eine „patientenzentrierte Wissenschaftlichkeit“ erhebt [2], beruhen ihre Evidenzen doch größtenteils auf der statistischen Auswertung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Dazu sollte man aber wissen, dass die meisten RCTs die Aufgabe haben, anhand weniger, gut messbarer Parameter die Überlegenheit eines Wirkstoffes über Placebo oder eine Referenzsubstanz zu „beweisen“.

Das Wort „beweisen“ steht deshalb in Anführungszeichen, da ein Beweis in der Natur- oder empirischen Wissenschaft gar nicht möglich ist. Die Ergebnisse einer Arbeit stützen oder widerlegen lediglich eine Arbeitshypothese, die auf Basis älterer Hypothesen erstellt wurde. Irgendwann ist eine Hypothese schlüssig und mit vielen Experimenten erhärtet, so dass sie das Fundament für weitere Arbeiten wird. Sie wird Teil einer Theorie. Damit sieht man sich als behandelnde Ärztin oder Arzt, die/der seinen Patienten eine wissenschaftlich fundierte Therapie anbieten will, vor folgende Probleme gestellt:

- Auch die Resultate der RCTs sind nur so gut, wie die Fragen, die in der Studienhypothese verpackt wurden. Hartnäckige systematische Fehler in den RCTs, auch Bias genannt, können die Studienergebnisse und die darauf basierenden Leitlinien auf Jahrzehnte hinaus negativ beeinflussen.

Eingelangt am 20.12.2019, angenommen nach Überarbeitung am 12.05.2020
Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20,
e-mail: nicole.praschak-rieder@meduniwien.ac.at

- Die EBM und die Leitlinien, die auf ihnen beruhen, bilden nur ein statistisches Mittel einer ausgewählten Patienten-Gruppe ab und können nicht 1 : 1 auf die individuelle Patientin und den individuellen Patienten übertragen werden, die oder den es gerade zu behandeln gilt.

Symptomorientierte Therapie der Depression

Heute gilt es, zumindest in RCTs, als Standard, das Vorhandensein und den Grad einer unipolaren Depression nach ICD-10 der WHO oder dem amerikanischen Klassifikationssystem DSM-V und den darauf basierenden Fragebögen zu beurteilen. Das setzt einmal die Hypothese voraus, dass die Patientin/der Patient an einer unipolaren Depression und keinesfalls an einer bipolaren Störung leidet. Zeigt der Patient im Laufe der Behandlung manische Symptome, wird das als Switch in die Manie interpretiert und nicht als mögliche Fehldiagnose beim Einschluss in die Studie.

Es werden verschiedene Symptome abgefragt, von denen postuliert wird, dass deren Vorhandensein oder Verschwinden das Bestehen oder die Besserung des Krankheitsbildes abbildet. Der Gesamtscore vor Beginn und am Ende der Behandlung entscheidet über den Erfolg oder Nichterfolg einer Behandlung. Dabei werden die Beschwerden der Patientin oder des Patienten auf eine definierte Anzahl von Symptomen reduziert, ohne Beachtung des Gesamtbildes. Auch wird die Depression als einheitliche Krankheit gesehen, für die es folgerichtig nur eine – nämlich die statistisch gesehen erfolgreichste – Behandlung gibt. Wie vermutlich jede Ärztin und jeder Arzt weiß, widerspricht diese Sichtweise der täglichen Praxis und Erfahrung bei der Behandlung depressiver Menschen.

Vom Symptom zum Syndrom

Die Grundlagen des heutigen Systems der Klassifizierung psychischer Störungen gehen auf Emil Kraepelin (1856–1926) zurück, der auch als Begründer der empirisch orientierten Psychopathologie gilt. Er war der erste, der nicht nur einfach zu beobachtende Symptome zu einem Krankheitsbild zusammenfasste, sondern darüber hinaus auch deren zeitlichen Verlauf berücksichtigte.

So definierte er das „manisch-depressive Irresein“ aus den Symptomen Denkstörung, Verstimmung und Willensstörung sowie deren typischen zeitlichen Verlauf (Abb. 1) [3]. Darüber hinaus berücksichtigte Kraepelin, was heute überaus modern anmutet, auch somatische Faktoren wie das Alter seiner Patientinnen und Patienten und unterschied zum Beispiel das „manisch-depressive Irresein“ vom „Irresein des Rückbildungsalters“. Dieser Ansatz Kraepelins wirkt deshalb so modern, weil man heute immer mehr erkennt, dass psychische und somatische Faktoren, etwa über die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) [4] (Abb. 2), in vielfältiger und komplexer Wechselwirkung zueinander stehen. So setzt sich immer mehr die Erkenntnis durch, dass Krankheiten wie das Metabolische Syndrom nicht nur somatische Ursachen haben, sondern vielmehr ein psychosomatisches Syndrom darstellen und einen entsprechenden Behandlungsansatz brauchen.

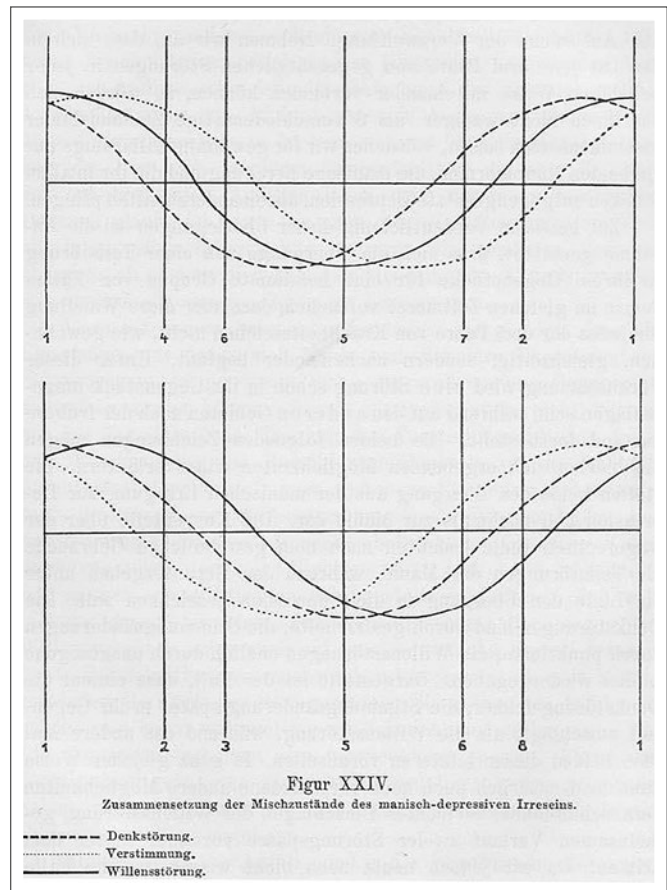


Abbildung 1: Zusammensetzung der „Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins“ (aus [3])

Auf Karl Jaspers (1883–1967) schließlich geht die noch heute gültige Definition des Syndroms als „Komplex von Symptomen, die häufig zusammen beobachtet werden und irgendwie ihrem Wesen nach zusammen gehören“, zurück [5]. Syndrome bedeuten in der Psychiatrie dasselbe wie klinische Bilder, da sie als anschauliches Ganzes erfasst werden können. Psychopathologische Syndrome werden zunächst auf klinisch-intuitivem Weg konzipiert und dann mit mathematisch-statistischen Verfahren konstituiert.

Das Ergebnis sind dann psychiatrische Ratingskalen, die beanspruchen, das depressive Syndrom erfassen zu können [5]. Vorteile dieser Ratingskalen sind, dass sie dem behandelnden Arzt einen raschen Blick auf den Schweregrad der Depression der Patienten gestatten und natürlich, dass sie sich wunderbar zur statistischen Auswertung eignen. Der Nachteil ist, dass sie von der Prämisse ausgehen, dass es nur die eine Depression gäbe, die immer gleich zu diagnostizieren und behandeln sei. So gehen etliche Ratingskalen davon aus, dass eine Gewichtsabnahme ein somatisches Symptom der Depression sei, was im Umkehrschluss bedeutet, dass eine Gewichtszunahme immer auf eine Besserung der depressiven Symptomatik hindeutet. Hat also eine Patientin oder ein Patient während der Antidepressiva-Therapie keine Gewichtszunahme, verschlechtert das immer das Ergebnis, unabhängig davon, ob eine Gewichtszunahme zum Wohlbefinden des Patienten beiträgt oder nicht, da die Ratingskalen Gewichtsabnahme im Vergleich zurzeit vor der depressiven Episode abfragen.

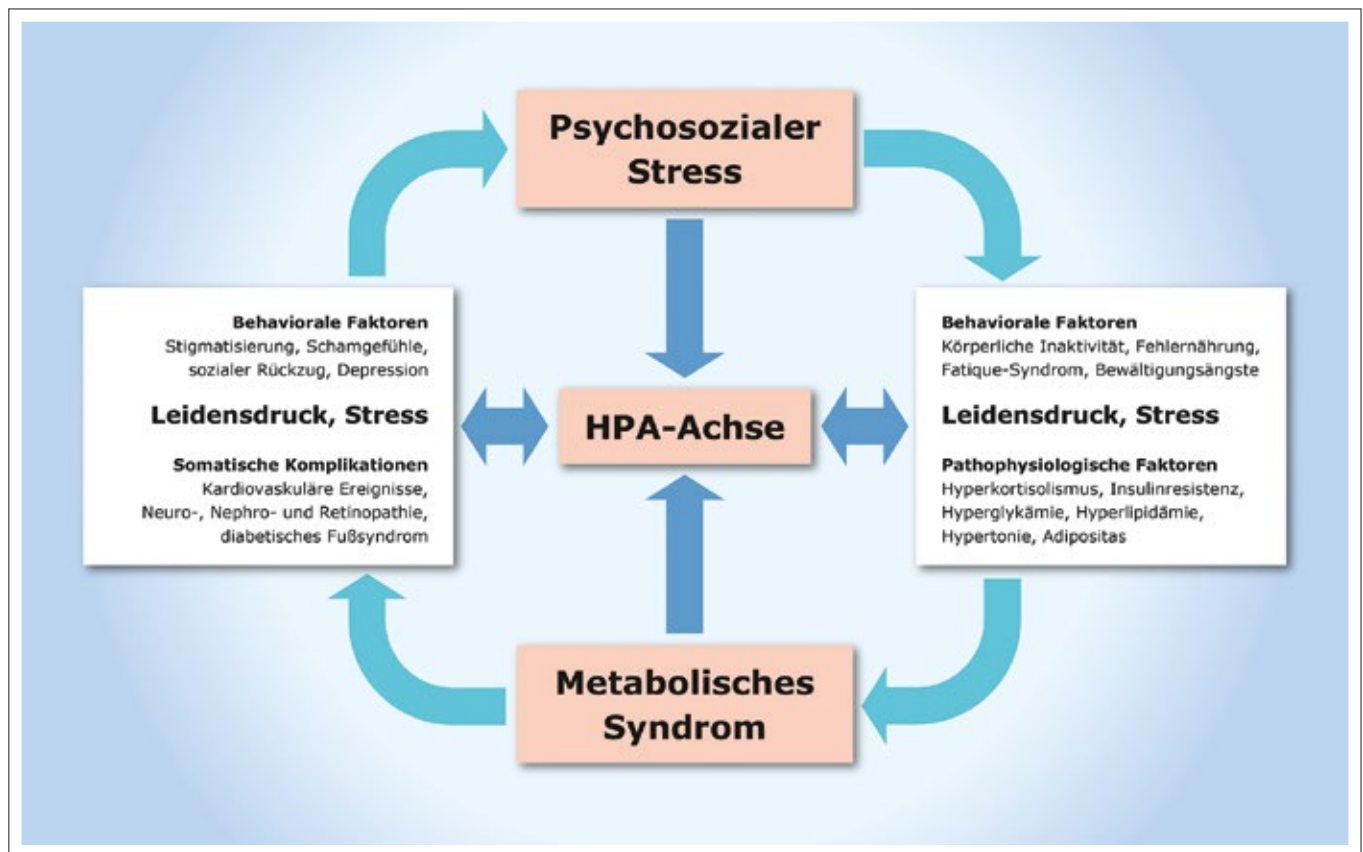


Abbildung 2: Psychosomatische Wechselwirkungen über die HPA-Achsen (modifiziert nach [4])

Das Amerikanische Klassifikationssystem DSM-5 (erschien im Mai 2013) beschreibt zahlreiche Subtypen einer depressiven Episode, die eine unterschiedliche therapeutische Herangehensweise verlangen: Depressionen mit ängstlichen Symptomen (anxious distress), mit gemischten Merkmalen (mixed features), mit melancholischen Merkmalen (melancholic features), mit atypischen Merkmalen (atypical features), mit psychotischen Merkmalen (with psychotic features), mit peripartalem Beginn (peripartum onset) sowie mit saisonalem Verlaufsmuster (seasonal pattern). Diese Subtypen haben auch in das neue ICD-11 der WHO Eingang gefunden, das im Mai 2019 verabschiedet wurde und ab Jänner 2022 in Kraft treten soll [6]. Neben den im DSM-5 aufgeführten Subtypen haben sich verschiedene weitere Konzepte in der Diskussion gehalten: die Altersdepression, die therapieresistente Depression, die agitierte Depression, die larvierte Depression, die männliche Depression und die anergische Depression.

Möglicherweise sind die teilweise überraschend niedrigen Remissionsraten in den RCTs darauf zurückzuführen, dass all diese Subtypen nicht berücksichtigt werden. Es liegt nun einmal im Interesse der Hersteller, die in den erforderlichen multizentrischen Studien einen großen Aufwand unternehmen müssen, für Antidepressiva einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo ohne wesentliche Einschränkung der Indikation nachweisen zu können, um eine Zulassung als Arzneimittel mit der Indikation „Behandlung von Depressionen“ zu erreichen. Die Einschränkung auf einen Depressions-Subtyp würde darüber hinaus die geschäftlichen Möglichkeiten deutlich einschränken. Es ist davon auszugehen, dass RCTs, die sich auf bestimmte Subtypen beschränken, deutlich bessere oder schlechtere Ergebnisse liefern würden, je nachdem ob die

Pharmakologie des Antidepressivums zur Psychopathologie passt oder nicht. Da sich derartige Studien zumeist auf nicht-interventionelle Studien (NIS mit EBM Level II) beschränken, liegt es an der behandelnden Ärztin und dem behandelnden Arzt, ein auf den jeweiligen Patienten abgestimmtes individuelles Therapiekonzept zu entwickeln.

■ Syndromorientierte Therapie der Depression

Um sich in der verwirrenden Vielfalt der Subtypen zurecht zu finden, ist es sinnvoll, im Rahmen des psychopathologischen Aufnahmebefundes eine „wirklichkeitsnahe Vorstellung einer Patientin oder eines Patienten“ zu erhalten [5]. Neben den klassischen Depressionssymptomen sind auch Alter, äußerliche Auffälligkeiten (z. B. Verwahrlosung), Ernährungszustand und Komorbiditäten (z. B. Diabetes, KHK, onkologische Erkrankungen) von Bedeutung. Vor allem ist es aber wichtig, danach zu fragen, was eigentlich das Kernproblem ist, an dem die Patientin oder der Patient am meisten leidet (z. B. gedrückte Stimmung, Antriebsmangel, Angst, kognitive Beeinträchtigungen oder Libidoverlust).

Bei der Auswahl der Pharmakotherapie sollte man dann darauf aufbauen und nicht einfach ein Standardmedikament verordnen, auch wenn es sich schon vielfach bewährt hat. So ist es zum Beispiel zu hinterfragen, einer Patientin, die an Libidominderung oder einem Patienten, der an einer erektilen Dysfunktion leidet, ein SSRI zu verordnen oder Patientinnen und Patienten mit Übergewicht Mirtazapin. Einen Hinweis auf eine adäquatere Auswahl des passenden Antidepressivums bietet eine Studie von Homan et al. [7]: Dabei wurde bei voll

remittierten Patientinnen und Patienten durch Tryptophandepletion oder Katecholamindepletion ein kurzfristiger artifizieller Serotonin- oder Dopamin/Noradrenalin-Mangel hervorgerufen und die dadurch aufgetretenen Symptome festgehalten [7] (Abb. 3).

Diese Arbeit bestätigt recht eindrucksvoll die gängige Rezeptortheorie der Depression, wonach die vorherrschenden Symptome bei Serotoninmangel dem Bereich Stimmung zuzuordnen sind, bei Katecholamin- (Noradrenalin und Dopamin-) Mangel hingegen dem Bereich Antrieb, Arbeits- und Konzentrationsfähigkeit. Vor diesem Hintergrund scheint es wenig nachvollziehbar, warum SSRIs in Österreich wesentlich häufiger als duale Antidepressiva, z. B. die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran oder der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion, verschrieben werden [8] (siehe aber auch die in diesem Report beschriebene limitierte Aussagekräftigkeit von Verschreibungszahlen). Mittlerweile gibt es Hinweise aus mehreren Studien, dass SSRIs die Symptome Angst und gedrückte Stimmung gut, die Symptome Antriebs- und Energielosigkeit eher nicht so überzeugend bessern können.

■ Verbesserung der sozialen Dysfunktion

Der Frage, welche dieser Symptome die Patienten am meisten belasten und bei ihrer Arbeit einschränken, sind Lam et al. [10] nachgegangen, mit durchaus überraschenden Ergebnissen. Der anerge Symptomcluster (Motivations- und Energiemangel, gefühlte körperliche Verlangsamung, Tagesmüdigkeit) stand mit 66 % im Vordergrund, gefolgt vom Spannungskcluster (Ängstlichkeit, Nervosität, Gereiztheit) mit 54 % und kognitiven Einschränkungen (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen) mit 52 %. Gefragt wurde dabei, ob die Beeinträchtigung „sehr stark“ sei oder „so stark, dass die Arbeit beendet werden muss“. Andere häufige Symptome, wie etwa suizidale Gedanken, die immerhin bei 66 % der Patienten auftraten, hatten nur bei 19 % einen Einfluss auf deren Arbeitsfähigkeit.

Daraus ergibt sich die Forderung, dass einer „wirklichkeitsnahen Vorstellung der Patientin oder des Patienten“ eine „wirklichkeitsorientierte Therapie“ folgen sollte. Einen guten Parameter dafür bietet die Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). Ein Vergleich des SSRIs Fluoxetin mit dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) Reboxetin zeigte in etwa dieselbe Wirkung in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), aber signifikant bessere Wirkung des Reboxetin in Bezug auf die SASS [10].

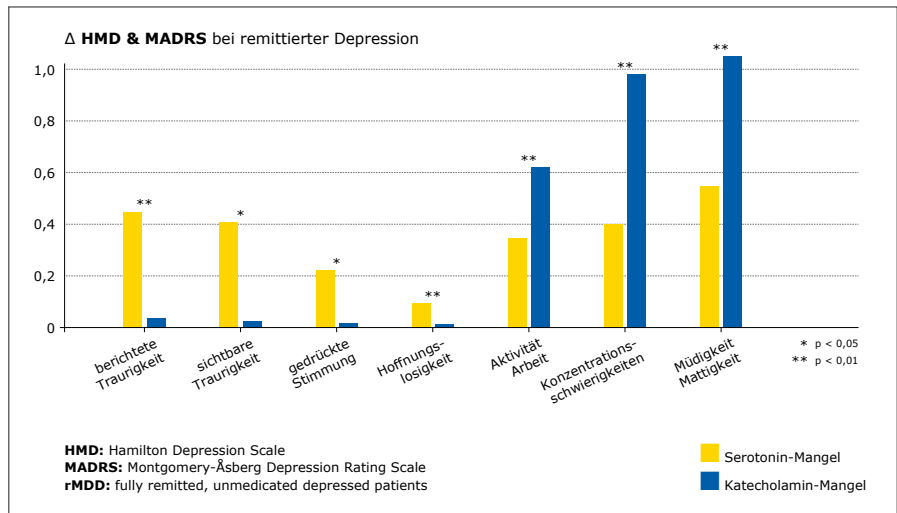


Abbildung 3: Vorübergehendes Wiederauftreten depressiver Symptome bei voll remittierten, medikationsfreien Patienten unter Tryptophandepletion (gelb) und Katecholamindepletion (blau) (modifiziert nach [7])

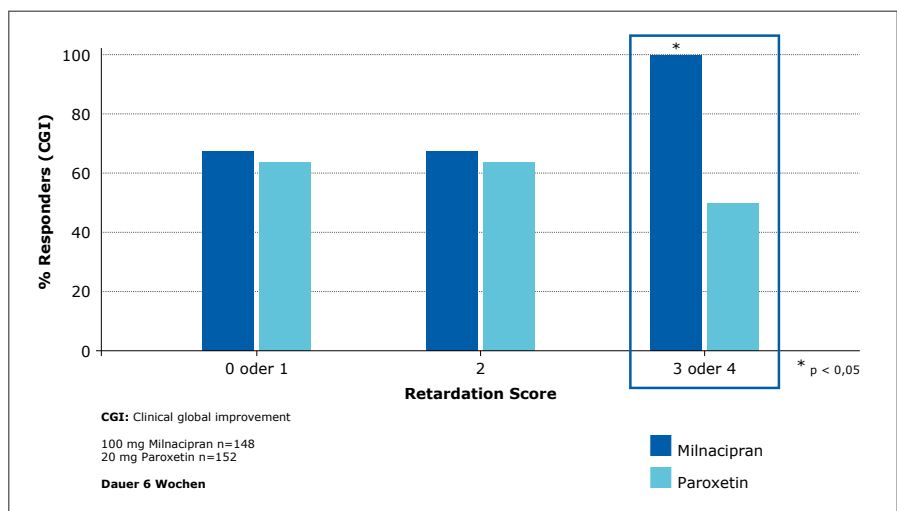


Abbildung 4: Antidepressive Wirkung in Abhängigkeit vom Ausmaß der psychomotorischen Verlangsamung vor Behandlung (modifiziert nach [11, 12])

Auf der anderen Seite kann ein stark ausgeprägter anergischer Symptomcluster ein Prädiktor für die vorteilhafte Wirkung eines dual wirkenden Antidepressivums sein. Eine Vergleichsstudie des SNRI Milnacipran mit dem SSRI Paroxetin zeigte, über die gesamte Studienpopulation betrachtet, in etwa die gleiche Wirkung und Verträglichkeit, bei Patienten mit einer ausgeprägten psychomotorischen Verlangsamung hingegen war Milnacipran deutlich besser wirksam [11, 12]. Dazu muss aber gesagt werden, dass Paroxetin dasjenige SSRI ist, das am ehesten mit einer müde machenden Wirkung verbunden ist, ein Umstand, der bei manchen depressiven Patientinnen und Patienten ja auch von Vorteil sein kann.

■ Conclusio

Bei der Therapie der Depression geht es nicht vor allem darum, die Symptome, die in den diversen Rating Scales angeführt werden, zu minimieren, sondern es sollte vielmehr die Lebensqualität des Patienten verbessert werden. Dazu ist es notwendig, sich ein wirklichkeitsnahes Bild seines Patienten zu machen, wobei es vor allem darum geht, welcher Symptomcluster/welches Syndrom ihn am meisten im täglichen Leben belas-

tet. Und hier zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patienten am anergen Symptomcluster (Motivations- und Energiemangel, Müdigkeit sowie kognitive Einschränkungen) leidet. Gerade bei diesen Patienten kann die Verordnung von SSRIs hilfreich, aber nicht optimal sein, weil nach Besserung der depressiven Stimmung noch deutliche Antriebslosigkeit und Anhedonie bestehen bleiben können. SSRIs sollte man vor allem beim Spannungscluster (Ängstlichkeit, Nervosität, Gereiztheit) in Erwägung ziehen. Steht allerdings der anerge Depressionscluster im Vordergrund, haben Patienten, die mit einem dual wirkenden Antidepressivum ohne sedierende Eigenschaften behandelt werden, womöglich die bessere Prognose.

Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder



Oberärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien. Zu ihren Forschungsschwerpunkten gehören Diagnose, Therapie und Brain Imaging bei depressiven Störungen und Schizophrenie. Sie ist, gemeinsam mit Prof. Matthäus Willeit, Researcher of the Month Oktober 2009 der Medizinischen Universität Wien.

Literatur:

1. Popper K. Gesammelte Werke: Band 10: Vermutungen und Widerlegungen. Das Wachstum der wissenschaftlichen Erkenntnis. Mohr-Siebeck, Tübingen, 2009.
2. Guyatt G, Cairns J, Churchill D et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. J Am Med Assoc 1992; 268: 2420–5.
3. Kraepelin E. Psychiatrie. 7. Auflage, II. Band. Barth, Leipzig, 1904.
4. Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev 2007; 3: 252–9.
5. Stieglitz R-D et al. Praxisbuch AMDP. Psychopathologische Befunderhebung – Grundlagen und Anwendungsbeispiele. Hogrefe Verlag, Göttingen, 2018.
6. Reed GM et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. World Psychiatry 2019; 18: 3–19.
7. Homan P et al. Serotonin versus catecholamine deficiency: behavioral and neural effects of experimental depletion in remitted depression. Transl Psychiatry 2015; 5: e532.
8. Nowotny M et al. (Hg.) Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien, 2019.
9. Lam RW et al. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? Depress Res Treat 2012; 2012: 630206.
10. Massana J et al. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 73–80.
11. Kasper S et al. Improvement of the noradrenergic symptom cluster following treatment with milnacipran. Neuro-psychiatric Dis Treat 2011; 7 (Suppl 1): 21–7.
12. Sechter D et al. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. J Affect Disord 2004; 83: 233–6.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85

Aripiprazol ratiopharm 10 mg, 15 mg, 20 mg und 30 mg Tabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Aripiprazol ratiopharm 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 59,0 mg Lactose pro Tablette. Aripiprazol ratiopharm 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 88,5 mg Lactose pro Tablette. Aripiprazol ratiopharm 20 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 20 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 118,0 mg Lactose pro Tablette. Aripiprazol ratiopharm 30 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 177,0 mg Lactose pro Tablette. **Anwendungsgebiete:** Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren. Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Gelbes Eisenoxid (E 172) (nur 15 mg), Rotes Eisenoxid (E 172) (nur 10 mg + 30 mg), Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Art und Inhalt des Behältnisses:** OPA/Al/PVC/Al-Blisterpäckungen; OPA/Al/PVC/Al-unit dose-Blisterpäckungen. 10 mg: 10, 14, 28, 28x1, 30, 49, 56 und 98 Tabletten; 15 mg: 10, 14, 28, 28x1, 30, 49, 56 und 98 Tabletten; 20 mg: 10, 14, 30, 49 und 98 Tabletten; 30 mg: 10, 14, 30, 49, 56 und 98 Tabletten. 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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2019.

Aripiprazol ratiopharm 10 mg und 15 mg Schmelztabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Aripiprazol ratiopharm 10 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,0 mg Aspartam (E 951) pro Tablette. Aripiprazol ratiopharm 15 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 4,5 mg Aspartam (E 951) pro Tablette. **Anwendungsgebiete:** Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren. Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aripiprazol ratiopharm wird angewendet für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Silifizierter mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliziumdioxid, wasserfrei; Gelbes Eisenoxid (E 172) (nur 15 mg); Rotes Eisenoxid (E 172) (nur 10 mg); Carmellose; Crospovidon Typ B; Xylitol (E 967); Aspartam (E 951); Acesulfam-Kalium (E 950); Weinsäure; Ananas-Aroma (enthält naturidentische Aromastoffe, natürliche Geschmacksstoffe, Maltodextrin und Triacetin); Magnesiumstearat. **Art und Inhalt des Behältnisses:** OPA/Al/PVC/Al-Blisterpäckungen; OPA/Al/PVC/Al-unit dose-Blisterpäckungen; 10 mg: 10, 14, 28, 28x1, 30, 49 und 98 Tabletten; 15 mg: 10, 14, 28, 28x1, 30, 49 und 98 Tabletten. 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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 06/2019. **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.**

Olanzapin ratiopharm 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Tabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Olanzapin-ratiopharm 2,5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 2,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 40,44 mg. Olanzapin-ratiopharm 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 80,87 mg. Olanzapin-ratiopharm 7,5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 7,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 121,31 mg. Olanzapin-ratiopharm 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 161,74 mg. Olanzapin-ratiopharm 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 242,62 mg. Olanzapin-ratiopharm 20 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 323,49 mg. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine. **ATC-Code:** N05AH03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Cellactose (bestehend aus Lactose-Monohydrat und Cellulosepulver), Vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Hochdisperses wasserfreies Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blisterpäckungen aus Aluminium und beschichteter OPA/Al/PVC-Folie. 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 56, 60, 70 und 98 Tabletten. 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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2020. **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.**

Fortsetzung Seite 86

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Universitätsklinik für Psychiatrie Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. Richard Frey, Wien
Prof. Dr. Siegfried Kasper, Wien

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

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

Aktuelles **E-Learning** **DFP-Konto**

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

Syndromorientierte medikamentöse Therapie der Depression

AUTOR
N. Praschak-Rieder

1. RCTs ...

- ... erlauben eine Prognose der Wirksamkeit einer Substanz auf individueller Basis.
- ... sind die einzig anerkannte Methode der EBM.
- ... vergleichen die Wirksamkeit zweier Substanzen bzw. einer Substanz mit Placebo mithilfe statistischer Methoden.
- ... vergleichen die Wirksamkeit einer Substanz mit Placebo mithilfe statistischer Methoden.

2. Syndrome ...

- ... bedeuten in der Psychiatrie dasselbe wie klinische Bilder.
- ... sind ein Komplex von Symptomen, die häufig zusammen beobachtet werden und ihrem Wesen nach zusammen gehören.
- ... lassen sich am besten mit standardisierten Fragebögen erkennen.
- ... leiten sich von der ICD-10-Klassifikation ab.

3. Patientinnen und Patienten werden laut vorgestellter Studien im Alltag am meisten von folgenden Symptomen belastet:

- Suizidale Gedanken
- Traurigkeit
- Spannungssymptomcluster
- Anerger Symptomcluster

4. Bei der Anamnese der Depression ...

- ... sollten bevorzugt standardisierte Fragebögen verwendet werden.
- ... sollte danach gefragt werden, was den Patienten am meisten belastet.
- ... kommt es vor allem auf die Zahl der erhobenen Symptome an.
- ... sollte nach ICD-10 vorgegangen werden.

5. Bei der Therapie der Depression ...

- ... sollen die Symptome minimiert werden.
- ... soll die Lebensqualität des Patienten verbessert werden.
- ... soll das Antidepressivum mit den besten RCT-Studienergebnissen verwendet werden.
- ... soll auf Nebenwirkungen geachtet werden.

6. Die Pharmakotherapie des anergen Syndromclusters erfolgt vorzugsweise mit:

- einem Standard-Antidepressivum
- SSRIs
- SNRIs
- Mirtazapin

[Abmelden](#)

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

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

■ Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China

Mao L et al. JAMA Neurol 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. [Epub ahead of print]

Abstract

Importance: The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, is serious and has the potential to become an epidemic worldwide. Several studies have described typical clinical manifestations including fever, cough, diarrhea, and fatigue. However, to our knowledge, it has not been reported that patients with COVID-19 had any neurologic manifestations.

Objective: To study the neurologic manifestations of patients with COVID-19.

Design, Setting and Participants:

This is a retrospective, observational case series. Data were collected from January 16, 2020, to February 19, 2020, at 3 designated special care centers for COVID-19 (Main District, West Branch, and Tumor Center) of the Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology in Wuhan, China. The study included 214 consecutive hospitalized patients with laborato-

ry-confirmed diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection.

Main Outcome and measures: Clinical data were extracted from electronic medical records, and data of all neurologic symptoms were checked by 2 trained neurologists. Neurologic manifestations fell into 3 categories: central nervous system manifestations (dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia, and seizure), peripheral nervous system manifestations (taste impairment, smell impairment, vision impairment, and nerve pain), and skeletal muscular injury manifestations.

Results: Of 214 patients (mean [SD] age, 52.7 [15.5] years; 87 men [40.7%]) with COVID-19, 126 patients (58.9%) had non severe infection and 88 patients (41.1%) had severe infection according to their respiratory status. Overall, 78 patients (36.4%) had neurologic manifestations. Compared with

patients with non severe infection, patients with severe infection were older, had more underlying disorders, especially hypertension, and showed fewer typical symptoms of COVID-19, such as fever and cough. Patients with more severe infection had neurologic manifestations, such as acute cerebrovascular diseases (5 [5.7%] vs 1 [0.8%]), impaired consciousness (13 [14.8%] vs 3 [2.4%]), and skeletal muscle injury (17 [19.3%] vs 6 [4.8%]).

Conclusions and relevance: Patients with COVID-19 commonly have neurologic manifestations. During the epidemic period of COVID-19, when seeing patients with neurologic manifestations, clinicians should suspect severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection as a differential diagnosis to avoid delayed diagnosis or misdiagnosis and lose the chance to treat and prevent further transmission

Neurologische Manifestationen bei hospitalisierten COVID-19 Patienten in Wuhan, China

Einleitung: Es handelt sich um den ersten Bericht über neurologische Manifestationen bei der Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Bis dahin waren Fieber, Husten, Durchfall und Fatigue als typische Symptome bekannt.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, wobei Daten vom 16.02. bis 19.03.2020 an 3 Spezialkliniken für COVID-19 in Wuhan eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 214 Patienten mit verifizierter Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2- (SARS-Cov2-) Infektion eingeschlossen. Die Diagnosen wurden mittels PCR vom Rachenabstrich gesichert. Die Daten wurden den elektronischen Akten entnommen und von Neurologen überprüft. Die neurologischen Symptome wurden in 3 Kategorien unterteilt: ZNS-Symptome (Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinsstörung, Schlaganfall, Ataxie, Krampfanfall), Symptome durch Befall des peripheren Nervensystems (Geruchs- und Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Nervenschmerzen) sowie muskuloskelettale Symptome.

Ergebnisse: Von 214 Patienten mit COVID-19, die durchschnittlich 52,7 Jahre alt waren, hatten 58,9 % einen leichteren Verlauf, gemessen am respiratorischen Status, und 41,4 % einen schweren. Insgesamt wiesen 36,4 % aller Patienten neurologische Symptome auf. Patienten mit schwerem Verlauf waren älter und hatten mehr Begleiterkrankungen, insbesondere Hypertonie, und weniger typische Symptome wie Fieber und Husten. Patienten mit schwerem Verlauf hatten häufiger neurologische Symptome, nämlich in 45 %, jene mit leichterem Verlauf in 30,2 %. Von den Patienten mit schwerem Verlauf erlitten 5,7 % einen Schlaganfall, von denen mit leichterem 0,8 %. Bewusstseinsstörungen traten bei 14,8 % mit schwerem und bei 2,4 % mit leichterem Verlauf auf, eine Skelettmuskulbeteiligung bei 19,3 % vs. 6 %.

Schlussfolgerungen: Die Autoren schlagen vor, dass bei Patienten mit neurologischen Symptomen COVID-19 differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden sollte, da neurologische Symptome häufig sind. Dies könnte Behandlungsmöglichkeiten für die betroffenen Patienten eröffnen und zur Eindämmung der Pandemie beitragen.



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



Seit
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 März 2020. 2. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer 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 105 PP-GZ-AT-0098, Stand Mai 2020

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorliegende Arbeit demonstriert neurologische Symptome und Komplikationen bei COVID-19. Methodisch ist anzumerken, dass es sich um eine retrospektive Studie anhand von elektronischen Akten handelt, welche neurologisch supervidiert wurde. In der Zwischenzeit wurde eine Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder in Zusammenhang mit COVID-19 publiziert. Hier ist anzumerken, dass die Arbeiten teils als „Letter to the Editor“, also als Brief an den Herausgeber des Journals, konzipiert sind – dies beschleunigt den Publikationsprozess unter Umgehung des Peer-Review-Vorganges.

Die Berichte neurologischer Manifestationen von COVID-19 umfassen neben Kopfschmerzen auch Schlaganfälle, epileptische Anfälle [2] (letztere auch bei Neugeborenen [3]), Meningoenzephalitis [2], akute hämorrhagische nekrotisierende Enzephalopathie [4], Guillain-Barré-Syndrom [5], Miller-Fisher-Syndrom [6], auch dysexekutives Syndrom [7], Verwirrtheit und psychiatrische Symptome [8]. Bemerkenswert ist dabei, dass das SARS-CoV2 im Liquor häufig nicht nachgewiesen wurde [3, 6, 7]. Vom Pathomechanismus her wird eine Neurotropie des Virus diskutiert,

wobei man eine Invasion des Virus ins Nervensystem über das Riechsystem postuliert [9]. Dies könnte auch die Anosmie, die bei COVID-19 sehr häufig beobachtet wird, erklären. Andererseits dürfte es bei COVID-19 auch durch eine überschießende Immunantwort (durch einen „Zytokinsturm“) zu Komplikationen kommen und es besteht eine Bereitschaft zur Hyperkoagulation, was embolische Komplikationen wie Schlaganfälle begünstigt. Auch ein Befall der Gefäßendothelien wurde autopsisch beschrieben [10]. Im zerebralen MRT wurden bei Patienten mit enzephalopathischen Symptomen klinisch stumme Infarkte oder leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme beschrieben [7] und die bereits erwähnte akute hämorrhagische Enzephalopathie [4], bei welcher sich hyperintense Veränderungen auf FLAIR-Sequenzen in den Thalami und mesiotemporal zeigten.

Der Wissenszuwachs ist jedenfalls enorm (vielleicht exponentiell?). Weitere Studien zur systematischen Dokumentation neurologischer Symptome sind sehr zu begrüßen. Derzeit ist unklar, ob es ein COVID-19-spezifisches Muster neurologischer Symptome gibt.

Literatur:

1. Mao L et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127 [Epub ahead of print].
2. Moriguchi T et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 2020; 94: 55–8.
3. Dugue R et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. Neurology 2020; 94: 1100–2.
4. Poyiadji N et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. Radiology 2020; doi: 10.1148/radiol.2020201187 [Epub ahead of print].
5. Toscano G et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMc2009191 [Epub ahead of print].
6. Gutierrez-Ortiz C et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology 2020; doi: 10.1212/WNL.0000000000009619 [Epub ahead of print].
7. Helms J et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 382: 2268–70.
8. Yin R et al. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. J Med Virol 2020; PMID: 32293714.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol 2020; 92: 552–5.
10. Varga Z et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417–8.

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 83 und zum Text auf Seite 102

▼ 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 57,3 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, Merrion 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

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

■ Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus disease 2019

Lai J, et al. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e203976.

Abstract

Importance: Health care workers exposed to coronavirus disease 2019 (COVID-19) could be psychologically stressed.

Objective: To assess the magnitude of mental health outcomes and associated factors among health care workers treating patients exposed to COVID-19 in China.

Design, Settings, and Participants: This cross-sectional, survey-based, region-stratified study collected demographic data and mental health measurements from 1257 health care workers in 34 hospitals from January 29, 2020, to February 3, 2020, in China. Health care workers in hospitals equipped with fever clinics or wards for patients with COVID-19 were eligible.

Main Outcomes and Measures: The degree of symptoms of depression, anxiety, insomnia, and distress was assessed by the Chinese versions of the 9-item Patient Health Questionnaire, the 7-item Generalized Anxiety Disorder scale, the 7-item Insomnia Severity Index, and the 22-item Impact of Event Scale-Revised, respectively. Multivariable logistic regression analysis was performed to identify factors associated with mental health outcomes.

Results: A total of 1257 of 1830 contacted individuals completed the survey, with a participation rate of 68.7%. A total of 813 (64.7%) were aged 26 to 40 years, and 964 (76.7%) were women. Of all participants, 764 (60.8%) were nurses, and 493 (39.2%) were physicians; 760 (60.5%) worked in hospitals in Wuhan, and 522 (41.5%) were frontline health care workers. A considerable proportion of participants reported symptoms of depression (634 [50.4%]), anxiety (560 [44.6%]), insomnia (427 [34.0%]), and distress (899 [71.5%]). Nurses, women, frontline health care workers, and those working in Wuhan, China, reported more severe degrees of all measurements of mental health symptoms than other health care workers (eg, median [IQR] Patient Health Questionnaire scores among physicians vs nurses: 4.0 [1.0–7.0] vs 5.0 [2.0–8.0]; $P = .007$; median [interquartile range {IQR}] Generalized Anxiety Disorder scale scores among men vs women: 2.0 [0–6.0] vs 4.0 [1.0–7.0]; $P < .001$; median [IQR] Insomnia Severity Index scores among frontline vs second-line workers: 6.0 [2.0–11.0] vs 4.0 [1.0–8.0]; $P < .001$; median [IQR] Impact of Event Scale-Revised scores among those in Wuhan vs those in Hubei out-

side Wuhan and those outside Hubei: 21.0 [8.5–34.5] vs 18.0 [6.0–28.0] in Hubei outside Wuhan and 15.0 [4.0–26.0] outside Hubei; $P < .001$). Multivariable logistic regression analysis showed participants from outside Hubei province were associated with lower risk of experiencing symptoms of distress compared with those in Wuhan (odds ratio [OR], 0.62; 95% CI, 0.43–0.88; $P = .008$). Frontline health care workers engaged in direct diagnosis, treatment, and care of patients with COVID-19 were associated with a higher risk of symptoms of depression (OR, 1.52; 95% CI, 1.11–2.09; $P = .01$), anxiety (OR, 1.57; 95% CI, 1.22–2.02; $P < .001$), insomnia (OR, 2.97; 95% CI, 1.92–4.60; $P < .001$), and distress (OR, 1.60; 95% CI, 1.25–2.04; $P < .001$).

Conclusions and Relevance: In this survey of health care workers in hospitals equipped with fever clinics or wards for patients with COVID-19 in Wuhan and other regions in China, participants reported experiencing psychological burden, especially nurses, women, those in Wuhan, and frontline health care workers directly engaged in the diagnosis, treatment, and care for patients with COVID-19.

Faktoren im Zusammenhang mit der psychischen Gesundheit bei Beschäftigten im Gesundheitswesen, die der Coronavirus-Krankheit 2019 ausgesetzt sind

Bedeutung: Beschäftigte im Gesundheitswesen, die der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) ausgesetzt sind, könnten psychisch gestresst sein.

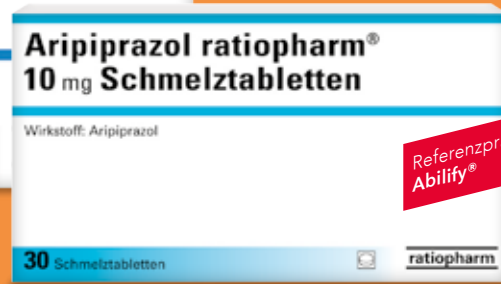
Ziel: Bewertung des Ausmaßes der psychischen Gesundheitsergebnisse und der damit verbundenen Faktoren bei Beschäftigten im Gesundheitswesen, die Patienten behandeln, die in China COVID-19 ausgesetzt sind.

Design, Settings und Teilnehmer: Diese auf Umfragen basierende, regional geschichtete Querschnittsstudie sammelte demografische Daten und Messungen der psychischen Gesundheit von 1257 Beschäftigten im Gesundheitswesen in 34 Krankenhäusern vom 29. Januar 2020 bis 3. Februar 2020 in

China. Teilnahmeberechtigt waren Mitarbeiter des Gesundheitswesens in Krankenhäusern, die mit Fieberkliniken oder Stationen für Patienten mit COVID-19 ausgestattet waren.

Hauptergebnisse und Messgrößen: Der Grad der Symptome von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit und Leiden wurde anhand der chinesischen Versionen des 9-Punkte-Fragebogens zur Patientengesundheit (9-PHQ), der 7-Punkte-Skala für generalisierte Angststörungen und des 7-Punkte-Schweregradindex für Schlaflosigkeit bewertet. bzw. die 22-Punkte-Impact of Event Scale-revidierte Form (IES-R). Eine multivariable logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die mit den Ergebnissen der psychischen Gesundheit zusammenhängen.

Ergebnisse: Insgesamt 1257 von 1830 kontaktierten Personen haben die Umfrage mit einer Teilnahmequote von 68,7 % abgeschlossen. Insgesamt 813 (64,7 %) waren 26 bis 40 Jahre alt



Für mehr Gleichgewicht in der Grünen Box

Atypische Antipsychotika von ratiopharm:
**Aripiprazol rtp, Olanzapin rtp, Quetiapin rtp,
Risperidon rtp und Paliperidon rtp**

ratiopharm

eine Marke von
teva

und 964 (76,7 %) waren Frauen. Von allen Teilnehmern waren 764 (60,8 %) Krankenschwestern und 493 (39,2 %) Ärzte; 760 (60,5 %) arbeiteten in Krankenhäusern in Wuhan und 522 (41,5 %) waren Angestellte an vorderster Front im Gesundheitswesen. Ein beträchtlicher Teil der Teilnehmer berichtete über Symptome von Depressionen (634 [50,4 %]), Angstzuständen (560 [44,6 %]), Schlaflosigkeit (427 [34,0 %]) und Distress (899 [71,5 %]). Krankenschwestern, Frauen, Mitarbeiter des Gesundheitswesens an vorderster Front und Mitarbeiter in Wuhan, China, berichteten über schwerwiegendere Grade aller Messungen von Symptomen der psychischen Gesundheit als andere Mitarbeiter des Gesundheitswesens (z. B. Medianwerte [IQR] des Patientengesundheitsfragebogens bei Ärzten gegenüber Krankenschwestern: 4,0 [1,0–7,0] vs 5,0 [2,0–8,0]; $P = .007$; Median [Interquartilbereich {IQR}] Skalenwerte für generalisierte Angststörungen bei Männern vs Frauen: 2,0 [0–6,0] vs 4,0 [1,0–7,0]; $P < 0,001$; Median [IQR] Schweregrad des Schlaflosigkeitsindex bei Frontline- und Second-Line-Arbeitern: 6,0 [2,0–11,0] vs 4,0 [1,0–8,0]; $P < 0,001$; Median [IQR] Impact of Event Scale-revidierte Form (IES-R) unter denen in Wuhan gegen diejenigen in Hubei außerhalb von Wuhan und diejenigen außerhalb von Hubei: 21,0 [8,5–34,5] gegenüber 18,0 [6,0–28,0] in Hubei außerhalb von Wuhan und 15,0 [4,0–26,0] außerhalb von Hubei; $P < 0,001$). Eine multivariable logistische Regressionsanalyse zeigte, dass Teilnehmer von außerhalb der Provinz Hubei im Vergleich zu denen in Wuhan mit einem geringeren Risiko für Stresssymptome assoziiert waren (Odds Ratio [OR], 0,62; 95 % CI, 0,43–0,88; $P = 0,008$). Mitarbeiter des Gesundheitswesens an vorderster Front, die mit der direkten Diagnose, Behandlung und Betreuung von Patienten mit COVID-19 befasst waren, hatten ein höheres Risiko für Depressionssymptome (OR, 1,52; 95 % CI, 1,11–2,09; $P = 0,01$) und Angstzustände (OR 1,57; 95 % CI 1,22–2,02; $P < 0,001$), Schlaflosigkeit (OR 2,97; 95 % CI 1,92–4,60; $P < 0,001$) und Distress (OR 1,60; 95 % CI 1,25–2,04; $P < 0,001$).

Schlussfolgerungen und Relevanz: In dieser Umfrage unter Gesundheitspersonal in Krankenhäusern, die mit Fieberkliniken oder Stationen für Patienten mit COVID-19 in Wuhan und anderen Regionen in China ausgestattet sind, berichteten die Teilnehmer von psychischen Belastungen. Insbesondere

waren weiblichen Krankenschwestern, die Patienten in Wuhan und Mitarbeitern an vorderster Front des Gesundheitswesens, die direkt mit der Diagnose, Behandlung und Betreuung von Patienten mit COVID-19 befasst sind, belastet.

Fazit für die Praxis

Neben den hygienischen Schutzmaßnahmen für die Pflegekräfte und Ärzte, die an vorderster Front mit Covid-19-positiven Patienten arbeiten, ist es auch wichtig, Maßnahmen für die psychische Gesundheit zu ergreifen.

Als eine erste Anlaufstelle könnten Krisentelefone für Mitarbeiter die Möglichkeit von psychologischen Gesprächen anbieten, könnte eine erste Diagnostik erfolgen und bei Notwendigkeit weitere Therapieangebote empfohlen werden. Auch vor Ort eingesetzte Psychologen könnten diese Aufgabe für Patienten und Mitarbeiter erfüllen.

Die „CovidTrauma Response Working Group Rapid Guidance“ (2020) und „Notfallpsychologie“ (Brauchle G. und Brauchle M., 2020) empfehlen folgende psychosoziale Maßnahmen für medizinische Teams während der Covid-19-Pandemie:

- Die Teams sollen offen und klar und in regelmäßigen Abständen informiert werden;
- Die Teams sollen vorbereitet werden, auf das was auf sie zukommt und wie man damit umgeht.
- Die Kommunikation von Angst, Entsetzen und Resignation soll reduziert werden.
- Das Gefühl von Sicherheit soll erhöht werden.
- Reduktion von chronischen Belastungen.
- Positivität und Verbundenheit soll erhöht werden.

Hingegen sollten psychologische Debriefings nicht angeboten werden!

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85 (Fortsetzung)

Olanzapin ratiopharm GmbH 5, 10, 15 und 20 mg Schmelztabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Olanzapin ratiopharm GmbH 5 mg Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 47,5 mg Lactose (als Monohydrat), 0,2625 mg Sucrose und 2,25 mg Aspartam (E951). Olanzapin ratiopharm GmbH 10 mg Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 95,0 mg Lactose (als Monohydrat), 0,525 mg Sucrose und 4,5 mg Aspartam (E951). Olanzapin ratiopharm GmbH 15 mg Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 142,5 mg Lactose (als Monohydrat), 0,7875 mg Sucrose und 6,75 mg Aspartam (E951). Olanzapin ratiopharm GmbH 20 mg Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 190,0 mg Lactose (als Monohydrat), 1,05 mg Sucrose und 9,0 mg Aspartam (E951). **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika; Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine. **ATC-Code:** N05AH03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Aspartam (E 951), Magnesiumstearat, Crospovidon Typ B, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Zitronen-Aroma [enthält Aromazubereitungen, Maltodextrin, Saccharose, Arabisches Gummi (E 414), Triacetin (E 1518), all-rac-alpha-Tocopherol (E 307)]. **Art und Inhalt des Behältnisses:** OPA/Al/PVC/Al-Bliesterpackungen, Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 70, 98 und 100 Schmelztabletten. 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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2020. **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.**

Fortsetzung Seite 89

3-Ländertagung Kopfschmerz – Migräne-Attacke: Triptane sind wirksam und sicher *

Der Stellenwert von Triptanen in der Behandlung von Migräne-Attacken und Clusterkopfschmerz ist unbestritten – auch im Vergleich mit den neuen Substanzen Gepante und Ditane. In der Kombination mit monoklonalen Antikörpern scheinen sie ebenfalls sicher zu sein. Beides zeigen erste Metaanalysen bzw. präliminäre Daten.

Triptane sind seit 30 Jahren Goldstandard in der Behandlung von akuten Migräne-Attacken. Trotzdem werden sie nach wie vor zurückhaltend eingesetzt. „Das Vorliegen einer Kontraindikation, wie eine kardiovaskuläre Vorerkrankung, könnte eine Erklärung für den seltenen Einsatz von Triptanen sein“, so

Prof. Priv.-Doz. Dr. Gregor Brössner, Leiter der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck. Allerdings findet sich laut Brössner in Studien und Registern kein eindeutiger Beweis einer kardiovaskulären Risikoerhöhung [1]. „Triptane scheinen sehr sicher und die Furcht vor kardiovaskulären Events überzogen zu sein.“

Als grundsätzliche Faustregel für den Einsatz gilt: „Wird ein Triptan zum ersten Mal eingesetzt, sollten zumindest drei Migräne-Attacken damit behandelt werden“, gibt Brössner mit auf den Weg. „Bei Übelkeit und Erbrechen oder wenn die Attacke sehr rasch voranschreitet, ist eine subkutane, sublinguale oder nasale Applikation einer oralen Formulierung vorzuziehen.“ Für Zolmitriptan nasal konnte bereits nach zehn Minuten nach der Anwendung eine Verbesserung gezeigt werden [2]. Für den Fall, dass der Patient auf die initiale Gabe zwar anspricht, der Schmerz jedoch wiederkehrt, empfiehlt sich ein Umstieg auf ein Triptan mit längerer Halbwertszeit oder die Kombination mit einem NSAR.

■ Triptane und neue Wirkstoffe

Alle bislang verfügbaren Daten zur Kombination von Triptanen mit monoklonalen Antikörpern zur Migräne-



Gregor Brössner
(© Martin Lachmair)

prophylaxe zeigen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie eine signifikante Abnahme an Migräne-spezifischen Medikationstagen [3–5]. Sicherheitsanalysen stehen zwar noch aus, jedoch wurden noch keine entsprechenden Signale festgestellt. Brössner: „Wenn Sie zu einem Attacken-Medikament einen Antikörper dazugeben, kann der Patient sein gewohntes Triptan weiter einnehmen.“

Mit den Gepanten und den Ditanen stehen zwei neue Wirkstoffgruppen für die Behandlung von Migräne-Attacken kurz vor der Zulassung. Auf die Frage, ob sie das Potenzial haben, Triptane abzulösen, meint Brössner: „Erste Metaanalysen [6] zeigen eine eindeutige Überlegenheit des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils von Triptanen. Somit wird es sicherlich nicht so schnell zu einer Ablöse kommen – vor allem auch deshalb, weil sie dann eingesetzt werden sollen, wenn Triptane aufgrund einer Kontraindikation keine Option sind.“

■ Klare Patienten-information



Astrid Gendolla
(Privat)

Triptane sollten so früh wie möglich in der Attacke gegeben werden. „Für den Erfolg einer Therapie müssen Patienten verstehen, wann der richtige Zeitpunkt für den Therapiestart ist und wie sie Triptane richtig anwenden“, sagt **Dr. Astrid Gendolla**, niedergelassene Neurologin in Essen. „Triptane sollen

nicht öfter als zwei Mal in 24 Stunden, als drei Tage hintereinander und an zehn Tagen im Monat zur Behandlung von Migräne verwendet werden. Bei häufigeren Attacken ist eine zusätzliche Prophylaxe angezeigt.“

■ Triptane bei Cluster-Kopfschmerz

Triptane sind auch beim Cluster-Kopfschmerz wirksam. „Cluster und Migräne sind zwei unterschiedliche Störungen, die Differentialdiagnose kann allerdings zur Herausforderung werden“, so **Priv.-Doz. Dr. Andreas Gantenbein**, Chefarzt Neurologie und Neurorehabilitation der RehaClinic Bad Zurzach in der Schweiz. Allerdings stelle sich die Frage, ob dies in solchen Fällen nötig ist, da es auch bei den Therapien Überlappungen gibt: „Triptane sind auch bei Cluster-Kopfschmerzen Mittel der Wahl in der Akuttherapie“, so Gantenbein. „Hier setzen wir vor allem auf rasch wirksame Formen, da beim Cluster-

Kopfschmerz aufgrund der kurzen Dauer der einzelnen Attacken ein schneller Wirkungseintritt gefordert ist.“

■ Fazit

Triptane sind:

- wirksam und sicher. Sie sind seit den 1990-Jahren bekannt und gut untersucht.
- in der Akutbehandlung von Migräne und Clusterkopfschmerz nach wie vor das Mittel der Wahl.
- gut mit monoklonalen Antikörpern zur Migräneprophylaxe kombinierbar.
- im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil den neuen Gepanten und Ditanen überlegen.

* Quelle: Satellitensymposium „Migräne und Clusterkopfschmerz in der Praxis“, 3-Ländertagung Kopfschmerz 2020, 28.02.2020 in Wien. Mit freundlicher Unterstützung von Grünenthal.

Literatur:

- Diener HC. The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. *Headache* 2020; 60: 649–53.
- Gawel M et al. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine--results from phase 1 of the REALIZE Study. *Headache* 2005; 45: 7–16
- Brandes JL et al. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. *Cephalalgia* 2019; 40: 470–77.

- Skljarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38: 1442–54.
- Detke HC et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211–e2221.
- Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council (Midwest CEPAC). Acute Treatments for Migraine. Institute für Clinical and Economic Review, Boston, 2019.

Weitere Information:

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



M-ZOM-AT04-20-0001

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85 (Fortsetzung)

Paliperidon ratiopharm 3, 6 und 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. **Drucktinte:** Shellack, Eisenoxid schwarz (E172), Propylenglycol. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Perforierte Einzeldosis-Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 112x1 oder 196x1 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.**

Quetiapin ratiopharm 50, 200, 300 und 400 mg Retardtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede 50 mg Tablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Jede 200 mg Tablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Jede 300 mg Tablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Jede 400 mg Tablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). **Anwendungsgebiete:** Quetiapin ist indiziert zur: Behandlung der Schizophrenie; Behandlung von bipolaren Störungen; zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen, zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen, zur Prävention von Rückfällen manischer oder depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die früher auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben; Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin abwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen genannten Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. **ATC-Code:** N05A H04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Hypromellose; mikrokristalline Cellulose; Natriumcitrat wasserfrei; Magnesiumstearat. Überzug: Titandioxid (E 171); Hypromellose; Macrogol 400; Polysorbat 80; Eisenoxid gelb (E 172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg); Eisenoxid rot (E 172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg); Eisenoxid schwarz (E 172) (nur 50 mg, 300 mg). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackungen und 50 ml oder 75 ml weiße undurchsichtige HDPE-Flaschen mit weißen, undurchsichtigen, kindersicheren PP-Verschüssen mit Trocknungsmittel; PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackungen in Kartons zu 10, 20, 30, 50, 50x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Klinikpackung, 56 (Kalenderpackung), 60, 90 oder 100 Tabletten. HDPE-Flaschen enthalten 60 Tabletten; 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:** 07/2018.

Quetiapin-ratiopharm 25, 100, 200 und 300 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Quetiapin-ratiopharm 25 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25 mg Quetiapin. Quetiapin-ratiopharm 100 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 100 mg Quetiapin. Quetiapin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 200 mg Quetiapin. Quetiapin-ratiopharm 300 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 300 mg Quetiapin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Quetiapin-ratiopharm 25 mg Filmtabletten: 1 mg Lactose-Monohydrat. Quetiapin-ratiopharm 100 mg Filmtabletten: 4 mg Lactose-Monohydrat. Quetiapin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten: 8 mg Lactose-Monohydrat. Quetiapin-ratiopharm 300 mg Filmtabletten: 12 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Schizophrenie. Behandlung von bipolaren Störungen; zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen; zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen; zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben. Quetiapin ratiopharm wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. (Siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine. **ATC-Code:** N05AH04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Quetiapin-ratiopharm 25 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Lactose-Monohydrat; Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Povidon; Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid (E 171); Macrogol 400; Gelbes Eisenoxid (E 172); Rotes Eisenoxid (E 172). Quetiapin-ratiopharm 100 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Lactose-Monohydrat; Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Povidon; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid (E 171); Macrogol 400; Gelbes Eisenoxid (E 172). Quetiapin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Lactose-Monohydrat; Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Povidon; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid (E 171); Macrogol 400. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung. Quetiapin-ratiopharm 25 mg Filmtabletten: 6 und 60 Stück. Quetiapin-ratiopharm 100 mg Filmtabletten: 30, 60 und 90 Stück. Quetiapin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten: 30 und 60 Stück. Quetiapin-ratiopharm 300 mg Filmtabletten: 30 und 60 Stück. **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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 11/2019. **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.**

Risperidon ratiopharm 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg und 6 mg – Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Risperidon „ratiopharm“ 1 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 1 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 154,1 mg Lactose. Risperidon „ratiopharm“ 2 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 153,1 mg Lactose. Risperidon „ratiopharm“ 3 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 3 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 229,7 mg Lactose. Risperidon „ratiopharm“ 4 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 4 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 306,3 mg Lactose. Risperidon „ratiopharm“ 6 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 6 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 304,4 mg Lactose. **Anwendungsgebiete:** Risperidon „ratiopharm“ ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie. Risperidon „ratiopharm“ ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen. Risperidon „ratiopharm“ ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht. Risperidon „ratiopharm“ ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung sollte ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, welches psychosoziale und erzieherische Maßnahmen beinhaltet. Es wird empfohlen, dass Risperidon von einem Spezialisten für Kinderneurologie, für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder von einem Arzt, der mit der Behandlung von Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen gut vertraut ist, verordnet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika; Antipsychotika, andere Antipsychotika. **ATC-Code:** N05AX08. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Natriumlaurylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke, Natriumstärkelycolat (Typ A), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Risperidon „ratiopharm“ 1 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Macrogol 400. Risperidon „ratiopharm“ 2 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Rotes Eisenoxid (E 172), Macrogol 400, Gelbes Eisenoxid (E 172). Risperidon „ratiopharm“ 3 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Macrogol 400, Chinolingelb (E 104). Risperidon „ratiopharm“ 4 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Macrogol 400, Gelbes Eisenoxid (E 172), Chinolingelb (E 104), Indigocarmin (E 132). Risperidon „ratiopharm“ 6 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Rotes Eisenoxid (E 172), Macrogol 400, Gelbes Eisenoxid (E 172). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung. **Packungsgrößen:** 6, 6x1, 10, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 Filmtabletten. 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. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 11/2017. **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.**



**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**

**Wenn jede
Minute zählt!**

Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Grünenthal Informations-Service
für medizinische Fachkräfte.
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert.
www.grunenthal-informationservice.at



Schnelle Wirkung^{1,2}



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, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** 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)

Transthyretin-Amyloidose: Frühe Diagnose und richtige Therapie für eine erhöhte Lebenserwartung^{*)}

S. Fisch

Rund fünf Prozent aller Patienten mit erhöhter Dicke des linken Ventrikels weisen eine hereditäre Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloidose (hATTR) auf [1]. Die Erkrankung wird häufig nicht oder zu spät diagnostiziert und führt unbehandelt rasch zum Tod. Frühe Diagnostik, multidisziplinäre Zusammenarbeit sowie suffiziente Medikation sind notwendig, um Todesfälle zu verhindern.

„Transthyretin-Amyloidose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, bei der es aufgrund von Punktmutationen im Transthyretin-Gen zu einer Destabilisierung von TTR-Tetrameren kommt“, erläuterte **Dr. Laura Obici**, Fachärztin für Innere Medizin am Laboratorio di Biotecnologie e Tecnologia Biomedica/Pavia, zu Beginn ihres Vortrags. Dieser Gendefekt führt zu einer Dissoziation der TTR-Tetramere. Sie sprach im Rahmen eines virtuellen Satellitensymposiums des Pharmaunternehmens Pfizer anlässlich des 6. Kongresses der European Academy of Neurology^{*)}.

Transthyretin wird zu 95 % in der Leber, aber auch in den Augen sowie im Plexus choroideus synthetisiert. Bei einer Transthyretin-Amyloidose ist das Transthyretin-Protein (TTR) verändert, was die Fehlfaltung der TTR-Proteine zur Folge hat. Diese wiederum führt zur Produktion von Amyloid-Fibrillen, die sich in unterschiedlichen Geweben und Organen ablagern können. Dazu zählen etwa Nerven, Herz, Gehirn, Nieren oder der Gastrointestinaltrakt [2]. Es sind mehr als 100 amyloidoogene Mutationen des Transthyretin-Genes bekannt. Zu den häufigsten Mutationen zählt Val30Met. Die Gen-Mutation wird autosomal-dominant vererbt (hereditäre ATTR-Amyloidose), die Erkrankung kann allerdings auch spontan ohne Mutation im höheren Lebensalter auftreten (Wildtyp-ATTR-Amyloidose).

Die Prävalenz der ATTR-Amyloidose kann nur geschätzt werden. Man geht davon aus, dass weltweit eine von 100.000 Personen betroffen ist [3]. Die

Erkrankung betrifft in erster Linie Herz- und Nervengewebe. Unbehandelt führt sie in der Regel innerhalb von zwei bis dreieinhalb Jahren zum Tod [4]. Präsentieren sich Patienten mit neurologischen Symptomen, sollte immer auch eine kardiologische Diagnostik durchgeführt werden. Dies gilt auch umgekehrt: Sind kardiale Symptome vorherrschend, sollte auch eine neurologische Abklärung erfolgen.

Zum Abschluss referenzierte Obici noch kurz auf die medikamentösen Therapie-

möglichkeiten der ATTR-Amyloidose und ging dabei insbesondere auf die seit 2011 zugelassene Substanz Tafamidis ein. Tafamidis ist der erste selektive Stabilisator von Transthyretin. Die Substanz bindet mit hoher Affinität an den Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von TTR. Es verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Dadurch können falsch gefaltete Proteine erst gar nicht entstehen und es kommt nicht zu Amyloid-Ablagerungen.

■ Möglichst frühe Diagnose!

Über die Rolle einer möglichst frühen Identifikation und Diagnose von Patienten mit ATTR-Amyloidose sprach **Dr. Jean-Philippe Camdessanché**, Abteilung für Neurologie am Kranken-

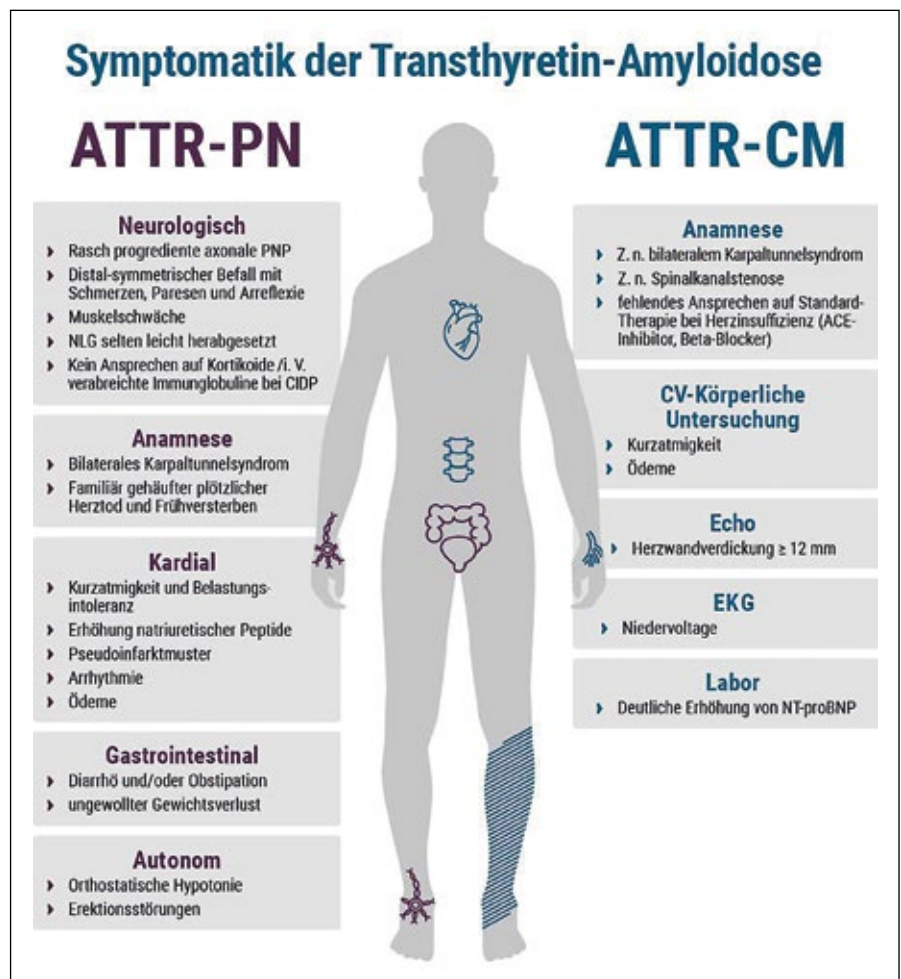


Abbildung 1: ATTR-Amyloidose PN und CM (mod. nach [14–18])

^{*)} **Quelle:** 6th EAN, Virtual Satellite Symposium Recognizing & Treating the Many Faces of ATTR Amyloidosis: An update from a neurologist's perspective. 24.05.2020, 18.30–20 Uhr

haus Nord in Saint-Priest-En-Jarez/Frankreich. „Die heterogenen Ausprägungsformen der hATTR-Amyloidose können zu falscher oder verzögerter Diagnose führen“, stellte Camdessanché eingangs seines Vortrags fest. „Es kann bis zu fünf Jahre dauern, bis die richtige Diagnose gestellt wird“, so Camdessanché [5]. „Unbehandelt schreitet eine hATTR-Amyloidose fort und führt nach Ausbruch innerhalb von zweieinhalb bis drei Jahren zum Tod.“ [6] Für den besten klinischen Outcome ist eine rasche Diagnose der hATTR-Amyloidose unbedingt erforderlich, kann aber schwierig sein.

Der Phänotyp variiert mit der Art der Mutation. Auch das Alter, in dem die Erkrankung ausbricht, kann unterschiedlich sein. All das kann zu einer verzögerten Diagnose führen. hATTR-Amyloidose ist eine multisystemische Erkrankung. Neben einer progressiven symmetrischen sensomotorischen Neuropathie deuten folgende „Red Flags“ auf eine hATTR-Amyloidose hin:

- familiäre Neuropathie
- frühe autonome Dysfunktion (z. B. erektile Dysfunktion)
- kardiale Symptomatik (z. B. Hypertrophie, Arrhythmien, Kardiomyopathie)
- gastrointestinale Symptomatik (z. B. chronische Diarrhoe oder Verstopfung)
- unerklärlicher Gewichtsverlust
- bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese
- Nierenprobleme (z. B. Albuminurie)
- Glaskörpertrübungen

Um Betroffene so früh wie möglich identifizieren zu können, sind genetische Testungen wichtig. Ein solcher genetischer Test klärt ab, welche spezifische Transthyretin-Mutation vorliegt. Sie kann Hinweise auf die Penetranz der Mutation, das Ausbruchsalter und den Schweregrad der Erkrankung beim Indexpatienten geben. Ein solcher Gentest hilft auch bei der Unterscheidung zwischen hATTR-Amyloidose und wtATTR-Amyloidose und ermöglicht einen raschen Beginn der Therapie.

Unabhängig vom Phänotyp sollte bei ATTR-Amyloidose immer ein Kardiologe hinzugezogen werden, weil die kardiale Symptomatik häufig zum Tod bei ATTR-Amyloidose führt [7].

Kasten 1: Minimalkriterien zur Diagnose der hATTR-Amyloidose bei TTR-Mutationsträgern

mindestens ein quantifizierbares Zeichen für hATTR-Amyloidose (z. B. autonome Neuropathie, sexuelle Funktionsstörung, kardiale Beteiligung)

ODER

ein Symptom, das auf hATTR-Amyloidose hindeutet, ohne jedoch objektivierbar zu sein plus ein abweichendes Testergebnis

ODER

keine messbaren Symptome plus zwei abweichende Testresultate

Ein positives Biopsieergebnis (Biopsie aus einem betroffenen Organ) kann als Bestätigung dienen [7].

Zusammenfassend hielt Camdessanché fest, dass eine frühe und akkurate Diagnose der hATTR-Amyloidose wegen der Progression und der Tödlichkeit der Erkrankung von extremer Wichtigkeit ist. Ein multidisziplinärer Ansatz in der Diagnostik dieser Erkrankung ist unbedingt erforderlich.

■ Therapeutische Optionen bei ATTR-Amyloidose

Über die Möglichkeiten und Grenzen einer medikamentösen Therapie der ATTR-Amyloidose berichtete im dritten Vortrag des Symposiums **Dr. Lucia Galan**, Abteilung für Neurologie am Hospital Clinico San Carlos in Madrid. „Insgesamt bestehen derzeit drei therapeutische Optionen“, so Galan. „Wir haben TTR-Silencer, die die TTR-Protein-Level reduzieren, TTR-Stabilizer, die eine genetische Stabilisierung von TTR anregen, sowie TTR-Degrader, die die Levels von TTR-Monomeren reduzieren.“

Im Mittelpunkt von Galans Ausführungen stand das Polyneuropathie-Studienprogramm von Tafamidis (Vyndaqel®). Tafamidis ist ein selektiver Transthy-

retin-Stabilizer. Bis vor kurzem war Tafamidis zugelassen zur Behandlung einer ATTR-PN im Stadium 1. Für die Substanz liegt ein umfangreiches Studienprogramm vor, das die Wirksamkeit und Sicherheit für 5,5 Jahre belegt. Das Programm umfasst eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie sowie drei Open-label-Studien.

In der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer 18-Monats-Therapie mit Tafamidis bei Patienten mit early-stage-V30M-Transthyretin familiärer Amyloid-Polyneuropathie untersucht [8]. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich 20 mg Tafamidis oder Placebo. Die primären Endpunkte in der Intention-to-treat-Population wurden nicht erreicht. In der Efficacy-evaluable-Population dagegen zeigte sich unter Tafamidis eine signifikante Verbesserung im NIS-LL (= Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) (Verum: 60 %; Placebo 38,1 %). Auch in den sekundären Endpunkten schnitt Tafamidis signifikant besser ab als Placebo. Transthyretin wurde in 98 % der Tafamidis-Gruppe und in 0 % der Placebogruppe stabilisiert. Nebenwir-

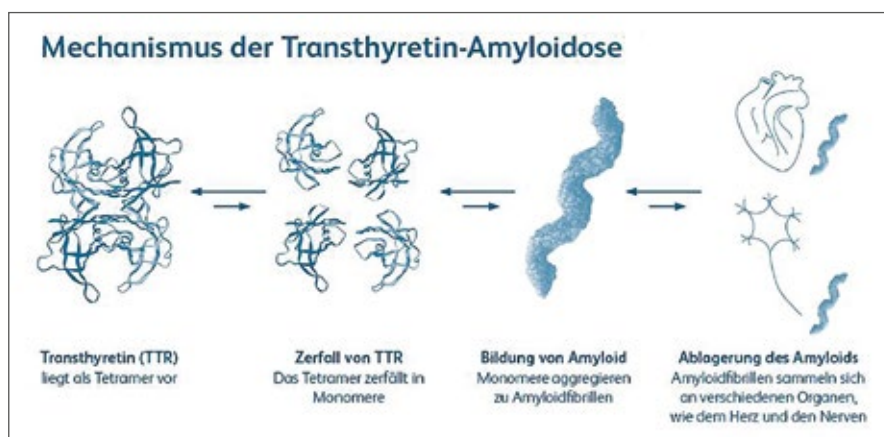


Abbildung 2: Mechanismus der Transthyretin-Amyloidose (mod. nach [18])

kungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Die Langzeitwirkung von Tafamidis wurde in einer Open-label-follow-up-Studie zur doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit Tafamidis mit early-stage-V30M-Transthyretin familiärer Amyloid-Polyneuropathie untersucht [9]. Diese 12-monatige Studie schloss 86 Patienten ein, die in der Vorgängerstudie entweder Tafamidis oder Placebo erhalten hatten. Jene Patienten, die über 30 Monate Tafamidis erhalten hatten, wiesen eine signifikant stabilere neurologische Funktion, gemessen mit Hilfe des NIS-LL auf, als jene Patienten, denen zuvor Placebo verabreicht worden war. Plasma-TTR Levels stabilisierten sich bei 94 % der Patienten, die 30 Monate lang Tafamidis erhalten hatten. Auch die neurologischen Beeinträchtigungen wurden unter der fortgesetzten Tafamidis-Therapie verlangsamt. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Benefits einer Tafamidis-Therapie nach 30-monatiger Behandlung stärker imponierten verglichen zu jenen Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten.

Patienten mit V30M-ATTR-PN, die über einen Zeitraum von 5,5 Jahren mit Tafamidis therapiert wurden, wiesen eine geringere Krankheitsprogression auf, als jene, die nach 18 Monaten Placebo auf Tafamidis umgestellt wurden. Dies belegt den Benefit eines möglichst frühen Therapiebeginns [10].

Die Nebenwirkungen unter Tafamidis waren mild bis moderat. Am häufigsten traten Harnwegsinfekte, Vaginalinfekte, Oberbauchschmerzen und Diarrhoen auf. Unter Tafamidis kam es zu nahezu gleichen Abbruchraten wie unter Placebo (6,2 % vs. 4,8 %). Auch das Auftreten schwerer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich. Es zeigten sich

in diesem Studienprogramm keine neue Sicherheitshinweise [11].

Rezente Studienergebnisse deuten auf einen Überlebensvorteil von Tafamidis bei Val30Met-Patienten sowie bei Non-Val30Met-Patienten hin [12]. In dieser Studie lebten noch 85 % der Patienten 8–9 Jahre nach Beginn der Tafamidis-Therapie (11–14 Jahre nach Krankheitsbeginn). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung unter Tafamidis-Therapie.

Seit Anfang des Jahres ist Tafamidis das erste und einzige zugelassene Medikament zur Therapie der ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM) in Europa. Die Substanz ist zugelassen zur Behandlung von ATTR-CM sowie ATTR-PN Stage 1 bei erwachsenen Personen. Die Einnahme erfolgt einmal täglich. Die Dosis beträgt für ATTR-CM 61 mg/Tag und für ATTR-PN 20 mg/Tag. In die Zulassungsstudie wurden 441 Patienten mit ATTR-CM eingeschlossen, die entweder an hATTR-Amyloidose oder wtATTR-Amyloidose erkrankt waren [13]. Sie erhielten entweder 80 mg, 20 mg oder Placebo einmal täglich. Im Prüfarm verstarben innerhalb von 30 Monaten signifikant weniger Patienten als im Placebo-arm (29,5 % vs. 42,9 %). Das Sterberisiko wurde signifikant um 30 % gesenkt. Es spielte dabei keine Rolle ob die Patienten 80 oder 20 mg Tafamidis erhalten hatten. Gemessen am 6-Minuten-Gehtest und dem KCCQ-OS-Score (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary) verbesserten sich unter Tafamidis auch Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.

Literatur:

1. Dmyt T et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37: 1826–34.

2. Maurer MS et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357–77.
3. Ando Y et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
4. Grogan M et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014–20.
5. Luigetti M et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 109–23.
6. Sekijima Y et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 6.
7. Gonzalez-Lopez E et al. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 991–1004.
8. Coelho T et al. Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
9. Coelho T et al. Long term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260: 2802–14.
10. Barroso FA et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid* 2017; 24: 194–204.
11. Huber P et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2019; 26: 203–9.
12. Merlini G et al. Evaluation of mortality during long-term treatment with tafamidis for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: clinical trial results up to 8.5 years. *Neurol Ther* 2020; 9: 105–15.
13. Maurer MS et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.
14. Witteles RM et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709–16.
15. Maurer MS et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006075.
16. Manolis AS et al. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 1–13.
17. Rubin J et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid* 2017; 24: 226–30.
18. Ruberg FL et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2872–91.

Weitere Information:

Sabine Fisch

Redaktionsbüro

A-1100 Wien, Van-der-Nüll-Gasse 98

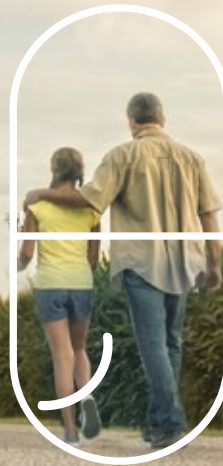
E-mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 93

▼ 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 **Vyndaqel 20 mg Weichkapseln. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), Gereinigtes Wasser. **Kapselinhalt:** Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433). **Druckfarbe (Opacode purpur):** Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, **ATC-Code:** N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Februar 2020. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

 **ATTR-PN**
Transthyretin Amyloidose mit
symptomatischer Polyneuropathie

 Kann die **neurologische Progression**
bei Ihren Patienten **langfristig verzögern.**²



Vyndaqel[®] ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie (Stadium 1)¹



Seltene Erkrankungen

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
www.pfizer.at www.pfizermed.at

Fachkurzinformation siehe Seite 92

Circadin® – das Schlaf-Qualitäts-Mittel

Melatonin ist ein wichtiger Zeitgeber für den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus, es öffnet das „Tor“ zum Schlaf.

Die Melatoninausschüttung nimmt mit zunehmendem Alter ab. Durch die besondere Retardformulierung von Circadin® wird die körpereigene Melatoninfreisetzung bestmöglich nachgeahmt [1]. In den Studien zeigte sich Circadin® 2 mg als wirksames Mittel zur Verbesserung der Schlafqualität, der nächtlichen Erholung sowie der Lebensqualität insgesamt. Das Medikament ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren [1, 2].

Circadin® sorgt für die Wiederherstellung des optimalen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine Verkürzung der Einschlafzeit, weniger nächtliche Aufwachperioden sowie die Verbesserung der Schlafqualität und eine gesteigerte morgendliche Aufmerksamkeit [2]. Denn nur

ein erholsamer Schlaf bedeutet, dass der Patient am nächsten Tag wach und leistungsfähig ist.

Circadin® hat keinerlei Abhängigkeits- oder Suchtrisiko. Es beeinträchtigt weder die Gedächtnisleistung, noch kommt es zu einer Erhöhung des Risikos von nächtlichen Stürzen [1, 2]. Aufgrund des besonders positiven Nutzen-Risiko-Profils wird Circadin® von der Britischen Vereinigung für Psychopharmakologie als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren empfohlen [3].

Circadin® 2 mg wird etwa ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden. Bei einem Teil der Patienten tritt die Wirkung nach der 1. Einnahme auf, im Unterschied zu an-



deren Schlafmitteln kann es aber ein bis drei Wochen bis zum vollen Wirkeintritt dauern [1].

Literatur:

1. Circadin® Fachinformation, Stand 8. 2019.
2. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
3. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, para-somnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Sanova Pharma GmbH

Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 95

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

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.



ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

www.sanova.at



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.

circadin®
Retardierte Melatonin

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

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

Es gibt Neuigkeiten bei Levebon®, der **Nr. 1 in Österreich** (meistverwendetes Levetiracetam)¹.

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

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}.

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 07/2020
4. Elger CE, Berkenfeld R (geteilte Erstautorenschaft) 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 Seite 97

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®

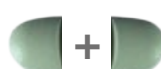
Jetzt neu!¹

**Mehr Flexibilität in der
Epilepsieetherapie:
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

¹Quellen: 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 06/2020

Fingolimod (Gilenya®) für pädiatrische und erwachsene Patienten mit schubförmig remittierender MS

Schon seit 2011 steht Fingolimod (Gilenya®) in Österreich zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zur Verfügung [1]. Auf Basis der PARADIGMS-Studie und der langjährigen Erfahrung wurde Gilenya® im November 2018 auch zur Behandlung der RRMS bei Kindern ab 10 Jahren zugelassen [1, 2].

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zeigt Gilenya® eine signifikante Schubratenreduktion bei einem gut steuerbaren und gut charakterisierten Sicherheitsprofil [1–4].

In die PARADIGMS-Studie waren Patienten von 10 bis 17 Jahren eingeschlossen [2]. Sie erhielten Fingolimod 0,5 mg/Tag bei einem Körpergewicht von > 40 kg bzw. Fingolimod 0,25 mg/Tag bei einem Körpergewicht von ≤ 40 kg (n = 107) oder Interferon beta-1a 30 µg i.m. einmal wöchentlich (n = 108).

Mit Gilenya® konnte in dieser Studie bei Kindern eine sehr starke Reduktion der jährlichen Schubrate um 82 % gegenüber Interferon beta-1a erzielt werden ($p < 0,001$) [2].

Bei Erwachsenen verringerte Gilenya® 0,5 mg die jährliche Schubrate um 55 % gegenüber Placebo ($p < 0,001$; FREEDOMS-Studie [3]) bzw. um 52 % gegenüber Interferon beta-1a ($p < 0,001$; TRANSFORMS-Studie [4]).

Folgende fiktive Patienten kommen für eine Gilenya®-Therapie in Frage:

Lukas, 14 Jahre



Fiktiver Patient, der für eine GILENYA®-Therapie in Frage kommt.

schnell fortschreitende RRMS
EDSS-Score: 1,0
Krankheitsverlauf: 2 Schübe im letzten Jahr, 2 Gd-anreichernde Läsionen und mehrere T2-Läsionen im MRT

Leah, 31 Jahre



Fiktive Patientin, die für eine GILENYA®-Therapie in Frage kommt.

Basistherapie seit 1 Jahr
EDSS-Score: 2,0
Krankheitsverlauf: 1 Schub in den letzten 6 Monaten und 2 Gd-anreichernde Läsionen im MRT

Literatur:

1. Aktuelle Gilenya®-Fachinformation.
2. Chitnis T. Paediatric MS is the same disease as adult MS. No. Mult Scler 2013; 19: 1255–6.
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. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402–15.

Nähere Informationen zu Gilenya®
 finden Sie auf der Website
www.fachkreise.novartis.at

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 und zum Inserat auf Seite 99

▼ 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, Merion 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: 09/2019

GILENYA® –

Die bewährte RRMS-Therapieoption...^{1,2}

-  mit reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten³
-  mit guter Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit^{2,4}
-  mit langjähriger Erfahrung^{2,5}
-  einmal täglich, eine Kapsel⁶



 1x täglich
GILENYA®
(fingolimod)

 **NOVARTIS**

Novartis leistet einen wertvollen Beitrag in der MS-Forschung.

www.fachkreise.novartis.at

1 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634 | 2 Khatri BO. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol.9 (2) 130-147 | 3 Singer BA Expert Rev. Neurother. 2013; 13(6):589-602 | 4 L. Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591 | 5 Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475 | 6 Aktuelle GILENYA® Fachinformation Zulassungsnummer EU/1/11/677/007-008

Novartis Pharma GmbH, Stalla-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at
Datum der Erstellung: 11/2019, AT1911764954

Neues Konsensus-Statement einer österreichischen Expertengruppe für das Management neuropathischer Schmerzen

Neuropathische Schmerzen sind meist komplex und daher in vielen Fällen eine diagnostische sowie therapeutische Herausforderung. Dadurch werden sie häufig spät erkannt und behandelt. Je früher jedoch mit einer adäquaten Therapie begonnen wird, desto größer ist die Aussicht auf Erfolg. Um das diagnostische und therapeutische Management neuropathischer Schmerzen insbesondere in der niedergelassenen Praxis zu unterstützen, wurde nun von einer interdisziplinären österreichischen Expertengruppe^{*)} ein neues Konsensus-Statement [1] erarbeitet.

Sieben bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung leiden an neuropathischen Schmerzen, die als direkte Folge einer Verletzung oder Schädigung des peripheren und/oder des zentralen Nervensystems auftreten [2]. Patienten beschreiben sie in der Regel als plötzlich einschließend, brennend, elektrisierend, stechend, kribbelnd oder bohrend. Begleitend können Sensibilitätsstörungen wie eine Hypästhesie oder ein gesteigertes Schmerzempfinden wie eine Allodynie, eine Hyperalgesie etc. auftreten. In jedem Fall sind Neuropathien äußerst belastend und neigen zur Chronifizierung – vor allem, wenn sie nicht rasch und adäquat behandelt werden.

Generell gilt in der Schmerztherapie: Liegt (auch) eine neuropathische Komponente vor, ist die Diagnose erheblich schwieriger. Aufgrund seiner Komplexität stellt dieser Schmerz Ärzte immer wieder vor eine Herausforderung und viele Patienten bleiben lange unzureichend behandelt. Doch: Je länger neuropathische Schmerzen nicht adäquat behandelt werden, desto schlechter gestaltet sich die Lebensqualität der Patienten und die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist also der Schlüssel für das erfolgreiche Management von Nervenschmerzen.

Um das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei peripheren neuropathischen Schmerzen zu unterstützen, wurde von einer interdisziplinären Expertengruppe aus den Bereichen Schmerzmedizin, Anästhesie, Palliativmedizin und Neurologie^{*)} ein neues Konsensus-Statement für die Behandlungspraxis [1] erarbeitet. Es behandelt zum einen die Möglichkeiten in der Diagnostik. Im Zuge dessen wird ein in der täglichen Praxis einfach anwendbarer Algorithmus vorgestellt und konkrete Tipps zu hilfreichen Anamnese-Fragebögen gegeben. Zum anderen wird auf die lokalen und systemischen Behandlungsoptionen eingegangen sowie der Stellenwert der guten Kommunikation zwischen Arzt und Patient beschrieben.

Topische Behandlung als Therapie erster Wahl bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen

Ziel der Behandlung von neuropathischen Schmerzen ist es, eine Schmerzreduktion von zumindest 30 Prozent zu erreichen. Dazu gilt es, die Schlaf- und Lebensqualität sowie die Funktionalität der Patienten zu verbessern und die sozialen Aktivitäten sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten. All dies muss mit dem Patienten vorab besprochen und als individuelles Therapieziel definiert wer-

den. Nur dann können zu hohe Erwartungen an die Behandlung verhindert und eine langfristige Adhärenz gewährleistet werden.

In der medikamentösen Versorgung stehen zahlreiche Arzneimittel zur Verfügung. Sowohl topische als auch systemische Therapien kommen zum Einsatz, wobei auch Substanzen aus beiden Anwendungsbereichen kombiniert werden können. Neu ist, dass das kutane Pflaster mit dem Wirkstoff Capsaicin 179 mg (8 %) sowohl im Konsensus-Statement der österreichischen Experten als auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [1, 3] bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen nun auch für den primären Einsatz zu erwägen ist. Die österreichische Expertengruppe betont, dass dies aufgrund des geringen Risikos für systemische Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen vor allem bei älteren Patienten, multimorbiden Personen und Menschen unter Polymedikation oder mit eingeschränkter Organfunktion erfolgen sollte.

Literatur:

1. Chronische periphere neuropathische Schmerzen: Diagnose und Therapie in der Praxis. Schmerz Nachrichten 1d/2020.
2. van Hecke O et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain 2014; 155: 654–62.
3. Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2019, S. 91.

Weitere Information:

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



^{*)} in alphabetischer Reihenfolge: OÄ Dr. Gabriele Graggobner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff, Prim. o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Georg Kress, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc, Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Assoc.-Prof. PD Dr. Eva Katharina Masel, MSc, Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic, OÄ Dr. Sylvia Reichl, Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator-Katzenschlager, OÄ Dr. Waltraud Stromer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Raffi Topkian

LACHEN ODER WEINEN?

EINE FRAGE DER PERSPEKTIVE

QUTENZA® – Das Schmerzpflaster
bei peripheren neuropathischen
Schmerzen¹

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



Weitere Infos:
www.grunenthalhealth.at

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

Siponimod (Mayzent®) zugelassen bei SPMS mit Krankheitsaktivität

Mit Siponimod steht in Europa erstmals eine orale Therapie für die Behandlung der sekundär progredienten multiplen Sklerose mit Krankheitsaktivität, definiert durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, zur Verfügung. In der Phase-III-Studie EXPAND erwies sich Siponimod im Vergleich zu Placebo als überlegen, sowohl in Hinblick auf die Behinderungsprogression als auch auf die Schubrate [1–3].

Obwohl der individuelle Krankheitsverlauf bei MS-Patienten unterschiedlich ist, findet bei bis zu 50 % der Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) nach 15 Jahren ein Übergang in die sekundär progrediente MS (SPMS) statt [4]. Wenn die Neuroplastizitätsreserve aufgebraucht ist, tritt progrediente Behinderung ein [5]. Mögliche Symptome einer Progression sind Paraparese/Hemiparese, Ataxie, Fatigue, Muskelkrämpfe, Sehstörungen, Gefühlsstörungen, Konzentrationsstörungen, Sprechprobleme, Blasenfunktionsstörungen, sexuelle Dysfunktion und viele andere [6–8].

SPMS ist durch eine allmähliche Verschlechterung der neurologischen Funktionen im Laufe der Zeit gekennzeichnet, was zu einer sukzessiven Akkumulation von neurologischen Beeinträchtigungen führt [9]. Patienten mit SPMS haben eine höhere Krankheitslast als Patienten mit RRMS, sie erleben eine stärkere Störung der täglichen Aktivitäten und sind von geringeren Beschäftigungs- und höheren Hospitalisierungsraten betroffen. Während für die Behandlung der RRMS zahlreiche Medikamente zur Verfügung stehen, sind die Optionen bei SPMS sehr begrenzt. Bei vielen Patienten mit SPMS ist noch entzündliche Krankheitsaktivi-

tät vorhanden. Diese entzündliche Aktivität kann sich in Schüben äußern oder in der Bildgebung nachgewiesen werden [8].

Für diese Patienten steht nun mit dem Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptormodulator Siponimod erstmals eine orale Therapie zur Verfügung. Die Zulassung von Siponimod in der Indikation „sekundär progrediente Multiple Sklerose“ (SPMS) beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie EXPAND, in der Siponimod das Risiko für eine Krankheitsprogression signifikant reduzierte [1–3].

In der EXPAND-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod im Vergleich zu Placebo in einer breiten SPMS-Patientenpopulation mit einem EDSS-Score zwischen 3,0 und 6,5 bei Studieneinschluss untersucht. Eine Subgruppe von Patienten mit aktiver Erkrankung (n = 779), definiert durch mindestens einen Schub in den zwei Jahren vor Studienbeginn und/oder Krankheitsaktivität im MRT, zeigte eine signifikante Risikoreduktion einer nach drei und sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 31 bzw. 37 Prozent gegenüber Placebo (p = 0,0094 bzw. p = 0,004).

Die Behinderungsprogression 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. Darüber hinaus zeigte Siponimod einen signifikanten Vorteil hinsichtlich anderer relevanter Parameter für die MS-Krankheitsaktivität, einschließlich der jährlichen Schubrate, der Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen, Anzahl bzw. Vergrößerung der T2-Läsionen und des Hirnvolumenverlustes im MRT [2]. In der Gesamtpopulation der EXPAND-Studie zeigte sich eine relative Reduktion der jährlichen Schubrate um 55 Prozent (p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo, sowie eine höhere Zahl von Patienten, die frei von Gd-anreichernden Läsionen (89 % vs. 67 %) und von neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen (57 % vs. 37 %) waren [1].

Patienten, die für eine Siponimod Therapie in Frage kommen, haben gemäß den Ergebnissen der EXPAND-Studie eine Erkrankungsdauer von ca. 10–20 Jahren, ein Alter von ca. 40 Jahren und einen Behinderungsgrad ab EDSS 3 bis EDSS 6,5 sowie Schübe oder entzündliche Aktivität in der Bildgebung.

Literatur:

1. 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.
2. 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.
3. Aktuelle Mayzent® Fachinformation
4. Inojosa H et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* 2019; 10.1007/s00415-019-09489-5 [e-pub ahead of print].
5. Giovannoni G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9 (Suppl 1): S5–S48.
6. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1349–57.
7. Lublin FC et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
8. Scahill A et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 67–75.
9. Kompetenznetz Multiple Sklerose, Qualitätshandbuch MS/NMOSD, Ausgabe 2018.

Fachkurzinformation siehe Seite 82

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH
Neuroscience

A-1020 Wien, Stella-Klein-Loew-Weg 17
<https://www.novartis.at>

Fiktive MAYZENT® Patientenbeispiele



JULIA

Alter: **41**
Jahre seit MS Diagnose: 8
EDSS Wert: **3.5**
Schübe/MRT: 1 Schub in den letzten 2 Jahren, im letzten MRT wurde 1 neue Gd Läsion und eine Vergrößerung des T2 Läsionsvolumen festgestellt



MELANIE

Alter: **55**
Jahre seit MS Diagnose: 13
EDSS Wert: **5.5**
Schübe/MRT: Keine Schübe im letzten Jahr, Vergrößerung des T2 Läsionsvolumen festgestellt



56. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neurovaskuläre
Chirurgie**

8.–10.10.2020
Wiener Neustadt

Kasematten, Bahngasse 27

www.oegnc-jahrestagung.at

Aimovig® (Erenumab) – seit 1. April 2020 in der Grünen Box (IND*)!

Aimovig® ist seit 1. April 2020 unter Beachtung des nachfolgenden Regeltexts im Grünen Bereich des Erstattungskodex verfügbar:

Die Erstattung von Aimovig® ist an die Einhaltung folgender IND-Regel gebunden:

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 Erenumab ist nach drei Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und

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

nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Erenumab) 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 Erenumab 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.

Bei Aimovig® handelt es sich um den ersten zugelassenen **humanen monoklonalen Antikörper**, der an den **Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide**



(CGRP) bindet und speziell für die prophylaktische Behandlung der Migräne entwickelt wurde.¹

Gemäß Zulassung ist Aimovig® zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Aimovig® alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren. Aimovig® wird subkutan appliziert und kann nach angemessener Schulung von den Patienten selbst verabreicht werden.¹

¹ Aktuelle Aimovig®-Fachinformation

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: 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, Polysorbat 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, Merion 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

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.

Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 20 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze. *Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. *Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 20 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. 40 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen (optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3 und 12 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 20 mg/ml: 03/2019. 40 mg/ml: 10/2019.

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.

▼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.

Brintellix® 5 mg Filmtabletten. Brintellix® 10 mg Filmtabletten. Brintellix® 15 mg Filmtabletten. Brintellix® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26 **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottilavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Mooslackengasse 17, 1190 Wien. **Stand der Information:** Januar 2020



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

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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