

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E

Abilify Maintena® 960 mg

Alle **2** Monate bei Schizophrenie

GRÜNE
BOX

2-Monatsdepot Abilify Maintena® 960 mg

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



ALLE 2 MONATE



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

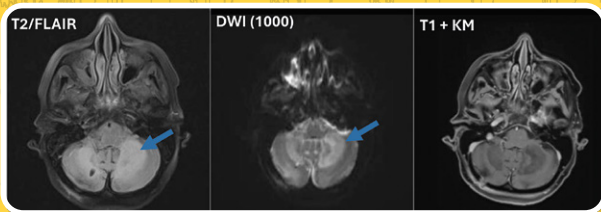
(a) Die Aussagekraft der offenen Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen, wie der Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen, die die Aussagen beeinflussen. Primäre Endpunkte betrafen den Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol 960mg alle 2 Monate und Aripiprazol 400mg einmal monatlich sowie den entsprechenden Vergleich der therapeutischen Plasmakonzentrationen. Sekundäre Endpunkte betrafen die Wirksamkeit. Das Studiendesign war nicht ausgelegt, um die statistische Signifikanz von Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den Wirksamkeitsmerkmalen zu zeigen. **1.** Harlin M et al., A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. CNS Drugs 2023; Apr;37(4):337-350. **2.** Citrome L et al., Safety and Efficacy of Aripiprazole 2-month Ready-to-Use 960 mg: Secondary Analysis of Outcomes in Adult Patients With Schizophrenia in a Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Pivotal Study. J Clin Psychiatry. 2023;84(5):23m14873.

ABILIFY MAINTENA 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 720 mg Aripiprazol pro 2,4 ml (300 mg/ml). Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 960 mg Aripiprazol pro 3,2 ml (300 mg/ml). **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Macrogol400, PovidonK17 (E1201), Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** Juni 2024.

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Radiologische Charakteristika der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen – eine Gegenüberstellung im Rahmen zweier Fallberichte

C. Angelmayer, C. Gradl, S. Oberndorfer

PSYCHIATRIE

Phyto-Psychopharmakotherapie: effektive und evidenzbasierte Behandlung von Angst-erkrankungen, Depression und assoziierten Beschwerden

V. Neibert, P. Kloimstein, S. Kasper, L. Bartova

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Pharma-News

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

LGS, DS und TSC

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



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



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



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

LGS, DS und
TSC in der
gelben Box

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

1. Fachinformation Epidyolex®, aktueller Stand. **2.** Berg AT, et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Research*. 2024;200:107280. **3.** Wilson SML, et al. Caregiver-Reported Nonseizure Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol (CBD) in Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Results From the BECOME-TSC Survey. 2024. Abstract 1433. <https://www.aesnet.org/abstractslisting/caregiver-reported-nonseizure-outcomes-with-real-world-use-of-cannabidiol-cbd-in-tuberous-sclerosis-complex-tsc-results-from-the-become-tsc-survey>. **4.** Scheffer IE, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505-2517. **5.** Patel AD, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228-2239. **6.** Thiele EA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): 3-Year Results from GWPCARE6 Open-Label Extension (OLE) (P14-1.004). *Neurology*. 2023;100(17_supplement_2):2500.

Bezeichnung des Arzneimittels: Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

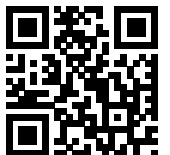
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol).

Anwendungsgebiete: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, **ATC-Code:** N03AX24.

Inhaber der Zulassung: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Darreichungsform: Eine 100-ml-Flasche; jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Die Flasche ist in einem Karton mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml- Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptern verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo-int@jazzpharma.com
AT-EPX-2300018 V3.0



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

Neurologie

- 32 Radiologische Charakteristika der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen – eine Gegenüberstellung im Rahmen zweier Fallberichte**
C. Angelmayr, C. Gradl, S. Oberndorfer

Psychiatrie

- 39 Phyto-Psychopharmakotherapie: effektive und evidenzbasierte Behandlung von Angsterkrankungen, Depression und assoziierten Beschwerden**
V. Neibert, P. Kloimstein, S. Kasper, L. Bartova

Rubriken

48 News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

- 52 ÖGN 2025: „Wenn kindliche Epilepsien erwachsen werden“ – die Transition bei komplexen Epilepsiesyndromen frühzeitig planen**
54 Ocrelizumab ermöglicht umfassende Krankheitskontrolle bei MS
E. Eckelhart

59 Pharma-News

38 Impressum

Titelbild: Patientin A: cMRT vom November 2023 (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundverschlechterung mit deutlicher Größenzunahme der Läsion links cerebellär mit peripherer Diffusionsrestriktion (blaue Pfeile), weiterhin keine Kontrastmittelaufnahme. Aus C. Angelmayr, C. Gradl, S. Oberndorfer, Radiologische Charakteristika der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen – eine Gegenüberstellung im Rahmen zweier Fallberichte, Abb. 3, S. 34.

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

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

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

Radiologische Charakteristika der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen – eine Gegenüberstellung im Rahmen zweier Fallberichte

C. Angelmayr, C. Gradl, S. Oberndorfer

Kurzfassung: *Einleitung:* Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene opportunistische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei immunkompromittierten Patienten auftreten kann. Besonders bei onkologischen Erkrankungen, aber auch bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose (MS) unter laufender krankheitsmodifizierender Therapie wie beispielsweise Natalizumab, besteht das Risiko einer PML. Die Diagnose der PML basiert auf klinischen Charakteristika, dem Vorhandensein der JC-Virus-DNA im Liquor, welcher mittels JCV-PCR festgestellt wird, typischen radiologischen Charakteristika und – wenn indiziert – der Biopsie des infizierten Gewebes. Bildgebend zeigt die Natalizumab-assoziierte PML häufig ein atypisches radiologisches Muster im Vergleich zur PML bei anderen Formen der Immunsuppression. Wir präsentieren die klinischen und radiologischen Charakteristika von zwei Patienten mit einer gesicherten PML.

Fallberichte: Die erste Patientin entwickelte infolge eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms eine PML, welche bildgebend die klassischen MRT-Charakteristika (Hypointensität in T1-Sequenzen, Hyperintensität in FLAIR-Sequenzen, randständige Diffusionsrestriktion, keine Kontrastmittelaufnahme, kein raumfordernder Effekt) zeigte. Der zweite Patient entwickelte eine Natalizumab-assoziierte PML, die in der zerebralen Bildgebung bei Diagnosestellung atypische MRT-Merkmale mit für eine Inflammation charakteristischen Zeichen zeigte (größere Läsion mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme und mul-

tiplen kleine periläsionelle Kontrastmittelaufnehmende Läsionen – „milky way sign“).

Diskussion: In der bereits bestehenden Literatur wird eine MRT-Kontrastmittelaufnahme bei Natalizumab-assoziiierter PML in ca. 43 % der Patienten beschrieben. Diese ist vermutlich auf die einzigartige Wirkungsweise von Natalizumab, die nicht zu einer kompletten Immunsuppression führt, zurückzuführen. Dadurch kann eine „inflammatorische“ PML auftreten. Diese Besonderheiten im zerebralen MRT sollten bei der Diagnostik berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: progressive multifokale Leukenzephalopathie, Natalizumab, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, MRT

Abstract: Radiological characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients treated with natalizumab versus patients with oncological diseases – a comparison of 2 case reports. *Introduction:* Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare, opportunistic illness of the central nervous system that can occur in patients with immunosuppression. Especially patients with oncological disorders but also patients with multiple sclerosis under disease modifying treatments (DMT), such as natalizumab, have a risk for developing PML. The diagnosis of PML is based on typical clinical features, the presence of JC-virus-DNA in the cerebrospinal fluid, tested with JCV-PCR, typical imaging features and, if appropriate, a biopsy of the infected brain

tissue. MRI imaging of patients with natalizumab-associated PML often shows an atypical radiological pattern compared to PML in patients with other forms of immunosuppression. We present clinical and imaging features of natalizumab-associated PML, compared to PML in an immunocompromised patient with lymphoma.

Case reports: The first female patient developed PML after suffering from diffuse large B-cell-lymphoma. PML lesions in the brain show the typical MRI characteristics (T1-hypointensity, FLAIR-hyperintensity, peripheral restriction of diffusion, no contrast enhancement, no mass effect). The second male patient developed natalizumab-associated PML showing atypical MRI features with signs of inflammation (inhomogeneous contrast enhancement with multiple small perilesional contrast enhancing lesions – “milky way sign”).

Diskussion: Preexisting studies report MRI contrast enhancement in approximately 43% of the cases with natalizumab-associated PML. This is probably due to the unique effect of natalizumab that does not lead to a complete immunosuppression and therefore may lead to inflammatory PML. These special features in the brain MRI should be taken into account when considering natalizumab-associated PML. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (2): 32–8.**

Keywords: progressive multifocal leukoencephalopathy, natalizumab, diffuse large B-cell-lymphoma, MRI

■ Einleitung

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems, die durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JC-Virus) bedingt ist [1]. Die Durchseuchungsrate mit dem JC-Virus liegt in der erwachsenen Bevölkerung bei ca. 60 %, bei immunkompetenten Personen verbleibt das Virus in latenter Form vorwiegend in lymphoidem Gewebe und in Epithelzellen der Niere [2–4]. Bei einer vorliegenden Immunsuppression, zum Beispiel bei einer Therapie mit Natalizumab

oder auch im Rahmen von onkologischen Erkrankungen, kann das JC-Virus reaktiviert werden und eine PML auftreten [1, 5].

Seit 1958 ist bekannt, dass die PML eine seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation von hämatologischen Grunderkrankungen, insbesondere bei Leukämien oder Lymphomen sein kann. Klassischerweise präsentiert sich die PML mit subakut einsetzenden, progredienten, neurologischen Symptomen, wie beispielsweise kognitive Defizite, Paresen, Sehstörungen und Ataxien [1, 5, 6]. In der zerebralen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich die Läsionen der klassischen PML als konfluierende, asymmetrische Läsionen der weißen Substanz, typischerweise die subkortikalen U-Fasern betreffend. Häufig treten die Läsionen parieto-okzipital auf, aber auch in Corpus callosum, Cerebellum, Hirnstamm, mittlerem Kleinhirnstiel und Pyramidenbahn können

Eingelangt am: 03.03.2025, angenommen am: 12.03.2025

Aus der Klinischen Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld

Korrespondenzadresse: Dr. Carmen Angelmayr, Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld, A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1, E-Mail: carmen.angelmayr@stpoelten.lknoe.at



Abbildung 1: Patientin A: cMRT vom **August 2023** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): subkortikale FLAIR-hyperintense und T1-hypointense Läsion rechts zerebellär (blaue Pfeile), mit randständig betonter Diffusionsrestriktion (grüner Pfeil), keine Kontrastmittelaufnahme

PML-Läsionen auftreten. Diese sind üblicherweise hyperintens in FLAIR-Sequenzen, hypointens in T1-Sequenzen und zeigen in den Diffusions-gewichteten Sequenzen häufig einen hyperintens Rand in der Peripherie der Läsion. Bei der klassischen PML zeigt sich normalerweise keine Kontrastmittelaufnahme und auch kein raumfordernder Effekt [1, 5, 7].

Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Alpha4-Integrin, war ein wichtiger Meilenstein in der Weiterentwicklung der Therapie der Multiplen Sklerose (MS). Über die Blockade der Alpha-Untereinheit des Alpha4-Integrins verhindert es die Extravasation und Einwanderung von Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem und reduziert somit die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem [7]. Es führt damit zu einer signifikanten Verbesserung der Schubrate bei Patienten mit Multipler Sklerose. Kurz nach der Markteinführung musste Natalizumab 2005 allerdings vorübergehend aufgrund der ersten Fälle einer Natalizumab-assoziierten PML wieder vom Markt genommen werden [8]. Nach der Wiedereinführung wurden deswegen strenge Therapieempfehlungen ausgesprochen, um das Risiko einer PML unter Therapie mit Natalizumab zu minimieren [9].

Ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Natalizumab-assoziierten PML zu erkranken, haben Patienten mit einem hohen JC-Virus-Titer, einer Therapiedauer mit Natalizumab von > 24 Monaten und einer vorherigen bestehenden Immunsuppression. Es wird somit empfohlen, bei seronegativen Patienten alle 6 Monate den JC-Virus-Antikörper-Status zu kontrollieren. Bei seropositiven Patienten wird empfohlen, bei einem Antikörper-Index > 0,9 die Therapie mit Natalizumab nach 24 Monaten zu beenden und während der Therapie MRT-Kontrollen in kurzfristigen Abständen (etwa alle 6 Monate) durchzuführen [6, 8, 9].

Mithilfe von regelmäßigen MRT-Kontrollen soll eine etwaige neu aufgetretene PML frühzeitig diagnostiziert werden können, da eine rasche Therapie im optimalerweise noch asymptomatischen Stadium mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht [6]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Natalizumab ist eine Krankheitsaktivität unter dieser Therapie selten, daher sollte beim Auftreten neuer Läsionen in jedem Fall immer auch an eine PML gedacht werden [10, 11]. Aufgrund

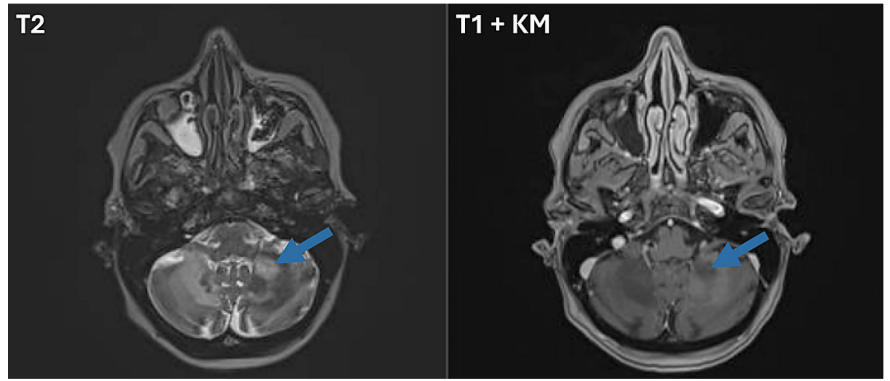
der Koexistenz von MS-Läsionen und dem bunten Bild von PML-Läsionen ist eine PML bei Patienten mit MS häufig nicht einfach zu diagnostizieren [12].

Die wichtigste **Therapie** einer PML ist die Wiederherstellung des Immunsystems. Im Falle der Natalizumab-assoziierten PML ist es daher notwendig, die Therapie mit Natalizumab zu beenden [5]. Eine potentiell lebensbedrohliche Folgeerscheinung dieser Therapie ist das sogenannte Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), bei dem es durch das Aufflammen der Immunantwort zu einer sekundären Verschlechterung mit Größenzunahme der PML-Läsionen kommen kann [13].

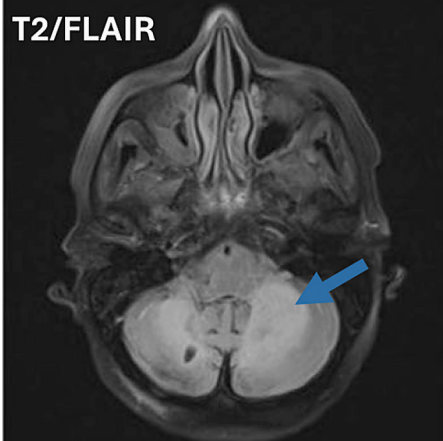
Im direkten Vergleich der Natalizumab-assoziierten PML und der klassischen PML bei hämatologischen Grunderkrankungen wurden in mehreren Studien **verschiedene Merkmale** festgestellt. Einerseits zeichnet sich die Natalizumab-assoziierte PML durch eine niedrigere Mortalität von ca. 22 % aus, während diese bei der klassischen PML bei hämatologischen Grunderkrankungen bei über 50 % liegt [10, 14, 15]. Außerdem wurden bei der Natalizumab-assoziierten PML im zerebralen MRT deutlich häufiger punktförmige, häufig perivaskulär verteilte Läsionen („milky way sign“) mit einer in ca. 43–90 % auftretenden, kleinfleckigen Kontrastmittelaufnahme bereits bei Erstdiagnose beschrieben [7, 10, 16].

Aufgrund des heterogenen Symptomkomplexes mit multiplen fokal neurologischen Defiziten, die sowohl bei der Natalizumab-assoziierten PML als auch der PML bei anderen Formen der Immunsuppression möglich sind, zeigt sich aus derzeitiger Sicht kein klarer Unterschied der klinischen Charakteristika dieser PML-Varianten [17, 18]. Die Studie von J. Berger liefert Hinweise dafür, dass es bei der Natalizumab-assoziierten PML häufiger zu kognitiven Defiziten und seltener zu visuellen Defiziten als bei anderen Formen der PML kommt, direkte Vergleichsstudien sind derzeit nicht vorliegend [17]. Die existierenden Daten lassen allerdings darauf schließen, dass aufgrund der häufigeren Schädel-MRT-Kontrollen bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie häufiger eine Diagnosestellung im asymptomatischen Stadium der Natalizumab-assoziierten PML möglich ist, während dies bei anderen Formen der PML nicht bekannt ist. Dies könnte auch ein Grund für die niedrigere Mortalität der Natalizumab-assoziierten PML sein [5].

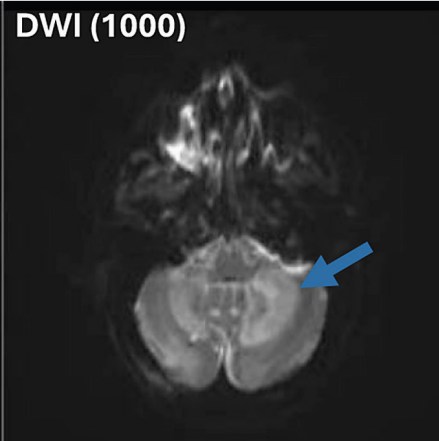
Abbildung 2: Patientin A: cMRT vom **September 2023** (T2-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): neue T2-hyperintense und T1-hypointense Läsion links cerebellär (blaue Pfeile) ohne Kontrastmittelaufnahme; DWI-Sequenzen wurden nicht durchgeführt



T2/FLAIR



DWI (1000)



T1 + KM

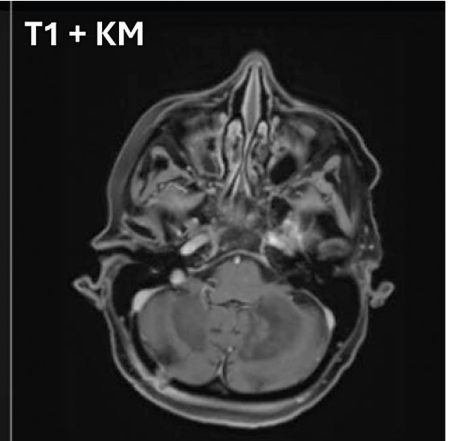


Abbildung 3: Patientin A: cMRT vom **November 2023** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundverschlechterung mit deutlicher Größenzunahme der Läsion links cerebellär mit peripherer Diffusionsrestriktion (blaue Pfeile), weiterhin keine Kontrastmittelaufnahme

Im folgenden Artikel berichten wir von zwei Patienten mit einer PML, einerseits von einer Patientin mit einer bekannten hämatologischen Grunderkrankung und einer schließlich aufgetretenen PML mit klassischen MRT-Veränderungen, sowie andererseits von einem Patienten, der nach jahrelanger Natalizumab-Therapie bei schubförmiger MS eine neue asymptomatische, atypische zerebrale Läsion entwickelte, welche im Verlauf als PML-Läsion identifiziert wurde.

■ Fallbericht Patientin A

Eine 57-jährige Frau wurde im Jahr 2017 erstmalig aufgrund einer hilären Raumforderung an der Abteilung für Onkologie vorstellig und in der umfassenden Abklärung wurde ein follikuläres Lymphom diagnostiziert. Unter rezidivierenden Chemotherapien (Bendamustin und Rituximab, dann R-CHOP) und Radiotherapie kam es zu einer Regredienz der Läsionen. 2021 kam es allerdings zu einem Progress, es wurde im weiteren Verlauf die Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms gestellt und eine neuerliche Chemotherapie (Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin), sowie im weiteren Verlauf auch eine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt.

Im August 2023 wurde die Patientin schließlich im Heimatspital aufgrund einer zunehmenden Wortfindungsstörung, Dysarthrie sowie einer Hemiataxie rechts vorstellig. In der durchgeführten zerebralen MRT-Untersuchung zeigte sich

eine 3,1 cm große Läsion im Bereich der rechten Kleinhirnhemisphäre mit peripherer Diffusionsrestriktion (Abb. 1). Bei unauffälligem Liquorbefund inklusive unauffälliger FACS-Analyse sowie einer Größenprogredienz der Läsion in der MRT-Kontrolle wurde im September 2023 eine Biopsie der Läsion durchgeführt. Im Rahmen dieser Biopsie wurde schließlich die PML bestätigt. Es erfolgte ein individueller Heilversuch mit Pembrolizumab, allerdings kam es zu einer sukzessiven Verschlechterung des klinischen Zustands der Patientin und einem weiteren Progress im MRT mit nun einer neu aufgetretenen Läsion links cerebellär mit peripherer Diffusionsrestriktion (Abb. 2 und 3).

Die Therapie wurde somit nach zwei Zyklen Pembrolizumab beendet und ein palliatives Procedere beschlossen. Die Patienten verstarb schließlich im November 2023 an ihrer Grunderkrankung.

■ Fallbericht Patient B

Bei einem 52-jährigen Mann wurde 2003 erstmalig eine schubförmige Multiple Sklerose diagnostiziert und im Verlauf eine Therapie mit Beta-Interferon etabliert. Bei rezidivierenden Schüben wurde die Therapie 2007 auf Natalizumab umgestellt und seither gut vertragen. Unter dieser Therapie kam es zu keinem neuerlichen Schub. Aufgrund des bekannten PML-Risikos unter Natalizumab-Therapie wurden regelmäßige Kontrollen mittels neurologischer Untersuchung, Schädel-MRT

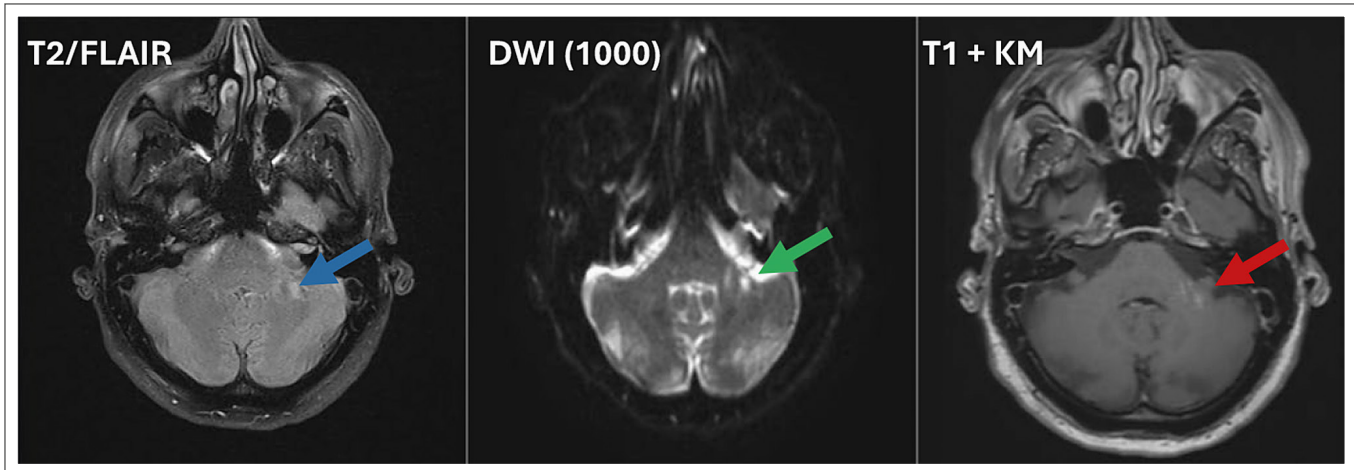


Abbildung 4: Patient B: cMRT von **Mai 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): neu aufgetretene Kleinhirnläsion links (blauer Pfeil) mit Diffusionsrestriktion (grüner Pfeil), fleckig inhomogene KM-Speicherung der Läsion („milky way sign“, roter Pfeil)

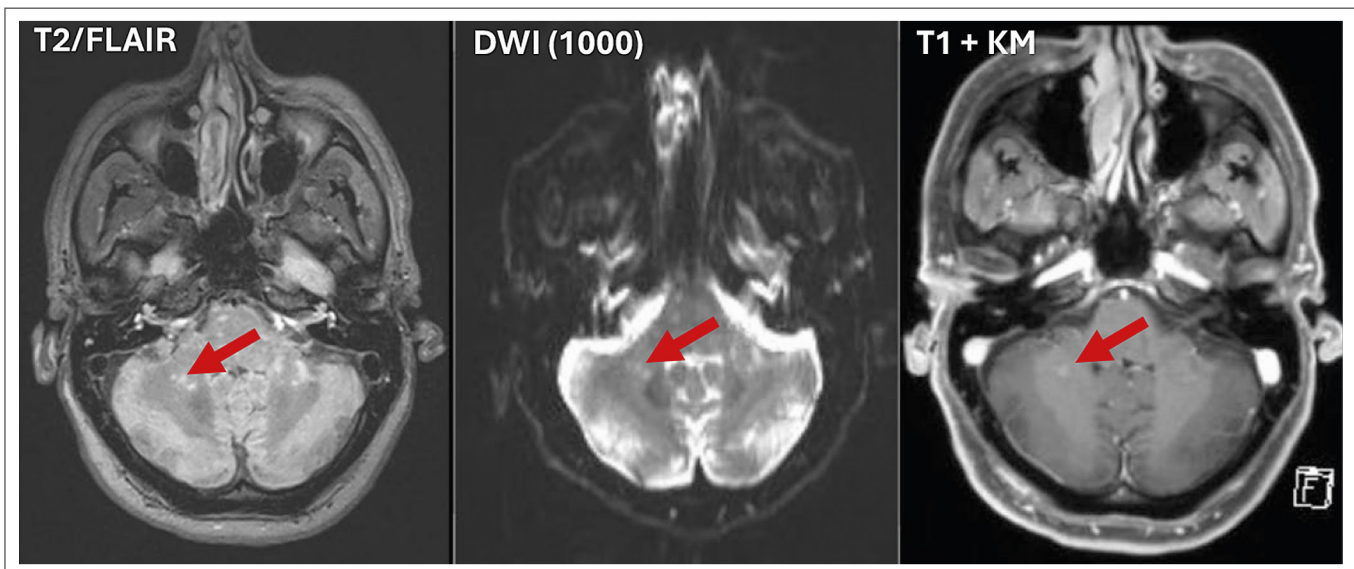


Abbildung 5: Patient B: cMRT von **September 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundprogredienz mit einer neuen fleckigen KM-aufnehmenden Kleinhirnläsion rechts (rote Pfeile)

und JC-Virus-Antikörper-Titer-Bestimmungen durchgeführt. Trotz des hochpositiven JCV-Antikörper-Titers (2,9 bis 4,4) und wiederholter Aufklärung über das PML-Risiko wurde die Therapie mit Natalizumab auf dringenden Patientenwunsch fortgeführt. Das Therapieintervall wurde aufgrund des guten Ansprechens und des PML-Risikos auf 7 Wochen erweitert.

Während einer neuerlichen Routine-Kontrolle im Mai 2022 wurden schließlich im Schädel-MRT neue, nicht MS-typische Läsionen links cerebellär mit kleinfleckiger Kontrastmittel-Aufnahme festgestellt (Abb. 4). Klinisch präsentierte sich der Patient asymptomatisch. Aufgrund der langjährigen Natalizumab-Therapie trotz hochpositivem JC-Virus-Antikörper-Titer wurde der Verdacht auf eine inflammatorische PML gestellt. In der weiteren Abklärung zeigte sich ein positiver Befund der JC-Virus-PCR im Liquor, die Diagnose konnte somit bestätigt werden. Die Therapie mit Natalizumab wurde beendet und ein Therapieversuch mit Mirtazapin gestartet. In den MRT-Verlaufskontrollen zeigte sich eine zunehmende Befundprogredienz mit einer neuen Kontrastmittel-aufnehmenden Läsion cerebellär rechts, sowie supratentoriell (Abb. 5).

Die Kontrastmittelaufnahme zeigte sich punktförmig in allen Läsionen.

Im November 2022 wurde der Patient mit einer neu aufgetretenen neurologischen Symptomatik im Sinne einer linksbetonten cerebellären Ataxie, Doppelbildern und eines Blickrichtungsnystagmus vorstellig. In der neuerlichen MRT-Kontrolle, welche ca. 12 Wochen nach Therapieende von Natalizumab durchgeführt wurde, zeigte sich eine deutliche Größenprogredienz der Läsionen mit Zunahme der kleinfleckigen Kontrastmittelaufnahme (Abb. 6). Es wurde somit bei nun negativer JC-Virus-PCR im Liquor die Diagnose eines PML-IRIS (Immunrekonstitutionssyndrom) gestellt und eine Hochdosis-Kortisontherapie etabliert. Unter dieser Therapie kam es zu einer Besserung des klinischen Zustands des Patienten und auch einer Befundbesserung in der MRT-Kontrolle (Abb. 7).

Nach Abklingen der Akutphase erfolgte initial eine Therapieumstellung auf Glatirameracetat, bei im Verlauf neuer Schubsymptomatik wurde eine neuerliche Therapieumstellung auf Ofatumumab durchgeführt.

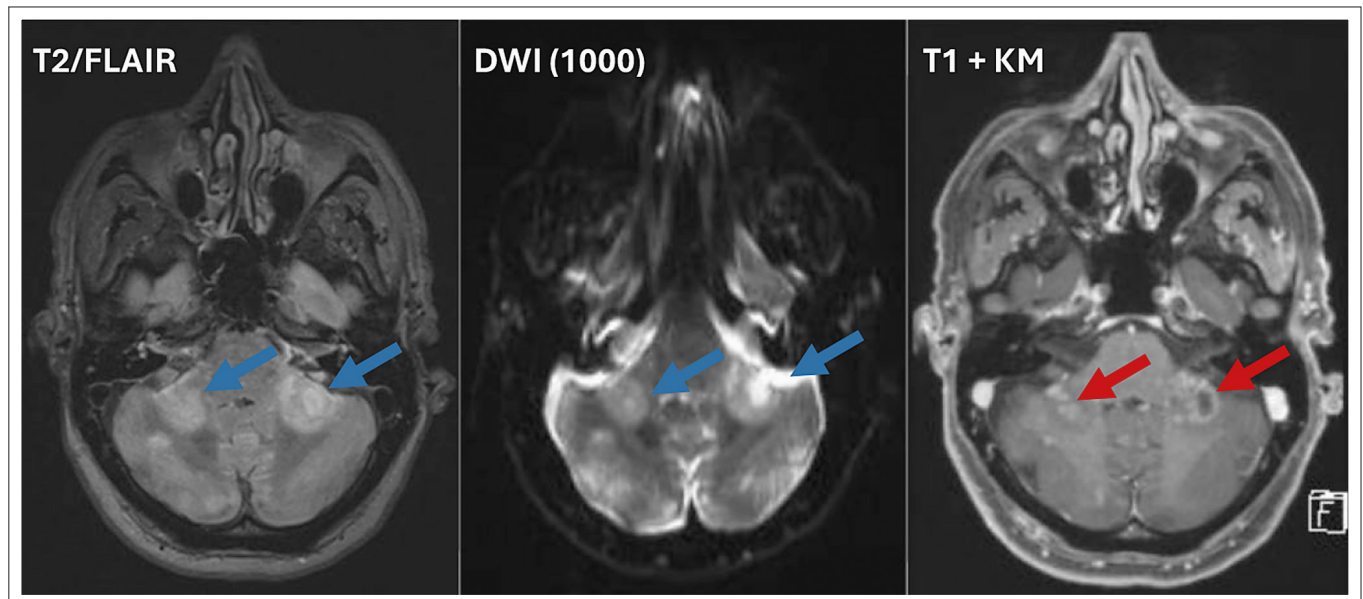


Abbildung 6: Patient B: cMRT von **November 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): größtenprogrediente Läsionen mit Volumeffekt und Diffusionsrestriktion, teils zentral zystisch konfiguriert (blaue Pfeile); sowie mit multiplen kleinodulären KM-aufnehmenden Herden (rote Pfeile)

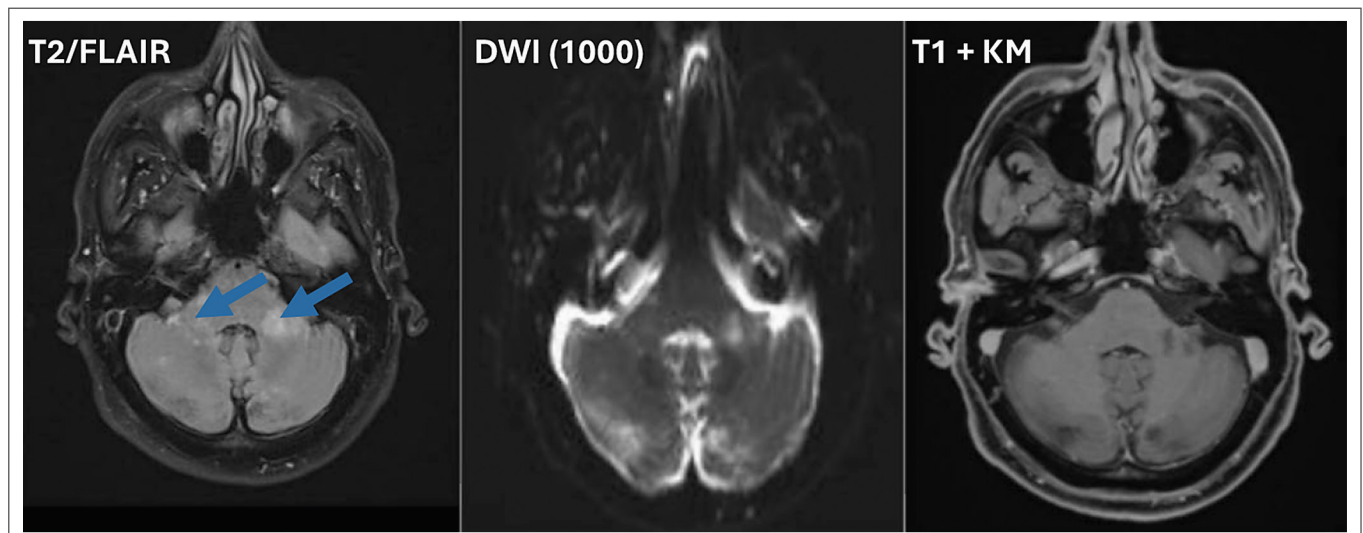


Abbildung 7: Patient B: cMRT von **Dezember 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundbesserung mit Rückgang der Schwellung (blaue Pfeile), keine KM-Aufnahme mehr

■ Diskussion

Grundsätzlich kann die Diagnose einer PML durch eine histopathologische Aufarbeitung gesichert werden, wie dies auch bei unserer Patientin A erfolgte. Allerdings ist die Durchführung einer Biopsie mit einem hohen organisatorischen Aufwand und mit vermehrten Risiken für den Patienten verbunden, weshalb diese nicht immer praktikabel ist [19]. Daher ist es in der Praxis sinnvoll, die Diagnose einer PML auf klinische, radiologische und laborchemische Marker zu stützen. Während es bei der klassischen PML multiple Studien gibt, die die radiologischen Charakteristika dieser Erkrankung definieren, herrscht eine gewisse Unsicherheit bezüglich der radiologischen Diagnose der Natalizumab-assoziierten PML. In der existierenden Literatur wird darauf hingewiesen, dass diese Erkrankung häufiger mit einer inflammatorischen Komponente bereits bei Diagnosestellung einhergeht [7, 11, 12, 16, 20–22].

Am Beispiel unserer Patientin A wird erkenntlich, dass die klassische PML, welche in diesem Fall durch ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom mit damit einhergehender Immunsuppression bedingt ist, in der zerebralen Bildgebung typische MRT-Veränderungen mit wenigen für eine Inflammation charakteristischen Zeichen zeigt. Bei unserer Patientin zeigte sich primär eine subkortikale Läsion rechts cerebellär, die hyperintens in den FLAIR-Sequenzen und hypointens in den T1-Sequenzen zur Darstellung kommt. Diese Läsion zeigt keine Kontrastmittel-Aufnahme und keine Ödembildung, allerdings zeigt sich eine randständige Diffusionsrestriktion. Diese Befunde sind im Einklang mit der vorliegenden Datenlage zu den MRT-Charakteristika der klassischen PML [1, 5, 7].

Im Gegensatz dazu wurden bei Patient B in der zerebralen Bildgebung subkortikale kleinfleckige Läsionen im linken Kleinhirnstiel festgestellt, die ebenfalls hyperintens in den FLAIR-Sequenzen sind, allerdings eine inhomogene, kleinfleckige

Kontrastmittelaufnahme zeigen. Im Übrigen kommen kleine zusätzliche periläsionelle Läsionen mit punktförmiger Kontrastmittelaufnahme, ähnlich dem in der Literatur erwähnten „milky way sign“, zur Darstellung. Zusätzlich zeigen sich im Verlauf nach Absetzen von Natalizumab zunehmend für eine Inflammation charakteristische Zeichen, insbesondere eine deutliche Größenzunahme mit raumforderndem Effekt, ödematöser Schwellung und zunehmender Kontrastmittelaufnahme.

In der vorliegenden Literatur wird eine bereits bei Diagnosestellung bestehende Kontrastmittelaufnahme bei ca. 43 % der Patienten – in einigen Studien sogar bis zu 90 % der Patienten – mit einer Natalizumab-assoziierten PML beschrieben [7, 10, 16, 22]. Dies wird primär auf die besonderen Eigenschaften von Natalizumab zurückgeführt. Dieses Medikament wirkt durch seine Funktion, die Migration der Leukozyten in das zentrale Nervensystem zu hemmen, vor allem im zentralen Nervensystem immunmodulierend, aber nicht generell immunsuppressiv. Diese Eigenschaft führt dazu, dass sich Natalizumab als effektive Therapie in der MS etabliert hat [11]. Gleichzeitig wird durch die nicht vollständige Immunsuppression bereits zu Beginn der PML eine Aktivierung des Immunsystems und eine damit einhergehende Bekämpfung der Erkrankung vermutet [7, 10]. Das könnte die häufig bereits in der Frühphase der Erkrankung bestehende Kontrastmittelaufnahme und das „milky way sign“ erklären. Aufgrund dessen wurde die Erkrankung in diesem Stadium als „inflammatorische PML“ betitelt [23].

Die aufgetretene radiologische Verschlechterung mit Größenzunahme der Läsionen und Zunahme der Kontrastmittelaufnahme bei unserem Patienten B korrelierte mit einer klinischen Verschlechterung ca. 12 Wochen nach Therapieende. Die existierenden Studiendaten bestätigen, dass die Immunrekonstitution nach Absetzen von Natalizumab nach durchschnittlich zwei bis drei Monaten erreicht wird und in Zusammenhang damit eine verstärkte Immunantwort ausgelöst wird, die zu einer weiteren Inflammation des infizierten Gewebes führt [13].

Wie bereits in zuvor publizierten Fallberichten und Studien gezeigt wurde, besteht auch in unseren Patientenfällen ein relevanter Unterschied der Aspekte der PML-Läsionen bei laufender Natalizumab-Therapie und bei einer hämatologischen Grunderkrankung in den durchgeführten MRT-Untersuchungen. Dies ist vermutlich durch die Tatsache bedingt, dass es im Rahmen des fortgeschrittenen diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms zu einer deutlich ausgeprägteren Immunsuppression mit nur geringer Immunantwort auf die Reaktivierung des JC-Virus kommt, während das Immunsystem bei Natalizumab großteils intakt ist und es vor allem zu einer Inhibition der Einwanderung der Immunzellen in das zentrale Nervensystem führt [1, 7]. Auch das Auftreten des IRIS spricht dafür, dass eine vollständige Immunrekonstitution nach Absetzen von Natalizumab möglich ist [13]. Bei unserer Patientin A zeigte sich klinisch eine langsam progrediente Verschlechterung der PML ohne Auftreten eines IRIS, da die Immunsuppression anhaltend und nicht reversibel war.

Klinisch zeigt sich in unseren Fallbeispielen, dass die Natalizumab-assoziierte PML über mehrere Monate trotz bereits sichtbarer Läsionen im Schädel-MRT asymptomatisch blieb und der Patient erst bei Auftreten des IRIS Symptome entwickelte.

Bei der Patientin mit dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom zeigten sich bereits vor der initialen Bildgebung zunehmende ausgeprägte neurologische Defizite. Dieser Unterschied steht im Einklang mit der vorhandenen Literatur, in der eine Diagnosestellung bereits vor dem Auftreten erster neurologischer Symptome bei der Natalizumab-assoziierten Therapie häufiger vorkommt [18, 24, 25].

Auch prognostisch spielt dies eine relevante Rolle: Da die PML zu einer schwerwiegenden Infektion des zentralen Nervensystems führt und bis dato keine spezifische antivirale Therapie existiert, bleibt die PML eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung [1, 3]. Aufgrund der Tatsache, dass das Immunsystem bei Patienten, die unter einer laufenden Natalizumab-Therapie stehen, nicht irreversibel kompromittiert ist, ist die Prognose der PML im Vergleich zur anhaltenden Immunsuppression beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom besser [10]. Dies spiegelt sich auch in unseren Fallbeispielen wider. Dennoch ist es maßgeblich für ein gutes Outcome, dass auch die Natalizumab-assoziierte PML frühzeitig und bestenfalls – so wie auch bei unserem Patienten B – noch im asymptomatischen Stadium diagnostiziert wird. Aufgrund dessen sollten bei Patienten, die unter einer Therapie mit Natalizumab stehen und einen seropositiven JC-Virus-Antikörper-Status haben, regelmäßige MRT-Kontrollen zumindest alle sechs Monate erfolgen [9]. Auch die frühzeitige Diagnose eines anschließend auftretenden IRIS ist essenziell, um eine rasche Therapie mit Glukokortikoiden zu etablieren [16]. Um dies zu ermöglichen, sollten insbesondere nach der Diagnose der PML und Absetzen von Natalizumab MRT-Kontrollen in kurzen Abständen durchgeführt werden.

Relevanz für die Praxis

Die PML bleibt eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die bei jeder Form der Immunsuppression auftreten kann. Insbesondere bei laufender Natalizumab-Therapie ist das Risiko relevant erhöht, weshalb ein regelmäßiges Screening erfolgen sollte. Dies sollte insbesondere in Form von regelmäßigen MRT-Kontrollen, beispielsweise in einem Abstand von höchstens sechs Monaten, erfolgen. Dies kann dazu beitragen, die Natalizumab-assoziierte PML in einem noch asymptomatischen Stadium zu diagnostizieren, wodurch die Prognose deutlich verbessert werden kann.

Wichtig ist dabei, an die häufig atypischen MRT-Veränderungen der PML-Läsionen bei Natalizumab-Therapie im Vergleich zur klassischen PML zu denken, damit diese Erkrankung frühzeitig diagnostiziert werden kann. Dazu zählt insbesondere die häufig bereits initial bestehende, inhomogene, kleinfleckige Kontrastmittelaufnahme von konfluierenden subkortikalen Läsionen mit begleitendem „milky way sign“.

Dr. Carmen Angelmayr



Promotion an der Medizinischen Universität Wien im Juli 2020. Basisausbildung und Beginn der Turnusausbildung im UK St. Pölten von November 2020 bis Oktober 2021. Seit November 2021 Assistenzärztin an der Abteilung für Neurologie im UK St. Pölten.

■ Interessenkonflikt

In Zusammenhang mit dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte.

Literatur:

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–37.
2. Weber T, Trebst C, Frye S, Cinque P, Vago L, Sindic CJM, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1997; 176: 250–4.
3. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *De-gener Neurol Neuromuscul Dis* 2019; 9: 109–21.
4. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014; 21: 299–304.
5. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 37–51.
6. Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a systematic review. *Cureus* 2021; 13: e14764.
7. Alleg M, Solis M, Baloglu S, Cotton F, Kerschen P, Bourre B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML. *Eur Radiol* 2021; 31: 2944–55.
8. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71: 604–17.
9. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10: 745–58.
10. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of natalizumab complications in multiple sclerosis: PML and other associated entities. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 809252.
11. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sanchez E, Snaebjornsson P, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–40.
12. Wijburg MT, Witte BI, Vennegoor A, Roosendaal SD, Sanchez E, Liu Y, et al. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1138–45.
13. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–7.
14. Engsig FN, Hansen ABE, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199: 77–83.
15. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e618.
16. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438–46.
17. Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (Suppl 2): S8–12.
18. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, Fink GR, Silling S, Skripuletz T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: pathogenesis, diagnostic tools, and potential biomarkers of response to therapy. *Neurology* 2023; 101: 700–13.
19. De Mercanti SF, Gned D, Matta M, Iudicello M, Franchin E, Clerico M. Atypical multiple sclerosis lesions or progressive multifocal leukoencephalopathy lesions: that is the question. *J Invest Med High Impact Case Rep* 2020; 8: 2324709620939802.
20. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779–87.
21. Wattjes MP, Verhoeff L, Zentjens W, Killestein J, van Munster ET, Barkhof F, et al. Punctate lesion pattern suggestive of perivascular inflammation in acute natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: productive JC virus infection or preclinical PML-IRIS manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1176–7.
22. Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, Witte BI, Vos M de, Richert ND, et al. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 879–84.
23. Wattjes MP, Wijburg MT, van Eijk J, Frequin S, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, et al. Inflammatory natalizumab-associated PML: baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-IRIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 535–41.
24. Wattjes MP, Vennegoor A, Mostert J, van Oosten BW, Barkhof F, Killestein J. Diagnosis of asymptomatic natalizumab-associated PML: are we between a rock and a hard place? *J Neurol* 2014; 261: 1139–43.
25. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793–8.

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche, männliche und diverse Personen gemeint.

Phyto-Psychopharmakotherapie: effektive und evidenzbasierte Behandlung von Angsterkrankungen, Depression und assoziierten Beschwerden

V. Neibert¹, P. Kloimstein^{1,2}, S. Kasper^{1,3}, L. Bartova¹

Kurzfassung: Um schnelle Anpassungen in Gefahrensituationen zu ermöglichen, ist die physiologische Angstreaktion essenziell und evolutionär entscheidend. Tritt die Angst hingegen ohne reale Bedrohung auf und beeinträchtigt das Leben der Betroffenen, wird sie als pathologisch betrachtet. Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und treten oft gemeinsam mit Depressionen auf. Die Entstehung von Angsterkrankungen und der Depression ist als multifaktoriell anzusehen, wobei das Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren von entscheidender Bedeutung ist. Seit der COVID-19-Pandemie konnte eine Steigerung der Prävalenzraten dieser Erkrankungen beobachtet werden. Um die korrekte Diagnose stellen zu können und somit den Patienten die optimale Behandlung anbieten zu können, ist eine sorgfältige Anamnese und der Ausschluss organischer Ursachen essenziell.

Entscheidend ist eine frühzeitige und angemessene Therapie, um eine Chronifizierung zu vermeiden und den Betroffenen die bestmögliche Lebensqualität und Funktionalität zu ermöglichen. Zu den Hauptpfeilern der Behandlung zählen Psychotherapie und Psychopharmakotherapie, wobei die Nachfrage nach pflanzlichen Arzneimitteln für psychiatrische Erkrankungen von Patienten häufig thematisiert wird. Daher wurden pflanzliche Substanzen, die sich in der Vergangenheit als wirksam erwiesen haben, im Rahmen diverser Forschungsarbeiten zunehmend systematisch untersucht. Hierbei weist aktuell das Lavendelölpräparat Silexan® eine gute Evidenzlage für die Behandlung von Angsterkrankungen und der Depression sowie der häufig assoziierten Schlafstörungen und psychosomatischen Beschwerden

auf. Bei milden bis moderaten depressiven Episoden kann anhand der vorliegenden Datenbasis auch der Johanniskrautextrakt WS®5570 erwogen werden. Für die Behandlung von Stresssymptomen und Erschöpfungszuständen wurden positive Effekte für den als pflanzliches Adaptogen wirkenden Rosenwurzextrakt berichtet. Bei milden kognitiven Beeinträchtigungen, wie es beispielsweise im Rahmen des sog. „Mild Cognitive Impairments“ (MCI) der Fall ist, kann der aus Ginkgo biloba L. hergestellte Spezial-extrakt EGb 761® evidenzbasiert eingesetzt werden. Dieser zeigte wiederholt positive Auswirkungen auf assoziierte neuropsychiatrische Symptome, die häufig im Rahmen dementieller Erkrankungen auftreten.

Schlüsselwörter: Phytotherapie, Angsterkrankungen, unipolare Depression, antidepressive Therapie, Demenz

Abstract: Phyto-Psychopharmacotherapy – Effective and evidence-based treatment of anxiety diseases, depression and associated psychiatric manifestations. In order to adapt to situations threatening health or life, a physiological response of fear is of utmost importance. If, however, fear occurs without a real threat and thus impairs the quality of life and overall functionality of a patient, it is considered pathological. Anxiety diseases are the most common psychiatric diseases and are often associated with depression and further psychosomatic and cognitive symptoms. Pathophysiologically, they are multifactorial diseases resulting from an interplay of genetic and environmental factors. Since the COVID-19 pandemic, an increase in their incidence

was observed. A precise evaluation of the individual symptoms and comorbid conditions including the medical history is vital in ensuring the right diagnosis and best possible individual treatment.

To enable the best possible quality of life and overall functionality, as well as to minimize the risk of chronicity, early initiation of an adequate therapy is necessary. The main pillars of the recommended treatment include psychotherapy and psychopharmacotherapy, whereby a steadily growing demand for phytopharmaceutical substances was observed especially in the last decades. Therefore, promising phytotherapeutic agents have increasingly been studied in systematic international research projects. Currently, the lavender oil preparation Silexan® shows the best evidence for the treatment of anxiety diseases and depression, as well as the frequently associated sleep disturbances and psychosomatic symptoms. In mild to moderate depressive episodes, the St. John's wort extract WS®5570 may also be considered based on the available data. In the treatment of stress symptoms and exhaustion, positive effects have been reported for Rhodiola rosea extract SHR-5, which acts as a herbal adaptogen. Furthermore, the specialized extract EGb 761®, derived from Ginkgo biloba L., represents an evidence-based option for mild cognitive symptoms, such as in the context of Mild Cognitive Impairment (MCI). This extract has also repeatedly shown positive effects on associated neuropsychiatric symptoms, which frequently occur in the course of dementia. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2025; 26 (2): 39–47.

Keywords: phytotherapy, anxiety disease, unipolar depression, antidepressant therapy, dementia

■ Einleitung

Evolutionär betrachtet stellt die physiologische Angstreaktion ein essenzielles affektives Erregungsmuster dar, welches in Gefahrensituationen eine rasche Anpassung des Individuums ermöglicht [1]. Eine pathologische Angstreaktion stellt hingegen eine verselbständigte Angstsymptomatik dar, die ohne eine

reale Gefahrensituation auftritt. Hinsichtlich der individuellen Beeinträchtigung durch eine pathologische Angstsymptomatik imponieren deren Dauer, Häufigkeit und Intensität, sowie auch der Kontext, in dem die Angstsymptomatik auftritt, als zentral. Entwickelt sich zudem ein entsprechendes Vermeidungsverhalten, kann die Diagnose einer Angsterkrankung erhärtet werden [1].

Dass Komorbiditäten bei psychiatrischen Erkrankungen vielmehr die Regel als die Ausnahme darstellen, wird am Beispiel von Angsterkrankungen, den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, sehr deutlich. Angsterkrankungen gehen sehr oft mit depressiven Erkrankungen Hand in Hand [1]. Internationale Evidenz konnte wiederholt zeigen, dass bis zu 90 % der Patienten mit Angsterkrankungen depressive Symptome

Eingelangt am: 28.10.2024, angenommen nach Überarbeitung am: 30.12.2024

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, ²Stiftung Maria Ebene, Krankenhaus Maria Ebene, Frastanz, und ³Zentrum für Hirnforschung, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Lucie Bartova, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: lucie.bartova@meduniwien.ac.at

haben [2]. Konkret konnte in longitudinalen Studien wiederholt beobachtet werden, dass fast zwei Drittel der Patienten mit einer generalisierten Angststörung (GAS) zusätzlich an einer Depression leiden, während etwa ein Drittel der Betroffenen mit einer depressiven Störung eine GAS aufweist [3]. Hinsichtlich der Ätiologie zeigten sich Angsterkrankungen für die Entwicklung einer Depression prädisponierend und auch umgekehrt kann die Depression eine Angsterkrankung mitauslösen [2].

Weitere häufige Komorbiditäten von Angsterkrankungen und Depressionen stellen zudem Substanzgebrauchserkrankungen dar, wobei es sich hierbei oftmals initial um Versuche der Symptomlinderung handelt, die gewissermaßen eine „Selbstmedikation“ der Betroffenen darstellen und mit der Zeit in eine eigenständige Substanzgebrauchserkrankung übergehen können. Dies ist besonders der Fall, wenn diese nicht rechtzeitig erkannt bzw. nicht oder inadäquat behandelt werden [4]. Weiters zählen posttraumatische Belastungsstörungen und Zwangsstörungen zu häufigen psychiatrischen Komorbiditäten von Angststörungen und Depressionen [5, 6].

Nicht selten leiden Betroffene gleichzeitig unter Komorbiditäten, wobei oft mehrere Subtypen von Angsterkrankungen vorliegen können, wie es zum Beispiel bei einer GAS und einer Sozialphobie häufig der Fall ist. Auch körperliche Erkrankungen, wie z. B. die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder andere chronische Erkrankungen, gehen generell oft mit Angsterkrankungen einher.

Klinisch kommt es im Rahmen von Angsterkrankungen und Depressionen besonders zu Beginn zu unspezifischen Beschwerden, die individuell variieren können und häufig körperlich geprägt sind. Insgesamt können die somatischen Beschwerden jedes Organsystem betreffen und sich beispielsweise im gastrointestinalen, urogenitalen, muskuloskelettalen oder respiratorischen Trakt manifestieren. Im Detail wird häufig über Kopfschmerzen, Verspannungen, Schwindel, eine Enge in der Brust oder ein Kloßgefühl im Hals berichtet. Eine Vielzahl der Patienten leidet an vegetativen Symptomen, wie beispielsweise Schwitzen, Zittern oder Herzklopfen. Es kann außerdem zu gastrointestinalen Beschwerden wie Durchfall oder Verstopfung sowie zu häufigem Harndrang und zu abdominalen Schmerzen kommen.

Zu den typischen Symptomen von Angsterkrankungen zählen Schlafstörungen, innere Unruhe, Rastlosigkeit und die sogenannten „Sorgenspiralen“, die auch im Rahmen einer Depression auftreten können, sich jedoch vordergründig durch niedergeschlagene Stimmung, Antriebslosigkeit, Lust- und Freudlosigkeit und zusätzlich auch häufig durch Hoffnungslosigkeit, ein Gefühl der Wertlosigkeit sowie auch Suizidalität manifestieren.

Existierende internationale Evidenz konnte wiederholt zeigen, dass es bei Angsterkrankungen und Depressionen unabhängig vom Schweregrad der jeweiligen Symptome sehr oft zur deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität als auch der generellen Funktionalität kommt und dass über die Hälfte der

Betroffenen keine angemessene Behandlung erhält. Hieraus resultiert ein bedeutend erhöhtes Risiko für eine Chronifizierung. Eine frühzeitige und adäquate Behandlung ist somit auch bei milden Ausprägungen von außerordentlicher Wichtigkeit, um die Lebensqualität und Funktionalität rasch, nachhaltig und bestmöglich zu steigern [1].

■ Multifaktorielle Genese und Epidemiologie

So wie viele medizinische Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes oder arterielle Hypertonie, entstehen Angsterkrankungen und Depressionen multifaktoriell als Zusammenspiel genetischer Risikofaktoren mit verschiedenen Umweltfaktoren, die sowohl protektiv einwirken als auch negativ den Krankheits- und Behandlungsverlauf beeinflussen können. Bereits vor der COVID-19-Pandemie, die sich u. a. entweder durch die Infektion selbst oder durch die zusammenhängenden Belastungen (z. B. soziale Isolierung, Einschränkungen in der schulischen/beruflichen Ausübung, Mobilität, Verlust der Autonomie) als ein bedeutender negativer Trigger erwiesen hat, zählten Angsterkrankungen und Depressionen zu den Hauptursachen der weltweiten Krankheitslast. Während der Pandemie konnte eine Zunahme dieser Erkrankungen beobachtet werden [7].

Diese Entwicklung ist nach wie vor deutlich erkennbar. Im Rahmen des mittlerweile gehäuft vorkommenden und zahlreiche medizinische Fachdisziplinen betreffenden Long-COVID- bzw. Post-COVID-Syndroms werden die hohen Komorbiditätsraten reflektiert [8, 9]. Internationale Untersuchungen konnten wiederholt zeigen, dass Angst und Depression zu dessen häufigsten Symptomen zählen und in der Regel von weiteren Manifestationen wie zum Beispiel Erschöpfung, auch „Fatigue“ genannt, oder verschiedenen kognitiven Beeinträchtigungen wie dem sog. „brain fog“ begleitet werden [10, 11].

Durch Meta-Analysen konnte weiters bestätigt werden, dass die oben genannten psychiatrischen Zustandsbilder nicht immer die vollen Diagnosekriterien einer manifesten psychiatrischen Erkrankung erfüllen, sondern vielmehr von einer sogenannten subsyndromalen Entität sind [12, 13]. Da viele psychiatrische Manifestationen den ätiopathogenetischen Weg von Angsterkrankungen und der Depression teilen, die sich neurobiologisch als Balancestörungen verschiedener Neurotransmittersysteme, wie z. B. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat, grob beschreiben lassen, erscheint es sinnvoll, diese Botenstoffsysteme als Ziel therapeutischer Strategien anzuvisieren [1].

Diese Analogie ist auch in den Therapieempfehlungen diverser internationaler Guidelines ersichtlich, die beispielsweise bei Angsterkrankungen [14], bei der unipolaren Depression [15], bei Zwangserkrankungen [16] oder posttraumatischen Belastungsstörungen [17] SSRIs und SNRIs als die Psychopharmakotherapie der ersten Wahl empfehlen [1]. Besonders in deren frühen Stadien und bei milden Ausprägungen können diese psychiatrischen Erkrankungen auch mit evidenzbasierter Phytotherapie sehr effektiv behandelt werden, wobei hochwertig hergestellte Extrakte aus Lavendelöl, Rosenwurz, Johanniskraut und Ginkgo individuell eingesetzt werden können [18, 19].

■ Diagnostik

Um eine adäquate und optimale Behandlung anbieten zu können, ist neben einer tragfähigen Beziehung zwischen Arzt und Patient initial eine differenzierte und vor allem individuelle Vorgehensweise essenziell, wobei somatische und psychiatrische Komorbiditäten mitberücksichtigt und die sog. organischen Ursachen ausgeschlossen werden. Hierbei spielt eine gezielte Anamnese, die in jedem klinischen Setting rasch durchführbar ist, eine große Rolle. Durch eine körperliche Untersuchung und Laboranalyse, welche u. a. den Schilddrüsenstatus miteinschließt, können weiters eine Elektrokardiographie und ggf. auch Elektroenzephalographie bzw. kraniale Bildgebung wie eine Magnetresonanztomographie differentialdiagnostisch sehr unterstützend sein.

Beispielsweise zählen bei Angsterkrankungen unter anderem COPD, Myokardinfarkt, Migräne, Epilepsie, Diabetes oder Asthma bronchiale zu den häufigsten Differenzialdiagnosen. Auch ein eventuell möglicher Substanzkonsum bzw. die laufende ärztlich verordnete Medikation, wie z. B. Schilddrüsenhormonersatztherapie, Kortison, Insulin, Anticholinergika oder Bronchodilatoren, können mit Angstsymptomen einhergehen und sollten daher miterhoben werden [14].

Konnte eine organische Ursache ausgeschlossen werden, folgt die psychiatrische Differentialdiagnostik. Werden nicht alle Kriterien für eine voll ausgeprägte psychiatrische Erkrankung, wie z. B. die GAS oder die unipolare Depression, erfüllt, kann die Lebensqualität dennoch stark beeinträchtigt und die Funktionalität im Alltag und Beruf erheblich herabgesetzt sein. Solche Symptomausprägungen werden als subsyndromal bezeichnet [12, 13]. Die sogenannten subsyndromalen Zustandsbilder verschiedener psychiatrischer Manifestationen wurden besonders häufig im Rahmen des Long-COVID-Syndrom beobachtet, vor allem Angstsymptomatik und Depression, gefolgt von kognitiven und verschiedenen psychosomatischen Beschwerden, wie z. B. der sog. „brain fog“ oder „fatigue“ [10, 11]. Am Beispiel von Angsterkrankungen konnte gezeigt werden, dass milde bis moderate Ausprägungen von GAS doppelt so häufig wie deren manifeste Form auftreten. Deswegen ist deren frühzeitige Erkennung und adäquate Behandlung sehr wichtig.

■ Therapiefeiler und -möglichkeiten

Nicht selten fühlen sich Menschen mit Angsterkrankungen und Depressionen allein und fürchten, dass ihnen nicht zu helfen sei. Daher ist es wichtig, sie zu informieren, dass diese zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen zählen, welche im Falle einer adäquaten Behandlung, die sehr wirksam und gut verträglich ist, eine sehr gute Prognose aufweisen. Eine entsprechende Psychoedukation und eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung sind hierbei essenziell, um eine anhaltende Therapieadhärenz und den bestmöglichen Therapieerfolg zu erreichen.

Die Behandlung von Angsterkrankungen und Depressionen sollte immer leitliniengerecht unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Konstellation, insbesondere der führenden Symptomatik, ev. Komorbiditäten, Stressfaktoren, des

Alters und des Gewichts, des bisherigen Erkrankungsverlaufs und der erfolgten Therapien, deren Effektivität und Verträglichkeit, sowie der Präferenz unserer Patienten gewählt und regelmäßig evaluiert werden [14, 15].

Generell stellen Psychotherapie und Psychopharmakotherapie die Hauptpfeiler der Behandlung von Angsterkrankungen und der unipolaren Depression dar, wobei die medikamentöse Therapie meistens die Basistherapie darstellt, so wie es bei weiteren medizinischen Erkrankungen wie z. B. bei arterieller Hypertonie oder Diabetes der Fall ist [14]. Diese wird von Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin etabliert und im Rahmen jeder Konsultation von supportiven psychotherapeutischen Interventionen begleitet.

Diese neurobiologisch fundierte und zugleich psychoedukative, zuversichtliche, motivierende und verbindende Herangehensweise beeinflusst den Behandlungsverlauf und das Therapieansprechen auch in klinischen Settings mit limitierten Zeitressourcen positiv und gehört daher zum essenziellen Bestandteil der fachärztlich-psychiatrischen Tätigkeit. Außerdem hat sich die kognitive Verhaltenstherapie in internationalen Studien als die wirksamste Psychotherapieform bei Angsterkrankungen und der unipolaren Depression erwiesen und wird daher als die Psychotherapie der ersten Wahl bei beiden Erkrankungen empfohlen, die auch von Experten anderer Fachdisziplinen nach fachärztlich-psychiatrischer Erstevaluierung effektiv durchgeführt werden kann [20, 21].

Im Rahmen der modernen Psychopharmakotherapie werden meist die sog. „neueren“ Antidepressiva herangezogen, da sie eine sehr gut belegte antidepressive und anxiolytische Wirkung aufweisen und mit deutlich weniger Nebenwirkungen als die sog. „älteren“ Antidepressiva einhergehen. Die „älteren“, in den 1950er-Jahren eingeführten Trizyklika sowie irreversiblen Monoaminooxidasehemmer werden aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nur noch selten verordnet, beispielsweise bei der sog. therapieresistenten Depression (TRD). Als Mittel der ersten Wahl gelten bei beiden Erkrankungen die seit den 1980er-Jahren verfügbaren SSRIs, wie z. B. Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin, sowie die etwas später eingeführten SNRIs wie Duloxetin oder Venlafaxin [1, 20, 22].

Bezüglich der Dosierung der SSRIs und SNRIs wird empfohlen, initial mit der halben Standarddosis zu beginnen, um potenzielle Nebenwirkungen wie z. B. Unruhe, Übelkeit oder Diarrhoe zu minimieren. Die Dosis sollte jedoch im Verlauf entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Effektivität ohne lange Verzögerungen optimiert werden. Erwähnenswert ist hierbei, dass bei Angsterkrankungen öfters höhere Dosierungen benötigt werden als bei der Behandlung der unipolaren Depressionen. Daher ist eine regelmäßige Evaluierung der antidepressiven bzw. anxiolytischen Therapie essenziell, die etwa zwei bis vier Wochen nach ihrer Erstverordnung ihre erste merkbare Wirkung entfaltet. Aufgrund dieser individuell variierenden Wirkungslatenz werden in der Anfangsphase häufig Benzodiazepine verordnet, die eine rasch einsetzende, anxiolytische und dosisabhängig sedierende Wirkung zeigen, aufgrund ihres Abhängigkeitspotenzials jedoch nicht für eine Dauertherapie geeignet sind. Daher sollten Benzodiazepine nur kurzfristig und kontrolliert verordnet werden [1]. In den

meisten Fällen lassen sich Benzodiazepine durch wertvolle Alternativen ersetzen, die ebenfalls eine rasch einsetzende und sehr gute Wirksamkeit zeigen, keine Abhängigkeit verursachen und die antidepressive Basistherapie in ihrer antidepressiven und anxiolytischen Wirkung verstärken. Beispielsweise hat sich das anxiolytisch wirkende Pregabalin besonders in der Behandlung der GAS und auch bei komorbiden psychosomatischen Beschwerden bewährt [1, 23]. Weiters können Antihistaminika wie Hydroxyzin oder Diphenhydramin erwogen werden, wobei das letztere häufig die anxiolytische bzw. schlaffördernde Therapie der Wahl während der Schwangerschaft und Stillzeit darstellt. Außerdem kann je nach der individuellen klinischen Konstellation auch das Antipsychotikum der zweiten Generation Quetiapin „off-label“ eingesetzt werden [20]. Die potenziellen, häufig dosisabhängigen sedierenden Komponenten dieser Substanzen sollten hierbei berücksichtigt und individuell adaptiert werden.

Die Furcht vor der Entwicklung unerwünschter Nebenwirkungen, wie z. B. sexuelle Funktionsstörungen oder gastrointestinale Beschwerden, lassen bei Patienten häufig den Wunsch nach besser verträglichen therapeutischen Strategien aufkommen. Eine für Deutschland repräsentative Stichprobe beschreibt eine eindeutige Präferenz für Phytotherapeutika im Rahmen der Behandlung depressiver Symptome [24]. Hierbei zeigte sich eine etwa sechsmal höhere Akzeptanzrate, wodurch von einer besseren Adhärenz bezüglich der Therapie ausgegangen werden kann. Zu den vermehrt initial selbständig eingesetzten pflanzlichen Substraten gehören beispielsweise Baldrian, Melisse oder Passionsblume. Diese besitzen jedoch häufig keine oder unzureichende Evidenz bezüglich ihrer spezifischen Wirksamkeit und Verträglichkeit [1]. Die hohe Nachfrage nach Phytotherapie und die zugleich großteils unklare Evidenzlage stimulierte die internationale Forschung, die verschiedenen pflanzlichen Substanzen systematisch zu untersuchen, wobei insbesondere in den letzten 20 Jahren das Verständnis über deren effektive und sichere Anwendung bedeutend erweitert wurde.

Zu den am besten und in hochwertigen präklinischen sowie klinischen Studien untersuchten pflanzlichen Arzneimitteln bei Angsterkrankungen, der unipolaren Depression und häufig assoziierten kognitiven und psychosomatischen Beschwerden zählen derzeit Extrakte aus Lavendelöl, Rosenwurz, Johanniskraut und Ginkgo [1, 25–27]. Andere Pflanzenextrakte wie Cannabis und Cannabinoide wurden bereits auf ihre Wirkung bei depressiven Symptomen, Angsterkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Tourette-Syndrom untersucht. Hierbei zeigte jedoch lediglich der Einsatz bei Angsterkrankungen eine mögliche Wirksamkeit [28].

■ Evidenzbasierte Phytotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

EGb 761®

In mehreren klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der aus Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) gewonnene Spezialextrakt EGb 761® positive Effekte auf neurokognitive Funktionen hat und dabei ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist [29–32]. Kognitive Fertigkeiten und neuropsychiatrische Symptome bei dem sog. „Mild Cognitive Impairment“ (MCI)

[30–33] bzw. der leichten bis mittelschweren Demenz können sich durch Tagesdosen von 240 mg EGb 761® bessern [34–37]. Eine randomisierte Studie mit 300 Patienten konnte einen, im Gegensatz zu Placebo, signifikanten Effekt von EGb 761® auf die Aufmerksamkeitsspanne und einen positiven Trend bezüglich des Gedächtnisses und subjektiver physischer Gesundheit bei Patienten mit MCI zeigen [30].

Die Wirksamkeit bei Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrischen Symptomen im Rahmen einer Demenz wurde in mehreren kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Besonders die Kognition, Funktionalität und das Verhalten selbst konnten positiv beeinflusst werden. Eine Verbesserung von psychotischen Symptomen konnte in diesen Analysen nicht bestätigt werden [34–39]. Diese Ergebnisse bezogen sich in den meisten Fällen auf die Alzheimer-Demenz, jedoch konnte auch bei der vaskulären Demenz eine signifikante Verbesserung gezeigt werden [35]. Unerwünschte Wirkungen des pflanzlichen Extrakts können selten gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen bzw. allergische Hautreaktionen umfassen [40].

Untersuchungen an Tieren und in In-vitro-Studien haben gezeigt, dass EGb 761® durch einen direkten antioxidativen Effekt die mitochondriale und synaptische Funktion verbessert, was sich positiv auf die neuronale Plastizität auswirkt und u. a. zu einer verbesserten Kognition beiträgt [41–43]. Weitere Effekte wie eine Reduktion der stressinduzierten Ausschüttung von Kortikosteroiden und der Produktion freier Radikale im präfrontalen Kortex konnten ebenso beobachtet werden. Durch diese Funktion und durch das Wirken als Radikalfänger schützt EGb 761® Nervenzellen vor Apoptose und Schäden durch oxidativen Stress und verbessert das Kurzzeitgedächtnis [44, 45].

Aufgrund der fehlenden Interaktion mit Cytochrom-P450-Enzymen wird nicht von relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ausgegangen [46]. Interaktionen mit dem direkten oralen Antikoagulant Rivaroxaban konnten nicht nachgewiesen werden, wodurch eine sichere Anwendung mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln aus dieser Substanzklasse möglich ist [47].

Aufgrund dieser nachgewiesenen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit empfiehlt die EMA/HMPC (European Medicines Agency/Committee on Herbal Medicinal Products) den Einsatz von EGb 761® zur Verbesserung von altersbedingten kognitiven Beeinträchtigungen und zur Steigerung der Lebensqualität bei leichter Demenz [26, 27]. Laut den Guidelines der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) besteht eine gleichrangige Empfehlung für EGb 761® und Acetylcholinesterasehemmer [29].

Bezüglich anderer psychiatrischer Erkrankungen wie Angsterkrankungen oder Depressionen konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Lediglich für die begleitende Behandlung der Schizophrenie besteht eine schwache Empfehlung seitens der Leitlinie des WFSBP/Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Hierbei konnten positive Effekte auf die Kognition und eine geringe Verbesserung der Negativsymptomatik beobachtet werden [18].

WS*5570

Bereits Paracelsus (1493–1541) erkannte die beruhigende Wirkung von Johanniskraut auf die Psyche [48]. Der traditionelle Extrakt aus den Blättern von *Hypericum perforatum* hat eine gute antidepressive Wirksamkeit bei milden bis moderaten unipolaren Depressionen gezeigt, wobei besonders die Hauptsymptome der Depressionen, wie eine gedrückte Stimmung, ein verminderter Antrieb, Interessenverlust und Freudlosigkeit, gemildert werden konnten. Auch auf somatische Beschwerden und Schlafstörungen wurde ein positiver Effekt nachgewiesen [49]. Methanolische und ethanolische Extrakte wie WS*5570 haben sich als überlegen gegenüber Placebo herausgestellt und konnten bezüglich der Wirksamkeit in diversen Studien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Trizyklika mithalten. Positiv ist hier die Verträglichkeit hervorzuheben, welche besser war als bei der Vergleichsmedikation [50–53].

Eine Übersichtsarbeit der „Cochrane Database of Systematic Reviews“ konnte darlegen, dass WS*5570 bei depressiven Störungen gegenüber Placebo wirksamer ist und mit konventionellen Antidepressiva mithalten kann. Genauere Analysen schätzen diesen Effekt gegenüber Placebo etwas geringer ein als allgemeinere Studien [50]. Auch neuere Metaanalysen mit bis zu 35 Studien bestätigten die Überlegenheit von Johanniskraut gegenüber Placebo bei milden bis moderaten Depressionen. Die Anspruchs- und Remissionsraten waren vergleichbar mit denen von SSRIs. Des Weiteren konnte bei Patienten, welche mit WS*5570 behandelt wurden, eine geringere Therapieabbruchrate als bei SSRIs verzeichnet werden. Trotz der guten Verträglichkeit sind unerwünschte Wirkungen wie eine Phototoxizität oder diverse Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen und in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Eine Untersuchung der Wirksamkeit bei schweren depressiven Störungen und Suizidalität wurde hierbei nicht durchgeführt, weswegen diesbezüglich keine direkte Empfehlung ausgesprochen wird [27, 51–53].

Der Hypericumextrakt beinhaltet über 150 Inhaltsstoffe, wobei besonders Hyperforin relevant für die antidepressive Wirkung ist: Eine Konzentration von 5 % zeigte einen signifikanten Effekt. Der Vergleich mit einem Extrakt mit 0,5 % Hyperforin wies jedoch keine ausschlaggebende Wirkung auf [54]. Auch die Inhaltsstoffe Hypericin, Pseudohypericin, Hyperosid und Amentoflavon tragen zu der antidepressiven Wirksamkeit bei [55]. Die dabei ablaufenden pharmakologischen Mechanismen sind vielfältig. Zum einen modifiziert Johanniskrautextrakt die Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahme und hemmt die Aufnahme von Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Zum anderen kommt es zu einer erhöhten 5-HT₂-Rezeptordichte. Dies scheint besonders im frontalen Kortex der Fall zu sein. Diese Effekte können bei den am häufigsten verschriebenen Antidepressiva beobachtet werden. Eine Hemmung der Monoaminotransferase und Catechol-O-Methyltransferase führt zu einem verzögerten Abbau von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, was mit der Wirkung von trizyklischen Antidepressiva assoziiert ist [56, 57].

Trotz der besseren Verträglichkeit und guter Studienlage können unerwünschte Wirkungen auftreten. Diese beinhalten eine Phototoxizität, allergische Hautreaktionen und gastrointestinale Beschwerden. Auch Müdigkeit oder Unruhe können

auftreten. Generell sind diese Ereignisse laut klinischen Überprüfungen mit denen eines Placebo vergleichbar und allgemein niedriger als bei anderen Antidepressiva [58]. Johanniskrautextrakte induzieren Cytochrom-P450-Enzyme sowie das P-Glykoprotein, einen Transmembran-Transporter. Hieraus resultieren diverse Wechselwirkungen mit anderen häufig verordneten Medikamenten wie synthetische Antidepressiva, Zytostatika oder Immunsuppressiva und es kann zu einem niedrigeren Plasmaspiegel kommen. Unter der Beachtung potenzieller Interaktionen und Nebenwirkungen, wie Phototoxizität, besteht für Johanniskrautextrakte mit einer definierten Konzentration an Hyperforin und Hypericin eine evidenzbasierte Empfehlung [18, 52]. Die Evidenz bei Angsterkrankungen ist nicht belegt, weshalb der Einsatz von Hypericumextrakten nur bei leichten bis mittelschweren depressiven Störungen empfohlen wird [1].

Silexan®

Während Johanniskraut den höchsten Evidenzgrad für die Behandlung von milden bis moderaten Depressionen aufweist, gilt dies bei sowohl syndromalen als auch subsyndromalen Angsterkrankungen für das Lavendelölpräparat Silexan® [1, 20, 59]. Der Extrakt wird aus den Blüten von *Lavandula angustifolia* dampfdestilliert.

Laut WFSBP/CANMAT-Guidelines wird eine tägliche Einnahme von 80 bis 160 mg Silexan®, des ätherischen Öls in Kapselform, empfohlen [18]. Diese Empfehlung besteht für die GAS bzw. deren subsyndromale Ausprägung und ist entweder als Mono- oder ergänzende Therapie anzuwenden.

Das gute Sicherheitsprofil sowie die anxiolytische Wirksamkeit zeigten sich bereits in zahlreichen internationalen Studien, die über 2500 Probanden mit vordergründig Angsterkrankungen untersuchten. Hierbei wurde Silexan® mit Placebo, Lorazepam und Paroxetin verglichen [60–63]. Bereits mehrere Forschungsergebnisse konnten eine Überlegenheit von Silexan® gegenüber Placebo darlegen [62, 63]. Um die Effektivität des Lavendelölpräparats mit Lorazepam, einem Benzodiazepin, zu vergleichen, wurde eine Stichprobe mit einer Größe von 78 Patienten randomisiert und doppelt verblindet. Hierbei zeigte sich, dass Silexan® eine stärkere Reduktion der Symptome einer GAS, gemessen mit der „Hamilton Anxiety Rating Scale“, erreichen konnte. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wird laut diesen Ergebnissen dennoch nicht von einer Überlegenheit des Präparats ausgegangen. Vielmehr wird Silexan® als nicht unterlegen beschrieben, was durchaus eine Alternative gegenüber Benzodiazepinen und dessen Abhängigkeitspotenzial darstellt [60].

In einer weiteren randomisierten und doppelblinden Studie mit 523 Patienten mit einer GAS wurden zwei verschiedene Dosen von Silexan® miteinander und jeweils mit Paroxetin und Placebo verglichen. Im Gegensatz zum Placebo erwiesen sich beide Dosen innerhalb von vier bis sechs Wochen als effektiv in der Reduktion der Hauptsymptome einer GAS. Während Paroxetin einen höheren Effekt gegenüber Placebo zeigte, konnte Silexan® die Symptome einer GAS in dieser Studie stärker senken [61]. Die Effektivität des Präparats geht hierbei nicht auf Kosten der Sicherheit. In allen oben genannten Studien hat sich Silexan® als eine sichere und nebenwirkungsarme Anwendung erwiesen. Diese Effekte von Silexan® wurden mittlerweile auch wiederholt meta-analytisch bestätigt.

Weitere positive Effekte von Silexan® wurden bei der posttraumatischen Belastungsstörung und auch der Somatisierungsstörung berichtet, sowie bei leicht bis mittelgradig ausgeprägten ängstlich-depressiven Syndromen, welche im Rahmen eines Long-COVID-Syndroms aufgetreten sind. Durch die Anwendung von Silexan® bei drei Patientinnen und einem Patienten mit subsyndromaler und voll ausgeprägter Angst- und depressiver Störung, GAS und ähnlichen subsyndromalen Symptomen konnte in zwei von vier Fällen eine komplette Remission erreicht werden. In den restlichen zwei Fällen wurde eine signifikante Reduktion der psychiatrischen Symptome verzeichnet [64]. Obwohl sich aus vier Fällen kein allgemeiner Schluss ziehen lässt, sollten diese Ergebnisse nicht unbeachtet bleiben und eine Grundlage für weitere Studien und Anwendungen von Silexan® bei Long-COVID-Patienten bilden. Psychiatrische Symptome im Rahmen eines Long-COVID-Syndroms präsentieren sich oft als subsyndromal. Daher sind Forschungen, welche die Wirkung des Lavendelölpräparats bei subsyndromalen psychiatrischen Zustandsbildern untersuchen, auch von Relevanz für die Behandlung von Long-COVID-Patienten [65].

Weiters zeigte Silexan® Wirksamkeit bei Unruhezuständen und Schlafstörungen [66]. Hierbei berichteten Patienten unter einer regelmäßigen Einnahme von Silexan® von einem erholsameren Schlaf, einer besseren Gemütslage sowie weniger Unruhe und Anspannung. Außerdem wurden wiederholt Hinweise auf eine antidepressive Wirksamkeit von Silexan® bei mild bis moderat ausgeprägten, komorbiden, depressiven Symptomen berichtet [67]. Die antidepressive Wirkung des Lavendelölsextrakts ist besonders von Interesse, nachdem Angsterkrankungen und Depressionen zu den häufigsten wechselseitigen Komorbiditäten zählen [3]. Im Detail wurde in einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie an 318 Patienten mit gemischter Angst- und depressiver Störung eine signifikant größere Reduktion depressiver Symptome gegenüber Placebo gezeigt [68]. Dies führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einem allgemein besseren klinischen Outcome. Dieses Ergebnis konnte durch eine rezente Metaanalyse reproduziert werden, bei welcher eine signifikante Abnahme komorbider depressiver Symptome bei subsyndromalen Angsterkrankungen beobachtet werden konnte [2]. In einer rezent veröffentlichten randomisierten Studie an Patienten mit unipolarer Depression, wobei Silexan® sowohl mit Placebo als auch mit Sertralin verglichen wurde, konnte die antidepressive Wirksamkeit auch in dieser Patientenpopulation bestätigt werden. Hierbei wurden 498 Patienten mit einer milden bis moderaten, einzelnen oder rezidivierenden depressiven Episode randomisiert. Eine Analyse der drei Gruppen – Silexan®, Sertralin oder Placebo – zeigte nach 8 Wochen eine Überlegenheit von Silexan® und Sertralin gegenüber Placebo. Beide Präparate zeigten einen vergleichbaren Effekt bei der Verbesserung depressiver Symptome [67]. Diese rezente Studie, die die antidepressive Wirksamkeit von Silexan® bestätigt, wurde in den aktuellen internationalen Guidelines, die zurzeit eine schwache Empfehlung für die Anwendung von Silexan® bei der unipolaren Depression empfehlen [18, 27], noch nicht berücksichtigt.

Wie die meisten Antidepressiva entfaltet Silexan® seine Wirkung nach etwa zwei Wochen. Die geringen Nebenwirkungen, die hauptsächlich einen Atemgeruch bzw. Geschmack nach

Lavendel beinhalten, können durch die gleichzeitige Einnahme von einem Glas Wasser oder einer Mahlzeit minimiert werden [59, 69]. In den klinischen Studien umfassten unerwünschte Nebenwirkungen Aufstoßen, Übelkeit oder Diarrhö, die denen in den Placebo-Gruppen glichen und geringer ausgeprägt waren als bei den aktiven Kontrollen (Lorazepam, Paroxetin, Sertralin) [61, 67].

Außerdem weist Silexan® keine relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf. Hierbei übt das Lavendelöl-Substrat keinen Einfluss auf die Aktivität von Cytochrom-P-450-Enzymen, wie z. B. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4, aus [70]. Hierdurch wird beispielsweise die Wirkung von Antibiotika oder Protonenpumpenhemmern nicht beeinflusst. Während manche Medikamente, wie auch der Johanniskrautextrakt, die Wirkung von oralen Kontrazeptiva reduzieren können, beeinträchtigt Silexan® den Hormonspiegel nicht und kann somit bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit oralen Kontrazeptiva verhüten, komplikationslos verordnet werden [71].

In einer bildgebenden Untersuchung, die an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Silexan® über das Herabsetzen des Bindungspotenzials des inhibitorischen 5-HT_{1A}-Rezeptors die Verfügbarkeit von Serotonin erhöht [72, 73]. Dies wurde besonders in Regionen des limbischen Systems deutlich, welches an der Emotionsverarbeitung und somit der Entwicklung von depressiven und Angstsymptomen beteiligt ist. Da dieser Effekt, der sich klinisch sowohl durch eine anxiolytische als auch antidepressive Wirksamkeit manifestiert, auch in bildgebenden Untersuchungen mit SSRIs, der aktuellen Therapie der ersten Wahl bei beiden Erkrankungen, beobachtet wurde, stellt Silexan® eine effektive und gut verträgliche Alternative für leicht bis moderat ausgeprägte depressive und Angstsyndrome dar [67]. Weiters konnte gezeigt werden, dass Silexan® spannungsabhängige Kalzium-Kanäle an der Präsynapse unmittelbar hemmt und somit die im Rahmen von Angsterkrankungen häufig übermäßige Ausschüttung von Noradrenalin und Glutamat reduziert. Hierbei wird das sympathische Nervensystem gedämpft und das typische „vegetative Hyperarousal“ von Angstpatienten herabgesetzt, was auch die angstlösende Wirkung von Silexan® grob erklären kann [74, 75]. Des Weiteren wird unter der Einnahme von Silexan® eine vermehrte Alpha-Aktivität ausgelöst. In der Hirnforschung wird dies mit einem entspannten, jedoch wachen Zustand assoziiert, was dementsprechend die Fahrtüchtigkeit und Teilnahme im Verkehr nicht beeinträchtigt [76, 77].

Rezente In-vitro- und Tierstudien konnten weiters eine positive Wirkung von Silexan® auf die Neuroplastizität zeigen, welche eine relevante Rolle sowohl bei Angsterkrankungen als auch der unipolaren Depression spielt, und welche auch im Rahmen weiterer Therapiestrategien wie z. B. der antidepressiven Add-on-Psychopharmakotherapie mit Ketamin oder verschiedenen Gehirnstimulationsverfahren beobachtet wurde [78, 79].

Rosenwurzextrakt (SHR-5)

Der Rosenwurzextrakt (*Rhodiola rosea*, SHR-5), der als pflanzliches Adaptogen bekannt ist und traditionell zur Behandlung verschiedener körperlicher Beschwerden verwendet wird,

zeigte besonders positive Effekte bei Erschöpfungszuständen [41]. Adaptogene sind pflanzliche Wirkstoffe, welche beeinträchtigte Körperfunktionen normalisieren und die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber Stress erhöhen können.

Die Rosenwurz wurde von der EMA/HMPC offiziell für die Indikation „Stress“ zugelassen. Durch eine Steigerung des Energiestoffwechsels über die Aktivierung der ATP-Synthese in den Mitochondrien und durch die gleichzeitig reduzierte Ausschüttung von Stresshormonen wird die Wirksamkeit von Rosenwurz gegen verschiedene Stresssymptome wie depressive Verstimmungen, Ängste, Schlafstörungen, Erschöpfung, Tagesmüdigkeit sowie körperliche Beschwerden wie vegetative Störungen oder Verspannungen erklärt [25]. Zusätzlich wies Rosenwurz vorbeugende Effekte gegen chronischen Stress und stressbedingte Komplikationen auf [80].

Im Tiermodell konnten für Rosenwurz positive Effekte auf die Neurotransmittersysteme Noradrenalin, Dopamin und Serotonin beobachtet und somit ihre anxiolytischen Effekte erhärtet werden [81]. Weiters wurde für den Rhodiolaextrakt ein Anstieg des „Brain-Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) beobachtet, welcher bereits ausgebildete Synapsen und Neuronen schützt und die Entwicklung neuer Nervenzellen stimuliert. Neben ihren neuroprotektiven Effekten hat Rosenwurz auch weitere, z. B. hepato- und kardioprotektive Eigenschaften, die auf ihre antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkmechanismen zurückzuführen sind [82].

In einer Studie an Patienten mit Angstsymptomen nahmen in einer Selbsteinschätzung unter der Behandlung mit Rosenwurz Stress- und Angstsymptome sowie Depressivität und Verwirrtheit ab. Hierbei wurden 80 Patienten randomisiert und in zwei Gruppen – Therapie mit SHR-5 vs. keine Therapie (Kontrolle) – eingeteilt. Innerhalb einer Therapiespanne von 14 Tagen wurde an vier Zeitpunkten die Angstsymptomatik der Patienten mithilfe von kognitiven Tests und einer Selbsteinschätzung reevaluiert. Während die Kognition sich zwischen den Gruppen nicht unterschied, verbesserten sich besonders Emotionen wie Angst, Stress, Wut und eine gedrückte Stimmung bei der Gruppe, welche mit Rosenwurz behandelt worden ist. Eine fehlende Kontrolle mit einem Placebopräparat stellt jedoch eine Limitation dieser Studie dar [83]. Aufgrund von sich widersprechenden Ergebnissen spricht die WFSBP zurzeit keine Empfehlung für die Anwendung von SHR-5 bei depressiven Störungen aus [18, 27]. Bis auf einzelne Fälle von Mundtrockenheit und Schwindel sind keine unerwünschten Wirkungen bekannt. Dennoch besteht aufgrund fehlender Daten vorerst keine Empfehlung für die Einnahme während der Schwangerschaft oder den Einsatz bei Kindern oder geriatrischen Patienten [84].

■ Anwendung in der Praxis

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Therapie psychiatrischer Erkrankungen einer individuellen Zusammenstellung der verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten bedarf, wobei neben den führenden Symptomen und Komorbiditäten der Patienten auch auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der in Frage kommenden Strategien und deren potenziel-

len Wechselwirkungen Rücksicht genommen werden muss. Der Einsatz von SSRIs und SNRIs gilt als Mittel der ersten Wahl und stellt die Basistherapie von Angst- und depressiven Erkrankungen dar [1]. Besonders in Fällen mit einer schweren depressiven Episode, Suizidalität oder einer schweren Angststörung sind diese weiterhin vorzuziehen. Bei milden bis moderaten Symptomausprägungen können initial auch pflanzliche Arzneimittel erwogen werden [1, 20, 27, 59]. Auch im Falle einer Unverträglichkeit oder Präferenz der Patienten für eine pflanzliche Therapie kann eine Behandlung mit den beschriebenen Phytotherapeutika in Betracht gezogen werden. Ist eine alleinige Phytotherapie nicht ausreichend, kann diese durch eine klassische Psychopharmakotherapie ersetzt bzw. mit dieser teilweise kombiniert werden. Anhand der erläuterten Studienlage, die in den Leitlinien (WFSBP) rezent zusammengefasst wurde, kann der Empfehlungsgrad der einzelnen phytotherapeutischen Arzneimittel entnommen werden.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist die Anwendung von Silexan® bei der Depression auf deren subsyndromale und milde bis moderate Ausprägung begrenzt. Für eine klare Empfehlung fehlen weitere große, multizentrische Studien, wobei eine der aktuellsten Studien [67] in den Leitlinien noch nicht berücksichtigt worden ist. Für die Therapie von Angststörungen spricht die WFSBP eine Empfehlung für das Lavendelölpräparat Silexan® aus. Besonders die GAS und die häufig begleitenden somatischen Symptome wie Schlafstörungen und Erschöpfung sprechen gut auf die Behandlung an. Hierbei sind die genau untersuchten, standardisierten Kapselpräparate gegenüber den nicht systematisch untersuchten Teezubereitungen oder anderen Zubereitungen unbekannter Qualität vorzuziehen [18].

Der Johanniskrautextrakt EGb 761® besitzt eine Empfehlung für die Behandlung von milden bis moderaten depressiven Störungen. Während die Verträglichkeit sehr gut ist, dürfen Arzneimittelinteraktionen bei diesem Präparat nicht unterschätzt werden. Eine genaue Überprüfung von Wechselwirkungen ist vor der Verschreibung an den Patienten unbedingt notwendig. Zudem ist die Wirksamkeit abhängig von der Qualität des Extrakts [18].

Für die Behandlung depressiver Störungen mit dem Rosenwurzextrakt SHR-5 besteht, aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage, zurzeit keine klare Empfehlung. Für diese fehlen Untersuchungen an größeren Studienpopulationen. Einige Studien lassen eine Wirksamkeit bei Erschöpfungszuständen vermuten, welche jedoch noch Untermauerung durch weitere Forschungen benötigt. Die positiven Ergebnisse lassen dennoch auf eine eventuell zukünftige Empfehlung hoffen und sind weiter zu verfolgen [18].

Eine klare Empfehlung für den Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® bei Angststörungen oder Depressionen wird in den Leitlinien der WFSBP nicht ausgesprochen. Ausschließlich für die Behandlung der Schizophrenie besteht eine schwache Empfehlung, welche sich besonders auf Negativsymptome und die Kognition bezieht [18]. Dennoch sprechen diverse Forschungsergebnisse für eine vielversprechende neuroprotektive und positive Wirkung bei MCI und verschiedenen Demenztypen, wie der Alzheimer-Demenz und vaskulären Demenz.

Die Möglichkeit einer Phytotherapie stößt bei den zu Behandelnden nicht selten auf Erleichterung, da pflanzliche Präparate häufig mit einer besseren Verträglichkeit und weniger Nebenwirkungen assoziiert werden. Diese positive Haltung trägt oft zu einer stärkeren Adhärenz bei. Für den Einsatz pflanzlicher Arzneimittel im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen sind jedenfalls Präparate zu bevorzugen, die systematisch untersucht wurden und somit eine belegte Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten. Um unsere Patienten in den verschiedenen Krankheitsphasen individuell und bestmöglich behandeln zu können, ist das Wissen um die Evidenzbasis dieser Präparate daher unerlässlich.



Valeria Neibert,
cand. med.



Priv.-Doz. Dr.
med. univ. Dr.
scient. med. Lucie
Bartova



em. o. Univ.-Prof.
Dr. h.c. mult.
Dr. med. Siegfried
Kasper



Prim. Dr. med.
Philipp
Kloimstein, MBA

Literatur:

- Kasper S, Sachs G, Kapfhammer HP, Bach M, Baldinger-Melich P, et al. Angststörungen. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2018. ClinCum neuropsych 2018; Sonderausgabe.
- Bartova L, Dold M, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Kasper S. Beneficial effects of Silexan on co-occurring depressive symptoms in patients with subthreshold anxiety and anxiety disorders: randomized, placebo-controlled trials revisited. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2023; 273: 51–63.
- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 660–6.
- Currie SR, Patten SB, Williams JV, Wang J, Beck CA, El-Guebaly N, et al. Comorbidity of major depression with substance use disorders. Can J Psychiatry 2005; 50: 660–6.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry 2010; 15: 53–63.
- Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. Dialogues Clin Neurosci 2015; 17: 141–50.
- Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet 2021; 398: 1700–12.
- Ida FS, Ferreira HP, Vasconcelos AKM, Furtado IAB, Fontenele CJPM, Pereira AC. Síndrome pós-COVID-19: sintomas persistentes, impacto funcional, qualidade de vida, retorno laboral e custos indiretos – estudo prospectivo de casos 12 meses após a infecção. Cad Saúde Pública 2024; 40: e00022623.
- Malesevic S, Sieva NI, Baumgartner P, Roser K, Sommer G, Schmidt D, et al. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19. Sci Rep 2023; 13: 7717.
- Peter RS, Nieters A, Kräusslich HG, Brockmann SO, Göpel S, Kindle G, et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. BMJ 2022; 379: e071050.
- Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al. Patients with uncomplicated coronavirus disease 2019 (COVID-19) have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic. Clin Infect Dis 2021; 73: e826–9.
- Volz HP, Saliger J, Kasper S, Möller HJ, Seifritz E. Subsyndromal generalised anxiety disorder: operationalisation and epidemiology – a systematic literature survey. Int J Psychiatry Clin Pract 2022; 26: 277–86.
- Volz HP, Stirnweiß J, Kasper S, Möller HJ, Seifritz E. Subthreshold depression – concept, operationalisation and epidemiological data. A scoping review. Int J Psychiatry Clin Pract 2023; 27: 92–106.
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM). S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen [Internet]. 2021 [zitiert 1. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028>
- Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Can J Psychiatry 2024; 69: 641–87.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Zwangsstörungen [Internet]. 2022 [zitiert 23. September 2024]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-017>
- Martin A, Naunton M, Kosari S, Peterson G, Thomas J, Christenson JK. Treatment Guidelines for PTSD: A Systematic Review. J Clin Med 2021; 10: 4175.
- Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. World J Biol Psychiatry 2022; 23: 424–55.
- Bartova Lucie, Fugger G, Dold M, Kasper S. Therapieoptionen bei Angststörungen unter Berücksichtigung der Phyto- Psychopharmakotherapie [Treatment Strategies of Anxiety Disorders: The Role of Phyto-Psychopharmacotherapy]. J Neurol Neurochir Psychiatr 2022; 23: 124–30.
- Zwanzger P, Singewald N, Bandelow B. Pharmakotherapie von Angststörungen – leitliniengerechte Therapie und Neuentwicklungen. Nervenarzt 2021; 92: 433–40.
- Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2022; 272: 571–82.
- Haller H, Cramer H, Lauche R, Gass F, Dobos GJ. The prevalence and burden of subthreshold generalized anxiety disorder: a systematic review. BMC Psychiatry 2014; 14: 128.
- Dold M, Bartova L, Fugger G, Mitschek MM, Fabbri C, Serretti A, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in major depression – results from a European multicenter study. J Affect Disord 2022; 296: 485–92.
- Berner MM, Kriston L, Sitta P, Härter M. Treatment of depressive symptoms and attitudes towards treatment options in a representative German general population sample. Int J Psychiatry Clin Pract 2008; 12: 5–10.
- Angheliescu IG, Edwards D, Seifritz E, Kasper S. Stress management and the role of Rhodiola rosea : a review. Int J Psychiatry Clin Pract 2018; 22: 242–52.
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. EMA/ HMPC/321097/2012; 2014.
- Kasper S. Evidenzbasis pflanzlicher Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie – Eine Übersicht. Psychopharmakotherapie 2023; 30: 11–20.
- Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019; 6: 995–1010.
- Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry 2011; 12: 2–32.
- Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo biloba special extract Egb 761®; in very mild cognitive impairment (vMCI). Neurosci Med 2011; 2: 48–56.
- Gschwind YJ, Bridenbaugh SA, Reinhard S, Granacher U, Monsch AU, Kressig RW. Ginkgo biloba special extract LI 1370 improves dual-task walking in patients with MCI: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. Aging Clin Exp Res 2017; 29: 609–19.
- Zifko U, Guendling K, Seet R, Kasper S. Management of cognitive impairment associated with post-COVID-19 syndrome: recommendations for primary care. Front Pharmacol 2024; 15: 1338235.
- Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract Egb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-con-

■ Interessenkonflikt

Bei Valeria Neibert besteht kein Interessenkonflikt.

In den letzten 3 Jahren hat Dr. Kasper Zuschüsse/Forschungsunterstützung von Lundbeck erhalten; er war als Berater oder in Beiräten für Angelini, Biogen, Esai, Janssen, IQVIA, Lundbeck, Mylan, Recordati, Sage und Schwabe tätig; sowie für Abbott, Angelini, Aspen Farmaceutica S.A., Biogen, Janssen, Lundbeck, Recordati, Sage, Sanofi, Schwabe, Servier, Sun Pharma und Vifor.

In den letzten 3 Jahren hat Dr. Bartova Reisekostenzuschüsse und Berater-/Rednerhonorare von Alpine Market Research, Angelini, Biogen, Diagnosia, Dialectica, Janssen, Lundbeck, Market Access Transformation, Medizin Medien Austria, Novartis, Schwabe und Universimed erhalten.

In den letzten 3 Jahren hat Dr. Kloimstein Honorare für Vorträge, Weiterbildungsveranstaltungen, Kongress-, Meetingteilnahmen und -reisen erhalten. Er war als Berater oder in Beiräten für AOP Orphan Pharmaceuticals, Camurus, GL-Pharma, Idorsia, Lundbeck, Schwabe und Servier tätig.

- trolled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 1087–95.
34. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract Egb 761® in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 716–23.
35. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, for the GOTADAY Study Group. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract Egb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 41–6.
36. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, Von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract Egb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr* 2018; 30: 285–93.
37. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 43: 589–603.
38. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract Egb 761®; in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2065.
39. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 14.
40. Schulz M, Hoerr R, Mueller H. Ginkgo biloba extract Egb 761: a meta-analysis of adverse event rates from randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 203–317.
41. Mueller JK, Mueller WE. Multi-target drugs for the treatment of cognitive impairment and fatigue in post-COVID syndrome: focus on Ginkgo biloba and Rhodiola rosea. *J Neural Transm* 2024; 131: 203–12.
42. Liu X, Hao W, Qin Y, Decker Y, Wang X, Burkart M, et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract Egb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2015; 46: 121–31.
43. Mueller WE, Eckert A, Eckert GP, Fink H, Friedland K, Hörr R, et al. Ginkgo-Spezialextrakt 761® (Tebonin®): Ein präklinisches und klinisches Update im Wandel klinischer und ätiopathogenetischer Konzepte der Alzheimer-Demenz. *Psychopharmakotherapie* 2016; 23: 102–17.
44. Liu Q, Jin Z, Xu Z, Yang H, Li L, Li G, et al. Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway in vitro and in vivo. *Cell Stress Chaperones* 2019; 24: 441–52.
45. Zhang L, Li D, Cao F, Xiao W, Zhao L, Ding G, et al. Identification of human acetylcholinesterase inhibitors from the constituents of Egb761 by modeling docking and molecular dynamics simulations. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018; 21: 41–9.
46. Zadayan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, et al. Effect of Ginkgo biloba special extract Egb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 553–60.
47. Hoerr R, Zimmermann A, Seitz F, Dienel A. Single and repeated doses of Egb 761® do not affect pharmacokinetics or pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy subjects. *Front Pharmacol* 2022; 13: 868843.
48. Kremp D. Herz-Jesu-Blut im Johanniskraut – Balsam für die Seele. Engelsdorfer Verlag, Leipzig; 2011.
49. Kasper S, Dienel A. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with Hypericum extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 301–8.
50. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD000448.
51. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 210: 211–21.
52. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JNV, Sorbero ME, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev* 2016; 5: 148.
53. Gastpar M. Hypericum extract WS® 5570 for depression – An overview. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17 (suppl 1): 1–7.
54. Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (S 1): 54–9.
55. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (S 2): 129–34.
56. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* 2003; 17: 539–62.
57. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014; 28: 643–55.
58. Kasper S, Gastpar M, Möller HJ, Müller WE, Volz HP, Dienel A, et al. Better tolerability of St. John's wort extract WS 5570 compared to treatment with SSRIs: a reanalysis of data from controlled clinical trials in acute major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 204–13.
59. Baldinger-Melich P, Spies M, Lanzenberger R, Kasper S. Der Stellenwert der Phytotherapie in der Psychiatrie. DFP Fortbildung. *Clin Neuropsych* 2018; 1.
60. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phyto-medicine* 2010; 17: 94–9.
61. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 859–69.
62. Dold M, Bartova L, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Schläfke S, et al. Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 273: 1615–28.
63. Dold M, Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Schläfke S, Bartova L, et al. Baseline symptom severity and efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: A symptom-based, patient-level analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2024; 67: e23.
64. Bartova L, Dold M, Fugger G, Weidenauer A, Rujescu D, Kasper S. Silexan for treatment of anxiety and depression in the context of COVID-19. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023; 70: 47–8.
65. Kasper S, Eckert A, Möller HJ, Volz HP, Seifritz E. Psychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: the potential benefit of Silexan. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2023; 27: 285–91.
66. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep – a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1960–7.
67. Kasper S, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, Klement S, Anghelescu IG, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in mild-to-moderate major depression: a randomized, placebo- and reference-controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2024 Apr 1; doi: 10.1007/s00406-024-01783-2 [Online ahead of print].
68. Kasper S, Volz HP, Dienel A, Schläfke S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression – a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 331–40.
69. Yap WS, Dolzhenko AV, Jalal Z, Hadi MA, Khan TM. Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 18042.
70. Doroshyenko O, Rokitta D, Zadayan G, Klement S, Schläfke S, Dienel A, et al. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation silexan on cytochrome P450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 987–93.
71. Heger-Mahn D, Pabst G, Dienel A, Schläfke S, Klipping C. No interacting influence of lavender oil preparation silexan on oral contraception using an ethinyl estradiol/levonorgestrel combination. *Drugs RD* 2014; 14: 265–72.
72. Baldinger P, Hoflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1a receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18: pyu063-pyu063.
73. Kehr J, Yoshitake T, Koch E, Noeldner M. Effects of intraperitoneal administration of Silexan, an essential oil from flowers of *Lavandula angustifolia* on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex of freely moving rats. *Planta Med* 2010; 76: 654.
74. Kasper S, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Koch E, Dienel A. Silexan in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: 412–20.
75. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Müller WE. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One* 2013; 8: e59998.
76. Dimpfel W, Wedekind W, Dienel A. Cerebral bioavailability of silexan – a quantitative EEG study in healthy volunteers. *Open J Psychiatry* 2015; 5: 285–97.
77. Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Müller H, Kennetner-Mabiala R, Kaussner Y, et al. Silexan does not affect driving performance after single and multiple dose applications: Results from a double-blind, placebo and reference-controlled study in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 2021; 136: 543–51.
78. Sánchez-Vidaña DI, Po KKT, Fung TKH, Chow JKW, Lau KWK, So PK, et al. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neurosci Lett* 2019; 701: 180–92.
79. Mueller WE, Sillani G, Schuwald A, Friedland K. Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender. *Neurochem Int* 2021; 143: 104899.
80. Ishaque S, Shamsheer L, Bukutu C, Vohra S. Rhodiola rosea for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 70.
81. Kumar V, Husain G, Nöldner M, Koch E. Adaptogenic activity of WS® 1375, a proprietary dry extract from Rhodiola rosea roots and rhizomes. *Pharmacologia* 2018; 129–36.
82. Lee Y, Jung JC, Jang S, Kim J, Ali Z, Khan IA, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from Rhodiola rosea. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 1–9.
83. Croypley M, Banks AP, Boyle J. The effects of Rhodiola rosea L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms: Rhodiola rosea, mood and cognition. *Phytother Res* 2015; 29: 1934–9.
84. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix. EMA/HMPC/24177/2023.

■ Slowing cognitive decline in major depressive disorder and mild cognitive impairment: a randomized clinical trial

Rajji TK, et al; PACT-MD Study Group. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 12–21

Abstract

Importance: Older adults with major depressive disorder (MDD) or mild cognitive impairment (MCI) are at high risk for cognitive decline.

Objective: To assess the efficacy of cognitive remediation (CR) plus transcranial direct current stimulation (tDCS) targeting the prefrontal cortex in slowing cognitive decline, acutely improving cognition, and reducing progression to MCI or dementia in older adults with remitted MDD (rMDD), MCI, or both.

Design, setting, and participants: This randomized clinical trial was conducted at 5 academic hospitals in Toronto, Ontario, Canada. Participants were older adults who had rMDD (with or without MCI, age ≥ 65 y) or MCI without rMDD (age ≥ 60 y). Assessments were made at baseline, month 2, and yearly from baseline for 3 to 7 years.

Interventions: CR plus tDCS (hereafter, active) or sham plus sham 5 days a week for 8 weeks followed by twice-a-

year 5-day boosters and daily at-home CR or sham CR.

Main outcomes and measures: The primary outcome was change in global composite cognitive score. Secondary outcomes included changes in 6 cognitive domains, moderating effect of the diagnosis, moderating effect of APOE $\epsilon 4$ status, change in composite score at month 2, and progression to MCI or dementia over time.

Results: Of 486 older adults who provided consent, 375 (with rMDD, MCI, or both) received at least 1 intervention session (mean [SD] age, 72.2 [6.4] years; 232 women [62%] and 143 men [38%]). Over a median follow-up of 48.3 months (range, 2.1–85.9), CR and tDCS slowed cognitive decline in older adults with rMDD or MCI (adjusted Z-score difference [active / sham] at month 60, 0.21; 95% CI, 0.07 to 0.35; likelihood ratio test [LRT] $P = .006$). In the preplanned primary analysis, CR and tDCS did not improve cognition

acutely (adjusted z score difference [active / sham] at month 2, 0.06, 95% CI, -0.006 to 0.12). Similarly, the effect of CR and tDCS on delaying progression from normal cognition to MCI or MCI to dementia was weak and not significant (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.40 to 1.08; $P = .10$). Preplanned analyses showed treatment effects for executive function (LRT $P = .04$) and verbal memory (LRT $P = .02$) and interactions with diagnosis ($P = .01$) and APOE $\epsilon 4$ ($P < .001$) demonstrating a larger effect among those with rMDD and in noncarriers of APOE $\epsilon 4$.

Conclusions and relevance: The study showed that CR and tDCS, both targeting the prefrontal cortex, is efficacious in slowing cognitive decline in older adults at risk of cognitive decline, particularly those with rMDD (with or without MCI) and in those at low genetic risk for Alzheimer disease.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02386670

Verlangsamung des kognitiven Abbaus bei schweren depressiven Störungen und leichten kognitiven Beeinträchtigungen: eine randomisierte klinische Studie

Bedeutung: Ältere Erwachsene mit einer schweren depressiven Störung (MDD) oder einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) haben ein hohes Risiko für kognitiven Abbau.

Ziel: Bewertung der Wirksamkeit von kognitiver Remediation (CR) plus transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) mit gezielter Wirkung auf den präfrontalen Kortex zur Verlangsamung des kognitiven Abbaus, zur akuten Verbesserung der Kognition und zur Verringerung des Fortschreitens zu MCI oder Demenz bei älteren Erwachsenen mit remittierter MDD (rMDD), MCI oder beidem.

Design, Setting und Teilnehmer: Diese randomisierte klinische Studie wurde an fünf Universitätskliniken in Toronto, Ontario, Kanada, durchgeführt. Teilnehmer waren ältere Erwachsene mit rMDD (mit oder ohne MCI, Alter ≥ 65 Jahre) oder MCI ohne rMDD (Alter ≥ 60 Jahre). Die Bewertungen erfolgten zu Studienbeginn, nach zwei Monaten und jährlich ab Studienbeginn über drei bis sieben Jahre.

Interventionen: CR plus tDCS (im Folgenden „aktiv“) oder Schein-CR plus Schein-CR an fünf Tagen pro Woche über acht

Wochen, gefolgt von zweimal jährlich fünftägigen Auffrischungen und täglicher CR oder Schein-CR zu Hause.

Hauptergebnisse und -messgrößen: Das primäre Ergebnis war die Veränderung des globalen kognitiven Gesamtscores. Sekundäre Ergebnisse umfassten Veränderungen in sechs kognitiven Domänen, den moderierenden Effekt der Diagnose, den moderierenden Effekt des APOE $\epsilon 4$ -Status, die Veränderung des Gesamtscores nach zwei Monaten und die Progression zu leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) oder Demenz im Zeitverlauf.

Ergebnisse: Von 486 älteren Erwachsenen, die ihre Einwilligung erteilten, erhielten 375 (mit rMDD, MCI oder beidem) mindestens eine Interventionssitzung (mittleres Alter [SD]: 72,2 [6,4] Jahre; 232 Frauen [62 %] und 143 Männer [38 %]). Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 48,3 Monaten (Bereich 2,1–85,9) verlangsamten CR und tDCS den kognitiven Abbau bei älteren Erwachsenen mit rMDD oder MCI (adjustierte Z-Score-Differenz [Aktiv / Schein] in Monat 60: 0,21; 95 % KI 0,07–0,35; Likelihood-Ratio-Test [LRT] $P = 0,006$). In der geplanten Primäranalyse verbesserten CR und tDCS die Kognition nicht akut (adjustierte Z-Score-Differenz [Aktiv /

Schein] in Monat 2: 0,06; 95 % KI -0,006–0,12). Ebenso war der Effekt von CR und tDCS auf die Verzögerung des Fortschreitens von normaler Kognition zu MCI oder von MCI zu Demenz schwach und nicht signifikant (Hazard Ratio 0,66; 95 % KI 0,40–1,08; $P = 0,10$). Vorgeplante Analysen zeigten Behandlungseffekte auf die Exekutivfunktion (LRT $P = 0,04$) und das verbale Gedächtnis (LRT $P = 0,02$) sowie Wechselwirkungen mit der Diagnose ($P = 0,01$) und APOE $\epsilon 4$ ($P < 0,001$). Dabei zeigte sich ein größerer Effekt bei Patienten mit rMDD und bei Nicht-Trägern von APOE $\epsilon 4$.

Schlussfolgerungen und Relevanz: Die Studie zeigte, dass CR und tDCS, die beide auf den präfrontalen Kortex abzielen, den kognitiven Abbau bei älteren Erwachsenen mit Risiko für kognitiven Abbau, insbesondere bei Patienten mit rMDD (mit oder ohne MCI) und bei Patienten mit geringem genetischen Risiko für Alzheimer, wirksam verlangsamen können.

■ Therapeutic efficacy of transcranial direct current stimulation in treating auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis

Zou SJ, Shi JN. *World J Psychiatry* 2025; 15: 99364

Abstract

Background: Schizophrenia is a chronic psychiatric condition with complex symptomatology, including debilitating auditory hallucinations. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been explored as an adjunctive treatment to alleviate such symptoms.

Aim: To evaluate the therapeutic efficacy of tDCS in schizophrenia.

Methods: Adhering to PRISMA guidelines, we systematically searched PubMed, Embase, Web of Science, and the Cochrane Library on September 19, 2023, for randomized controlled trials examining the efficacy of tDCS in schizophrenia, with no language or time restrictions. We included studies that compared tDCS with a control condition and reported clinically relevant outcomes. Data extraction and quality assessments were performed by independent evaluators using the Cochrane Collaboration's risk of bias tool. Statistical heterogeneity was evaluated, and a random-effects model was applied due to moderate heterogeneity ($I^2 = 41,3\%$).

Results: Nine studies comprising 425 participants (tDCS group: 219, control group: 206) were included. The meta-analysis demonstrated a significant reduction in auditory hallucination scores following tDCS treatment (weighted mean difference: -2.18, 95% confidence interval: -4.0 to -0.29, $P < 0.01$). Sensitivity analysis confirmed the robustness of the results, with no significant influence from individual studies. Additionally, publication bias was not detected, supporting the reliability and generalizability of the findings. These results underscore the efficacy of tDCS as a therapeutic intervention for auditory hallucinations in schizophrenia.

Conclusion: tDCS significantly reduces auditory hallucinations in schizophrenia, suggesting its potential as an effective adjunctive treatment for managing this disabling symptom. The findings highlight the practical significance of tDCS in clinical settings, particularly for patients with treatment-resistant auditory hallucinations.

Lasea®

Anxiolytikum

Der sichere* Weg aus der Angst



Lasea® 80mg Weichkapseln

(Wirkstoff Silexan®: Arznei-Lavendelöl)



WIRKSAM

Mit der Kraft des Arzneilavendels
In zahlreichen Studien bestätigt



*SICHER

Keine Beeinträchtigung der
Verkehrstüchtigkeit⁴
Kein Interaktionspotential^{4,5}



GUT VERTRÄGLICH

Günstiges Nebenwirkungsprofil^{1,2,3,4,5}

Fachkurzinformation siehe Seite 59

Lasea® 80 mg Weichkapseln (Wirkstoff Silexan®: Arznei-Lavendelöl). Pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung temporärer ängstlicher Verstimmung. Quellen: 1 Woelk H, Schläpke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder *Phytomedicine* 2010;17:94–99. 2 Kasper S et al. No withdrawal symptoms after discontinuation of Silexan. Poster presented at the annual congress of the German Association for Psychiatry and Psychotherapy (DGPPN), Berlin, Germany, 2011. 3 Gastpar, M., et al. „Silexan does not cause withdrawal symptoms even when abruptly discontinued.“ *International journal of psychiatry in clinical practice* 21.3 (2017): 177–180. 4 Lasea® Product Information. 5 Doroshyenko O et al. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation Silexan on cytochrome P450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2013;41:987–993. LAS_2_2011_F

Therapeutische Wirksamkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation bei der Behandlung von akustischen Halluzinationen bei Schizophrenie: eine Metaanalyse

Hintergrund: Schizophrenie ist eine chronische psychiatrische Erkrankung mit komplexer Symptomatik, darunter beeinträchtigende akustische Halluzinationen. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wurde als ergänzende Behandlung zur Linderung dieser Symptome untersucht.

Ziel: Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit von tDCS bei Schizophrenie.

Methoden: Gemäß den PRISMA-Richtlinien recherchierten wir am 19. September 2023 systematisch in PubMed, Embase, Web of Science und der Cochrane Library nach randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von tDCS bei Schizophrenie, ohne sprachliche oder zeitliche Einschränkungen. Wir schlossen Studien ein, die tDCS mit einer Kontrollgruppe verglichen und klinisch relevante Ergebnisse berichteten. Datenextraktion und Qualitätsbewertung wurden von unabhängigen Gutachtern mithilfe des Risiko-für-Bias-Tools der Cochrane Collaboration durchgeführt. Die statistische Heterogenität wurde ausgewertet, und aufgrund der moderaten Heterogenität ($I^2 = 41,3\%$) wurde ein Zufallseffektmodell angewendet.

Ergebnisse: Neun Studien mit 425 Teilnehmern (tDCS-Gruppe: 219, Kontrollgruppe: 206) wurden eingeschlossen. Die Metaanalyse zeigte eine signifikante Reduktion der Werte für auditive Halluzinationen nach der tDCS-Behandlung (gewichtete mittlere Differenz: -2,18, 95 %-Konfidenzintervall: -4,0 bis -0,29, $p < 0,01$). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Robustheit der Ergebnisse, da kein signifikanter Einfluss einzelner Studien festgestellt werden konnte. Darüber hinaus wurde kein Publikationsbias festgestellt, was die Zuverlässigkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse unterstützt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von tDCS als therapeutische Intervention bei auditiven Halluzinationen bei Schizophrenie.

Schlussfolgerung: tDCS reduziert auditive Halluzinationen bei Schizophrenie signifikant und deutet auf ihr Potenzial als wirksame Zusatzbehandlung dieses beeinträchtigenden Symptoms hin. Die Ergebnisse unterstreichen die praktische Bedeutung von tDCS im klinischen Umfeld, insbesondere für Patienten mit behandlungsresistenten akustischen Halluzinationen.

Fazit

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine nicht-invasive Hirnstimulationsmethode, die in der Psychiatrie zunehmend untersucht wird. Dabei wird über Elektroden auf der Kopfhaut ein schwacher Gleichstrom angelegt, um die Erregbarkeit bestimmter Gehirnregionen zu modulieren. Man könnte sagen, dass die Neuroplastizität angeregt wird. tDCS wird in der Forschung und teilweise in der klinischen Praxis für verschiedene psychiatrische Erkrankungen untersucht:

1. Depression: tDCS kann die Aktivität des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) erhöhen, einer Region, die bei Depression oft hypoaktiv ist. Studien zeigen gemischte, aber teils positive Effekte auf depressive Symptome, insbesondere in Kombination mit Antidepressiva oder Psychotherapie. Rajji et al. (2025) konnten zeigen, dass tDCS den kognitiven Abbau bei älteren Patienten mit Depression verzögert.
 2. Schizophrenie: tDCS kann helfen, Negativsymptome (z. B. Antriebslosigkeit) zu verbessern. Auch Halluzinationen können durch die Stimulation des temporoparietalen Kortex reduziert werden (Zou und Shi, 2025).
 3. Angststörungen und Zwangsstörungen (OCD): Erste Studien zeigen eine mögliche Reduktion von Ängsten und Zwängen durch tDCS über dem präfrontalen Kortex.
 4. Sucht und Impulskontrolle: tDCS kann die Impulskontrolle verbessern und möglicherweise Suchtdruck bei Alkohol-, Nikotin- oder Drogensucht reduzieren.
- Vorteile dieser Therapiemethode: Nicht-invasiv und schmerzfrei, wenige Nebenwirkungen (z. B. leichte Hautreizungen oder Kribbeln), kann in der Klinik, aber auch zu Hause angewendet werden. Herausforderungen sind die individuell unterschiedliche Effektivität. Optimale Stimulationsparameter sind noch nicht vollständig geklärt, Langzeiteffekte sind noch nicht ausreichend erforscht.

tDCS ist eine vielversprechende Ergänzung zu bestehenden Therapien in der Psychiatrie, benötigt aber weitere Forschung, bevor sie als Standardbehandlung fix etabliert werden kann.

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



61. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT FÜR
NEUROCHIRURGIE



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

02.10.–04.10.2025

InterContinental Wien | **Wien**



Anmeldung und weitere Infos:
conventiongroup.at

ÖGN 2025: „Wenn kindliche Epilepsien erwachsen werden“ – die Transition bei komplexen Epilepsiesyndromen frühzeitig planen

Zur Aufrechterhaltung einer hohen Versorgungsqualität spielt eine geordnete Transition der Patienten mit komplexen Epilepsiesyndromen von der Neuropädiatrie in die Neurologie eine bedeutende Rolle.

Die Transition sollte rechtzeitig begonnen werden: Sie kann sich abhängig vom Bedarf des jeweiligen Patienten über einen längeren Zeitraum erstrecken.

Bessere psychosoziale Fähigkeiten erleichtern den Transitionsprozess [1].

Eine Klärung psychosozialer Fähigkeiten sollte gleich zu Beginn der Transition erfolgen.

Die Transition ist ein guter Zeitpunkt für die Re-Evaluierung der Diagnose und Therapie. In der Praxis zeigt sich, dass für ungeklärte Epilepsie-Syndrome manchmal eine Diagnose, beispielsweise ein Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), gestellt werden kann.

Therapeutisch kann Epidyolex® in diesen Fällen vorteilhaft zur Reduktion der Anfälle sein und zusätzlich nicht-anfallsbezogene, positive Effekte haben [2, 3].

Bei komplexen Epilepsie-Erkrankungen gestaltet sich der Übergang von der Neuropädiatrie in die Neurologie oft nicht zufriedenstellend. **Prof. Eugen Trinkka** betonte, dass dabei Patienten Gefahr laufen, im Erwachsenenalter nicht gleich gut versorgt zu werden.

Initiativen, um die Situation für Betroffene und ihre Angehörigen zu verbessern, gibt es in vielen Ländern, wie bei einem von Jazz Pharmaceuticals organisierten Symposium im Rahmen der diesjährigen ÖGN-Jahrestagung diskutiert wurde. Worauf es bei einer guten Transition ankommt, erläuterten **OÄ Priv.-Doz. Dr. Gudrun Gröppel, Linz, OA Dr. Florian Mayer, Wien, und Dr. Nico Poppert, Salzburg.**

■ Komplexe Epilepsien – Mehr als Anfälle

Die Transition bei komplexen Epilepsien gestaltet sich schwieriger als bei einfacheren Erkrankungen. Neben Anfällen leiden die Menschen oft auch an kognitiven Defiziten, bringen psychische Begleitsymptome mit und haben zahlreiche soziale Belastungsfaktoren zu tragen. Komorbiditäten und eine häufige Pharmakoresistenz erschweren die Behandlung.

Quelle: Symposium von Jazz Pharmaceuticals im Rahmen der 22. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) 2025: „Kindliche Epilepsien werden erwachsen: Transition bei komplexen Epilepsiesyndromen“, Innsbruck, 12. März 2025.

Hinzu kommt, dass die Epilepsiesyndrome sich dynamisch entwickeln können, wie **Dr. Mayer** erläuterte. Eine Transition sei mehr als ein Transfer von einem Arzt zum anderen. Der Prozess der Transition solle behutsam stattfinden und die psychosozialen Fähigkeiten der Patienten im Blick haben. Bestenfalls beginnt eine Transition bereits im Alter ab 12 Jahren und dauert bis ins junge Erwachsenenalter an.

Ziel ist es, die gesundheits- und krankheitsbezogenen Kompetenzen zu fördern. Ein multidisziplinäres Team aus Kinder- und Erwachsenenneurologen, Psychologen und Sozialarbeitern sollte an der Transition teilnehmen, so **Dr. Mayer**. Anhand von Fallbeispielen skizzierte er mögliche sanfte Übergänge und hob hervor, dass im Rahmen einer Transition die Klassifikation des Epilepsiesyndroms durchaus überprüft werden sollte. Es stelle sich auch regelmäßig die Frage, ob alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft worden seien.

■ Transition heißt „Brücken bauen“

Ein Blick in europäische Nachbarländer zeigt, dass die Problematik der Transition dort ebenfalls erkannt und durch fließende, längerfristige Übergänge von der Kinder- bzw. Jugend- in die Erwachsenenmedizin geplant wurden, so **Dr. Gröppel**. Sie stellte das Linzer Modell vor, bei dem die Schulung der

Patienten bezüglich ihrer Selbständigkeit einen großen Stellenwert hat. Ab dem 14. Lebensjahr sollen die Patienten aktiv an den regelmäßigen Gesprächen zwischen Arzt, Patient und Angehörigen teilnehmen. Sie erhalten eine Checkliste zur Feststellung ihrer Selbständigkeit: Kenne ich meine Erkrankung? Weiß ich, wie sie behandelt wird? An wen wende ich mich?

Ziel ist es, diejenigen Fähigkeiten herauszufiltern, die noch verbessert werden müssen. Am Ende des Transitionsprozesses sollten keine Punkte mehr zu finden sein, die auf eine Unsicherheit der Patienten hindeuten. Parallel werden die Eltern geschult, immer mehr Aufgaben an ihre erkrankten Kinder zu delegieren. Eine Checkliste soll den Neuropädiatern, Neurologen und sonstigen an der Transition beteiligten Fachgruppen den Austausch erleichtern.

Auch **Dr. Gröppel** sah die Transition als eine gute Gelegenheit an, die Diagnose und Therapie erneut zu evaluieren und die Ergebnisse in einem Übergabebrief detailliert festzuhalten.

■ Transition stärkt die Bildung von Fachkliniken

Über die Erfahrungen mit der Transition von Patienten mit komplexen Epilepsien in Salzburg berichtete **Dr. Poppert**. Die Neurologen nehmen dort regelmäßig an Terminen der Patienten und ihrer Angehörigen in der Neuropädiatrie teil, wenn eine Transition angestrebt wird. In der Regel handelt es sich um Patienten mit schweren Epilepsiesyndromen und einer ausgeprägten Therapieresistenz, wie **Dr. Poppert** betonte.

Anhand eines Fallbeispiels zeigte er auf, welchen Beitrag Fachkliniken mit besonderer Expertise bei schweren Epilepsiesyndromen leisten können: Eine 18-jährige Patientin mit einem LGS leidet seit ihrem 4. Lebensmonat an infantilen Spasmen. Sie hat bereits mehr als acht verschiedene anfallsuppressive Medikamente erhalten und ist unter

Valproat, Rufinamid und Perampanel nicht anfallsfrei. Erst eine Umstellung auf das Cannabidiol-haltige Fertigarzneimittel Epidyolex® in Kombination mit Clobazam führte zu einer deutlichen Entlastung. Die Patientin ist seit September 2023 fast anfallsfrei und es geht ihr sehr gut. Die Zahl der Anfälle hat sich unter Epidyolex® von grob geschätzt oftmals über 50 pro Tag auf 1 × pro Monat reduziert. Perampanel wurde abgesetzt.

Die Transitionsklinik habe sich in Salzburg als wichtige Einrichtung gerade für Patienten mit schweren Epilepsiesyndromen und häufig auch kognitiven Einschränkungen etabliert. In der Transitionsklinik würden häufig Fälle von

LGS, Dravet-Syndrom und Tuberöser Sklerose behandelt. Dies sei ein Vorteil für die Patienten. Sie profitierten von der Expertise der Ärzte und Therapeuten. Außerdem sah Dr. Poppert Vorteile der Spezialisierung für die Therapie: „Aufgrund der häufig schwierigen Therapierbarkeit ist es wichtig, „neueren“ zugelassenen Therapieformen gegenüber vigilant und offen zu bleiben“.

Die Etablierung einer koordinierten Transition ist derzeit ein aktuelles und wichtiges Thema für Neuropädiater, Neurologen und die Patienten sowie ihre Angehörigen, schloss **Prof. Ekaterina Pataria, Wien**, aus den Vorträgen. Sie hatte gemeinsam mit Prof. Trinkla den Vorsitz des Symposiums inne.

Literatur:

1. Chapados P et al. Transition Readiness Assessment Questionnaire: Skill gaps and psychosocial predictors of transition readiness among adolescents and young adults with chronic medical conditions. *Child Care Health Dev* 2024; 50: e13156.
2. Fachinformation Epidyolex®, Stand 09/2024.
3. Berg AT et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res* 2024; 200: 107280.

Weitere Information:

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

AT-EPL-2500016, April 2025

Fachkurzinformation für Österreich (Pflichtangaben)

Bezeichnung des Arzneimittels: Epidyolex® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol). **Anwendungsgebiete:** Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX24. **Inhaber der Zulassung:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Darreichungsform: Eine 100-ml-Flasche; jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Die Flasche ist in einem Karton mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml- Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptoren verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt. Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo-int@jazzpharma.com

AT-EPX-2300018 V3.0

Ocrelizumab ermöglicht umfassende Krankheitskontrolle bei MS

E. Eckelhart

■ Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems, von der in Österreich mehr als 13.000 Menschen betroffen sind [1]; rund 69 % davon sind Frauen [2]. Die Erkrankung tritt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf und verläuft überwiegend zunächst schubförmig (RMS) bzw. zum Teil primär progredient (PPMS) [3].

Der Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab ist bislang die einzige zugelassene Therapie für beide Verlaufsformen. Zudem eröffnet Ocrelizumab durch die kürzlich erfolgte EMA-Indikationserweiterung neue Perspektiven für Frauen mit Kinderwunsch und in der Stillzeit.

■ Ocrelizumab bei schubförmiger und primär progredienter MS

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv CD20-positive B-Zellen depletiert. Als bislang einzige zugelassene Therapie für beide MS-Verlaufsformen ist Ocrelizumab indiziert bei Erwachsenen mit aktiver RMS, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, und bei früher PPMS, charakterisiert anhand von Krankheitsdauer und Behinderungsgrad sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind [4].

■ Breite Evidenz aus klinischen Studien und Real-World-Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab basiert auf einer umfassenden Evidenz aus klinischen Studien und Real-World-Daten: Weltweit wurden mehr als 350.000 Patienten behandelt – das entspricht mehr als einer Million Patientenjahre [5].

Die Phase-III-Studien OPERA I/II (RMS) und ORATORIO (PPMS) belegen

die Wirksamkeit: Ocrelizumab reduzierte in den OPERA-Studien signifikant die Schubrate, subklinische Krankheitsaktivität (MRT) und Behinderungsprogression im Vergleich zu Interferon-beta-1a. In ORATORIO zeigte sich bei Patienten mit aktiver MRT-Läsion und EDSS 3,0–6,5 eine signifikante Verlangsamung der Behinderungsprogression gegenüber Placebo [4].

■ Langzeitdaten: Stabilisierung über ein Jahrzehnt

Die auf dem ECTRIMS 2024 präsentierten 11-Jahres-Daten aus OPERA I/II und ORATORIO zeigen: Ocrelizumab kontrolliert langfristig die Krankheitsaktivität und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung – für beide MS-Subtypen. Drei von vier RMS-Patienten und jeder dritte PPMS-Patient waren nach über 10 Jahren progressionsfrei (Abb. 1) [5].

Früher Therapiebeginn:

Mobilität wird länger erhalten

Ein früher Behandlungsbeginn mit Ocrelizumab reduzierte signifikant das Risiko für eine Behinderungsprogression: um 24 % bei RMS (HR 0,76; $p = 0,0139$) und 25 % bei PPMS (HR 0,75; $p = 0,0047$). Das Intervall bis zum nächsten Behinderungsereignis konnte im Vergleich zu Interferon-beta-1a bzw. Placebo verlängert werden (Median +8,2 Jahre bei RMS; +1,6 bei PPMS). Die frühzeitige Therapie trug maßgeblich zur Erhaltung der Mobilität bei: Nach 11 Jahren benötigten 91,7 % der RMS-Patienten keine Gehhilfe und 79,5 % der PPMS-Patienten kamen ohne Rollstuhl aus (Abb. 2) [5].

■ Therapietreue im Alltag: hohe Persistenz

Die nicht-interventionelle CONFIDENCE-Studie bestätigt eine hohe Persistenz:

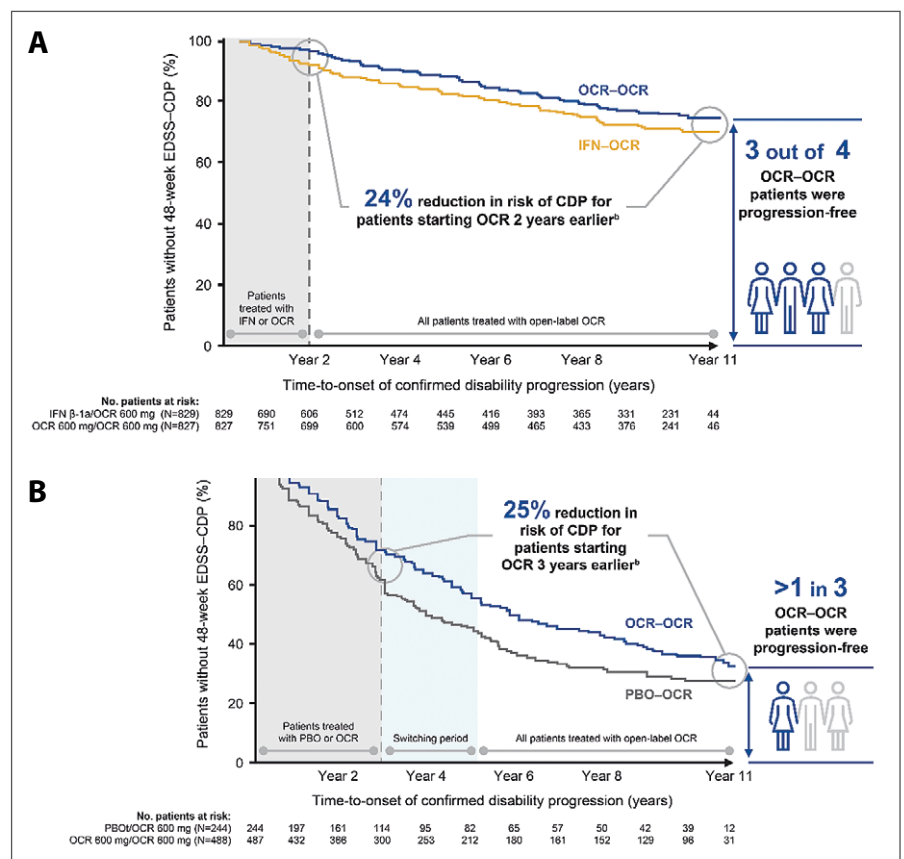


Abbildung 1: 48-wöchige bestätigte Behinderungsprogression, basierend auf dem EDSS in der (A) OPERA I/II-Studie (RMS), (B) ORATORIO-Studie (PPMS) (modifiziert nach [5])

89 % bei RMS, 86 % bei PPMS, 92 % bei RMS-Patienten mit Ocrelizumab in der Erstlinie, nach je 36 Monaten. Die Therapietreue blieb konstant, die medianen Infusionsintervalle lagen bei etwa sechs Monaten. Häufigste Therapieabbrüche waren persönliche Entscheidungen, gefolgt von unerwünschten Ereignissen [6].

■ Subkutane Gabe: praktische Alternative

Seit 1. Mai 2025 ist die subkutane (SC) Applikation von Ocrelizumab erstattungsfähig. Die 920-mg-Gabe ist sowohl für RMS- als auch PPMS-Patienten indiziert und erfolgt alle 6 Monate innerhalb von nur zehn Minuten [4].

In der Phase-III-Studie OCARINA II wurde die Nichtunterlegenheit zur intravenösen (i.v.) Applikationsform in Bezug auf die Wirkstoffexposition (AUC W1–12, primärer Endpunkt) belegt. Ocrelizumab SC zeigte eine nahezu vollständige Kontrolle der klinischen (Schübe) und radiologischen (MRT-Läsionen) Krankheitsaktivität sowie eine rasche und anhaltende B-Zell-Depletion

im Blut, vergleichbar mit der i.v.-Gabe (Woche 48). Auch hinsichtlich Verträglichkeit erwies sich Ocrelizumab SC als vorteilhaft: Es traten keine behandlungsbedingten Anti-Drug-Antikörper oder rHuPH20 auf (Woche 24). Die meisten infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) waren mild bis moderat und nicht therapielimitierend. Insgesamt 92,3 % der Patienten äußerten sich zufrieden/sehr zufrieden mit Ocrelizumab SC [7].

■ Kinderwunsch und Stillzeit: neue Perspektiven für Frauen mit MS

Da MS häufig Frauen im gebärfähigen Alter betrifft, ist die Berücksichtigung der Familienplanung ein wichtiger Aspekt der klinischen Betreuung. Die Erkrankung selbst erhöht nicht das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen; auch die Schwangerschaft scheint keinen negativen Einfluss auf den MS-Verlauf zu haben [8, 9]. Die zunehmend verfügbaren Daten stammen zumeist aus Phase-IV-Studien und Registern, da Frauen mit Kinderwunsch meist von zulassungsrelevanten Studien ausgeschlossen sind [8, 9].

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist essenziell, um Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression infolge eines Therapieabbruchs zu vermeiden [10].

Ocrelizumab bei Kinderwunsch und in der Stillzeit

Die Frage nach der Anwendung hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien (DMTs) wie Ocrelizumab während der Schwangerschaft und Stillzeit gewinnt in der Praxis an Bedeutung [11]. Die Zahl gemeldeter Schwangerschaften unter MS-Therapie steigt stetig [12]. Für Ocrelizumab liegt mit rund 4.000 dokumentierten Fällen der bislang umfassendste Datensatz vor [12], ergänzt durch zwei prospektive Phase-IV-Studien [13, 14]. Auf dieser Basis wurde die EMA-Zulassung erweitert:

- Die empfohlene Wartezeit zwischen der letzten Gabe und einer geplanten Schwangerschaft wurde von 12 auf 4 Monate verkürzt [4].
- Die Ocrelizumab-Therapie darf bereits wenige Tage nach der Geburt wieder aufgenommen und während der Stillzeit fortgeführt werden [4].

Diese Zulassungserweiterung erleichtert die Familienplanung für Frauen mit Bedarf an hochwirksamer MS-Therapie.

SOPRANINO-Studie: erste prospektive Studie zur Pharmakokinetik/-dynamik bei gestillten Säuglingen

Bei Frauen mit MS ist das Rückfallrisiko im Wochenbett erhöht [14], v.a. nach Absetzen der Therapie oder bei hoher Krankheitsaktivität [15]. Die prospektive, globale Phase-IV-Studie SOPRANINO untersuchte erstmals die Pharmakokinetik von Ocrelizumab in der Muttermilch sowie B-Zell-Werte bei gestillten Säuglingen von Patientinnen mit MS oder CIS (n = 20), die ihre Therapie in der Stillzeit fortsetzen oder neu beginnen. Die koprimären Endpunkte umfassten den Anteil der Säuglinge mit B-Zell-Werten unter dem Normwert (LLN, 30 Tage nach postpartaler Ocrelizumab-Infusion der Mutter), sowie die durchschnittliche tägliche Ocrelizumab-Dosis im Säugling über 60 Tage nach der Infusion (ADID, average daily infant dose). Der 60-tägige Probenentnahmezeitraum beinhaltete zwei durchschnittliche Halbwertszeiten von Ocrelizumab sowie das Zeitfenster, in dem die Über-

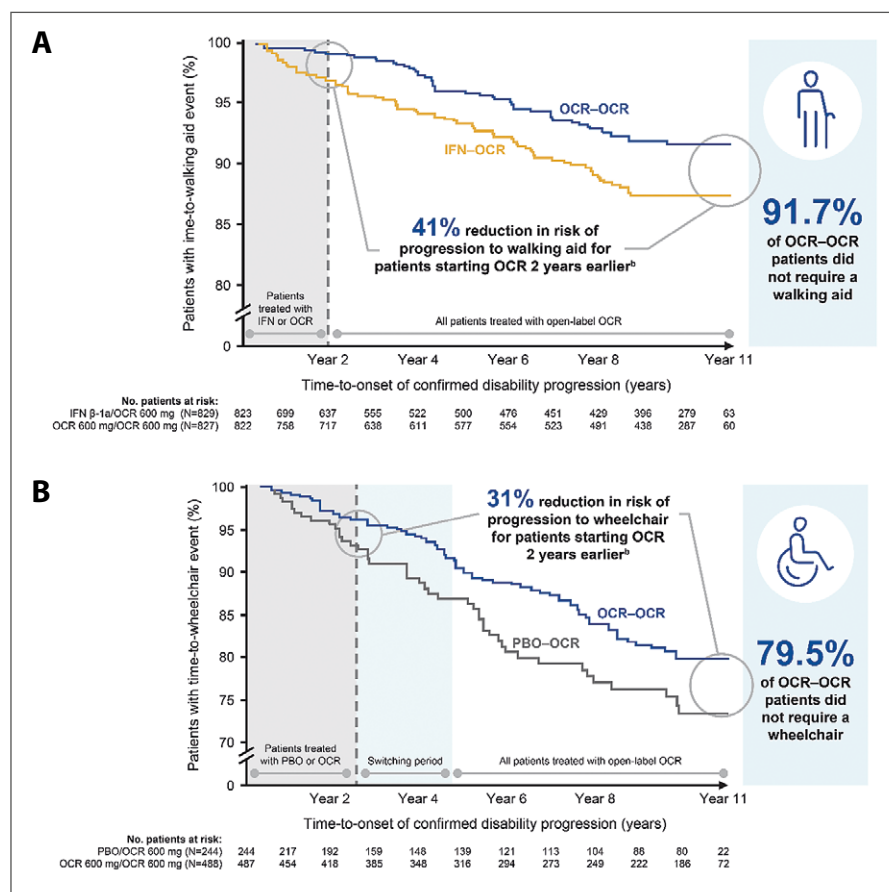


Abbildung 2: Ein früher Therapiestart mit Ocrelizumab senkt das Risiko für (A) eine Gehhilfe bei RMS-Patienten und (B) für einen Rollstuhl bei PPMS-Patienten (modifiziert nach [5]).

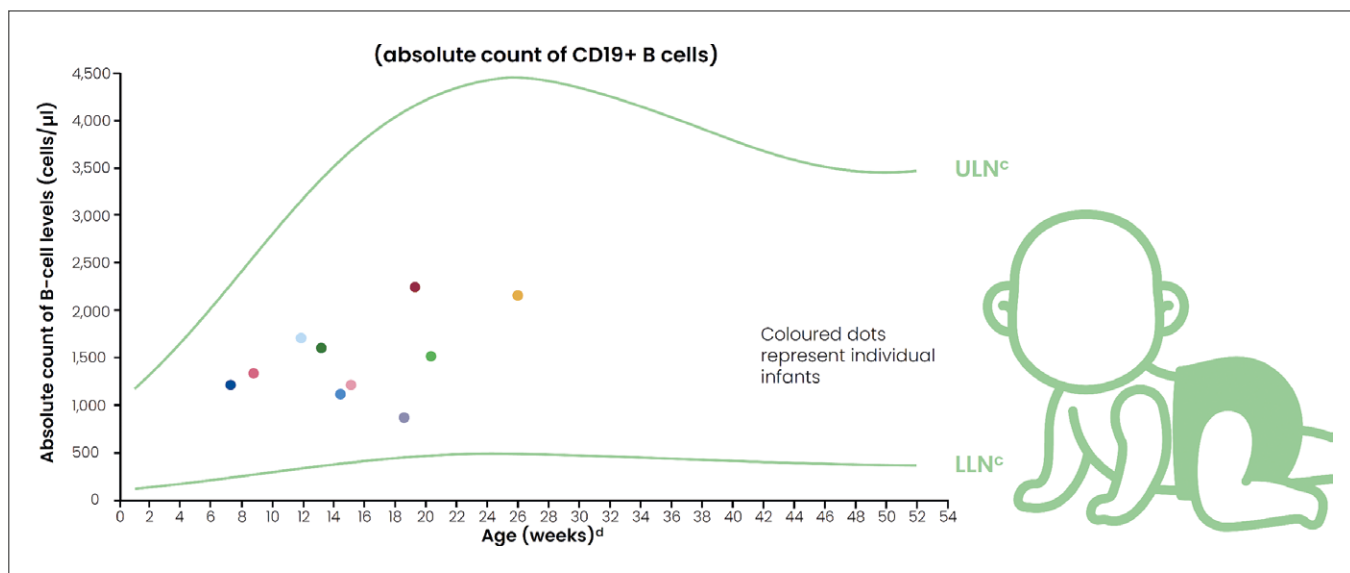


Abbildung 3: B-Zell-Werte der Säuglinge 30 Tage nach der ersten postpartalen Ocrelizumab-Gabe in der SOPRANINO-Studie (modifiziert nach [13]). Alle Säuglinge wiesen B-Zell-Werte innerhalb der altersentsprechenden Normbereiche auf.

tragung in die Muttermilch für einen anti-CD20-Antikörper voraussichtlich am höchsten ist [16].

Altersgerechte B-Zell-Werte von gestillten Säuglingen

Der Übertritt von Ocrelizumab in die Muttermilch war minimal: Die Konzentration über 60 Tage lag im Median bei 0,06 µg/ml (0,00–0,24 µg/ml), die relative Säuglingsdosis (RID) betrug im Median 0,3 % (0,0–1,8) – dies liegt deutlich unter der akzeptierten 10 %-Grenze. In keinem Fall war Ocrelizumab im kindlichen Serum nachweisbar: 9 von 9 Säuglingen wiesen eine Ocrelizumab-Serumkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze (LLQ = 156 ng/ml) auf. Immunologische Parameter zeigten keine Auffälligkeiten. Bei allen bewertbaren Säuglingen (n = 10) lagen die B-Zell-Werte (CD19+) im altersentsprechenden Normbereich (Abb. 3). Die mediane Nachbeobachtung über 44,6 Wochen zeigte ein konstantes Wachstum und eine altersgerechte Entwicklung der Säuglinge, gemäß WHO-Standards. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) auf [13].

Die Mütter blieben im Wochenbett frei von Schüben. Bei den Infektionen handelte es sich um altersübliche Erkrankungen im Kindesalter, die parallel auch bei der Mutter beobachtet wurden. Die meisten Verläufe waren mild bis moderat und klangen vollständig ab. SAEs wurden nicht berichtet; Neben-

wirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil. Diese Daten unterstützen die Anwendung von Ocrelizumab während der Stillzeit und im Wochenbett [13].

Ergänzt werden diese Ergebnisse durch eine multizentrische Kohortenstudie (n = 29), die eine geringe Übertragung von Ocrelizumab in die reife Muttermilch sowie ein normales Wachstum und eine altersgerechte Entwicklung der gestillten Säuglinge nach 12 Monaten zeigte [16].

■ Langzeitdaten bestätigen konstantes Sicherheitsprofil

11-Jahres-Daten untermauern das etablierte Sicherheitsprofil von Ocrelizumab: Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse blieben stabil, ohne neue Sicherheitsrisiken. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1–2); schwere Ereignisse (Grad 4–5) wurden nicht beobachtet [17].

Schwerwiegende Infektionen (SI) waren selten und entsprachen den in Real-World-Daten beobachteten Werten [17–19]. Am häufigsten traten Infektionen der unteren Atemwege, Harnwegsinfekte und gastrointestinale Infekte auf. Über 80 % der RMS- oder PPMS-Patienten lagen mit ihren IgG-Werten über der unteren Normgrenze. Auch bei erniedrigten IgG-Werten zeigte sich kein erhöhtes Infektionsrisiko. Das Risiko für opportunistische Infektionen war mit

0,03 pro 100 Patientenjahre (95 % KI: 0,01–0,06) sehr niedrig [17].

Kein erhöhtes Malignitätsrisiko

Auch die Inzidenzrate für Malignitäten blieb über 11 Jahre stabil und entsprach epidemiologischen Erwartungen. Die jährlichen Raten – einschließlich nicht-melanozytären Hautkrebs und Brustkrebs – bewegten sich im Bereich der Allgemeinbevölkerung und zeigten keine Zunahme über die Behandlungsdauer hinweg [17, 20, 21].

■ Fazit

Die Daten belegen eine zentrale Rolle von Ocrelizumab in der modernen MS-Therapie – über das Krankheitsspektrum hinweg. Die 11-Jahresdaten bestätigen eine anhaltende Wirksamkeit bei konstantem Sicherheitsprofil. Mit der seit Mai 2025 erstattbaren subkutanen Gabe von Ocrelizumab steht eine praktische Alternative zur Verfügung. Für Frauen im gebärfähigen Alter besonders relevant ist die kürzlich zugelassene Indikationserweiterung: Die empfohlene Wartezeit bis zu einer geplanten Schwangerschaft wurde auf vier Monate verkürzt, eine Anwendung während der Stillzeit ist möglich. Studien zeigen, dass Ocrelizumab auch in dieser sensiblen Lebensphase eingesetzt werden kann – ohne nachteilige Auswirkungen auf Mutter oder Kind. Ocrelizumab bietet damit eine langfristig wirksame und flexible Therapieoption mit konstantem Sicherheitsprofil für Patienten mit RMS und PPMS.

POWER

DIE UNTER DIE HAUT GEHT

OCREVUS® s.c.:
Jetzt in der
gelben Box!#

- Effizient bei RMS und PPMS: **bis zu 10 Minuten*, 2 x im Jahr¹**
- Effektiv: **nahezu vollständige Unterdrückung** der Krankheitsaktivität bis Woche 48^{2, **}
- Vergleichbar **günstiges Sicherheitsprofil** wie OCREVUS® i.v.³
- **92 %** der Patient:innen mit der subkutanen Anwendung **zufrieden²**

Power in der 1st Line¹

OCREVUS®
ocrelizumab



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

Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Mai 2025

* Die Injektionsdauer beträgt 10 Minuten. Vor jeder Injektion muss eine orale Prämedikation erfolgen. Bei der Initialdosis wird eine einstündige Nachbeobachtung empfohlen.¹

** Radiologische und klinische Endpunkte

Fachkurzinformation siehe Seite 58

Referenzen:

1. Aktueller Stand: Fachinformation OCREVUS® s.c. (Ocrelizumab) 920 mg.
2. Newsome SD et al. Präsentation S31.001 am 76. AAN, April 2024.
3. Newsome SD et al. Poster P370 beim 39. ECTRIMS, Oktober 2023.

Literatur:

1. Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 40–4.
2. Österreichische Multiple Sklerose Gesellschaft (OEMSG). Multiple Sklerose-Atlas 2020. <https://www.oemsg.at/2020/04/multiple-sklerose-atlas-2020/> [Letzter Zugriff 29.03.2025]
3. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J* 2017; 19: 1–10.
4. Aktuelle Fachinformation OCREVUS®.
5. Hauser S, Giovannoni G, Filippi M. The patient impact of 11 years of ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: long-term data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. 40th ECTRIMS, Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024; Poster 1664.
6. Meuth S, Buttmann M, Weber M. Real-world adherence and persistence of patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab over 3 years: CONFIDENCE interim analysis. 8th Congress of the European Academy of Neurology, Vienna, Austria, June 25–28, 2022.
7. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj K, et al. Subcutaneous ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: results of the Phase III OCARINA II Study. 76th AAN, Denver, CO, USA, April 13–18, 2024; Oral S31001.
8. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1756286420936166.
9. Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 773–92.
10. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023; 22: 350–66.
11. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol* 2021; 34: 303–11.
12. Dobson R, Vukusic S, Bove R. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: analysis of approximately 4,000 pregnancies to date. 40th ECTRIMS, Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024; Poster 085.
13. Bove R, Oreja-Guevara C, Hellwig K. B-cell levels and breast-milk transfer in infants of lactating women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: primary results of the prospective, multicentre, open-label, phase IV study SOPRANINO. 40th ECTRIMS, Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024; Poster 0039.
14. Hellwig K, Bove R, Oreja-Guevara C. B-cell levels and placental transfer in infants potentially exposed to ocrelizumab during pregnancy: primary analysis of the prospective multicentre, open-label phase IV MINORE study. 40th ECTRIMS, Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024; Poster P087.
15. Yeh W, Van der Walt A, Skibina O. Disease activity during pregnancy and post-partum in women with relapsing onset MS receiving Ocrelizumab and other modern disease modifying therapies in a real world cohort. 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, Milan, Italy, 11–13 October 2023; Poster.
16. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 64: 103963.
17. Hauser SL, Kappos L, Montalban X. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: up to 11 years of updated analysis in patients with relapsing and progressive multiple sclerosis. 40th ECTRIMS, Copenhagen, Denmark, 18–20 September 2024; Poster P300.
18. Knapp R, Hardtstock F, Krieger J. Serious infections in patients with relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: A German claims data study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 68: 104245.
19. Wijnands J, Kingwell E, Zhu F. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 1506–16.
20. National Institutes of Health (NIH) Available from: <https://seer.cancer.gov> [Letzter Zugriff: 05.04.2025]
21. Nørgaard M, Veres K, Didden EM. Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 81–5.

Weitere Information:

Roche Austria GmbH
Dr. Angelika Amanshauser
 A-1211 Wien, Engelhornsgasse 3
 E-Mail: angelika.amanshauser@roche.com

Redaktion: Dr. Eva Eckelhart,
www.eckelhart.com

Fachkurzinformation zum Inserat Seite 57

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

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

Oktober 2024

Angststörungen: Wirksame und sichere Therapie mit Lasea®

Angststörungen zählen noch vor Schlafstörungen und unipolaren Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Zur Therapie gibt es ein Arzneimittel, das klinische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit optimal kombiniert [1].

Therapeutische Lücke geschlossen

Zur medikamentösen Behandlung stehen bisher synthetische Arzneimittel wie Benzodiazepine, Antihistaminika, SSRIs oder SNRIs zur Verfügung. Sie sind hochwirksam, jedoch für den Langzeitgebrauch ungeeignet. Das Risiko der Abhängigkeit, eine unerwünschte sedierende Wirkung sowie Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen oder sexuelle Funktionsstörungen beeinträchtigen die Patientinnen und Patienten während der Einnahme. Phytotherapeutika mit Extrakten von Passionsblume, Baldrian, Melisse oder Johanniskraut haben im Gegensatz dazu ein gutes Sicherheitsprofil, jedoch keine klassische Indikation für Angststörungen.

Die therapeutische Lücke zwischen synthetischen und pflanzlichen Arzneimitteln schließt nun Lasea®, ein auf Arznei-Lavendelöl basierendes Präparat mit der Wirkstoffbezeichnung Silexan®, das zur Behandlung temporärer ängst-

licher Verstimmung zugelassen ist. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden in rund 15 Studien an mehr als 2.200 Probanden bestätigt. Eine quantitative EEG-Studie erbringt den Nachweis, dass Bestandteile von Lavendelöl die Blut-Hirn-Schranke passieren und im zentralen Nervensystem funktionelle Veränderungen hervorrufen, die der anxiolytischen klinischen Wirkung entsprechen [2].

Eine weitere durchgeführte pharmakologische Studie mit Positronen-Emissionstomographie zeigt, dass die Einnahme von 160 mg Silexan® das Bindungspotenzial des Serotonin-1A-Rezeptors (5-HT_{1A}) signifikant reduziert [3]. Diese Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung des 5-HT_{1A}-Rezeptors an der anxiolytischen Wirkung von Silexan® hin.

Lasea® weist außerdem ein hohes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf. Patienten sind im Alltag durch die Einnahme von Lasea® nicht eingeschränkt,



das Präparat weist auch keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf [4].

Literatur:

1. Wittchen HU et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
2. Dimpfel W, Wedekind W, Dienes A. Cerebral bioavailability of silexan – a quantitative EEG study in healthy volunteers. *Open J Psychiatr* 2015; 5: 285–97.
3. Baldinger P et al. Effects of silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18: pyu063.
4. Doroshenko O et al. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation Silexan on cytochrome P450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 987–93.

Weitere Information:

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

LAS_PR_Arzt_2208_F

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 49 und obigem Text

Lasea 80 mg Weichkapseln

Inhaber der Zulassung: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Deutschland. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoff: Jede Weichkapsel enthält 80 mg Lavendelöl (Lavandula angustifolia Mill., aetheroleum). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sorbitol, etwa 12 mg/Weichkapsel. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Rapsöl, raffiniert. Kapselhülle: Succinylierte Gelatine; Glycerol 85%; Sorbitol 70%, flüssig (nicht kristallisierend). **Anwendungsgebiete:** Pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung temporärer ängstlicher Verstimmung. Lasea wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Anxiolytika, ATC-Code: N05BX05 (Lavandulae aetheroleum). **Abgabe:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Haltbarkeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand: 06.2024/DKA

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

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

Weniger ist mehr: Depots bringen viele Vorteile

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

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

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

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

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

Aripiprazol 2-Monats-Depot – weniger Eingriffe ins Leben

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

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

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

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

Größerer Komfort – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Mehr Zeit für Gespräche und weitere therapeutische Interventionen

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

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

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

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

Resümee: weniger Therapieaufwand bei Wirksamkeit und Verträglichkeit

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

Über Abilify Maintena® 960 mg

Konstant therapeutische Plasmaspiegel über 2 Monate

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

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

Abilify Maintena® 960 mg wurde im Allgemeinen gut vertragen, die Gesamthäufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen war unter Abilify Maintena® 960 mg und Abilify Maintena® 400 mg jeweils ähnlich [4].

Darreichungsform und Dosierung von Abilify Maintena® 960 mg

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

verabreicht. Abilify Maintena® 960 mg ist eine Fertigspritze mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, die nicht rekonstituiert werden muss [1].

Neben der Abilify Maintena® 400 mg-Injektion kann Abilify Maintena® auch in einer 300 mg-Dosierung verabreicht werden. Für Patienten, die auf diese niedrigere Dosierung eingestellt sind, gibt es auch ein entsprechendes 2-Monats-Depot in der Dosierung von 720 mg [1].

Einfache Um- und Einstellung auf Abilify Maintena® 960 mg

Die Umstellung von Abilify Maintena® 400 mg auf Abilify Maintena® 960 mg erfolgt einfach: Anstelle der nächsten Gabe von Abilify Maintena® 400 mg wird eine Abilify Maintena® 960 mg-Injektion verabreicht [1].

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

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

Literatur:

1. Fachinformation Abilify Maintena® 400 mg und 960 mg, aktueller Stand.
2. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_de.pdf
3. Baune BT. Aripiprazol-Depot mit zweimonatiger Wirkdauer. Psychopharmakotherapie 2024; 31: 87–95.
4. Citrome L et al. Safety and efficacy of aripiprazole 2-month ready-to-use 960 mg: secondary analysis of outcomes in adult

patients with schizophrenia in a randomized, open-label, parallel-arm, pivotal study. J Clin Psychiatry 2023; 84: 23m14873.

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

6. Schöttle D et al. BPRS domains, items and subgroups analyses, and CGI-I ratings in pooled data from non-interventional studies of aripiprazole once-monthly in schizophrenia (REACT study). BMC Psychiatry 2023; 23: 162.

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

8. Kane JM et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2020; 77: 1217–24.

9. Kane JM et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. J Clin Psychiatry 2019; 80: 18m12546.

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

11. Oluboka O et al. Improvement of functioning in patients with schizophrenia: real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly (REACT study). BMC Psychiatry 2023; 23: 383.

12. Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2015; 168: 498–504.

Fachkurzinformation siehe Flappe

Weitere Information:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Eptinezumab. ATC-Code: N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Pichia-pastoris-Hefezellen produziert wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml und 0,15 mg Polysorbat 80 pro ml. Sonstige Bestandteile: Sorbitol (E 420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** VYEPTI® wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen: Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor. VYEPTI® kann schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen. Diese Reaktionen können sich schnell und bereits während der Verabreichung des Arzneimittels entwickeln. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben u.a. zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dänemark. Örtl. Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

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

Stand der Information: September 2024

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

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

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

Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch FachärztInnen für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

ENDLICH

WIEDER DABEI!

i.v.-Migräneprophylaxe mit VYEPTI®

▼ **STARK:** Reduziert signifikant die MMDs gegenüber Placebo^{1,2}

▼ **SCHNELL:** Wirkt bereits an Tag 1¹⁻⁴

▼ **LANG WIRKSAM:** Anwendung 1x alle 12 Wochen⁵

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



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

Fachkurzinformation siehe Seite 61

Quellen: 1. Ashina M, et al., Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020 Mar;40(3):241–54. 2. Lipton RB et al., Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365–77. 3. Dodick DW et al., Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. Headache. 2020; 60(10): 2220–2231. 4. Winner PK et al., Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021 Jun 15;325(23):2348–2356. 5. Aktuelle Fachinformation Vyepti®. *IND: siehe Fachkurzinformation



www.vyepti.at