

**S**

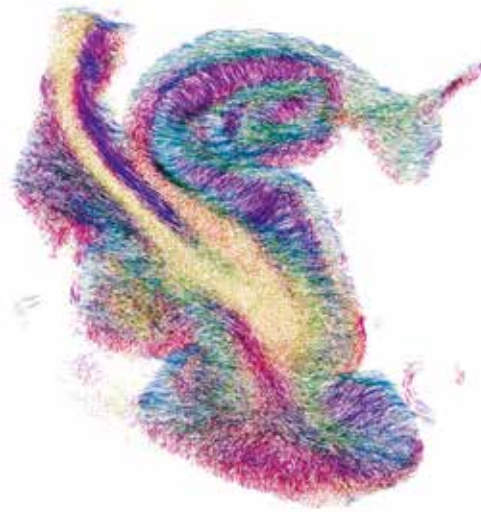
**Spezial**

Österreichische  
Ärztezeitung

# Neurologie

## Multiple Sklerose

Da sich Behandlungsstrategie und Krankheitsverlauf bei Multiple Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung (NMOSD) und MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOGAD) deutlich unterscheiden, ist eine frühe Abgrenzung angezeigt. *Seite 17*



## Alzheimer

Rezente Daten zeigen konsistent positive Ergebnisse der beiden Amyloid- $\beta$ -Antikörper Lecanemab und Donanemab bei Biomarker- und klinischen Effekten. Ein Resümee. *Seite 38*

## Brain Health

Belastungen durch neurologische Erkrankungen nehmen zu. Eine intensive Prävention und frühzeitige Präzisionsneurologie sind zwei wesentliche Schritte auf dem Weg zu einer besseren Gehirngesundheit. *Seite 50*

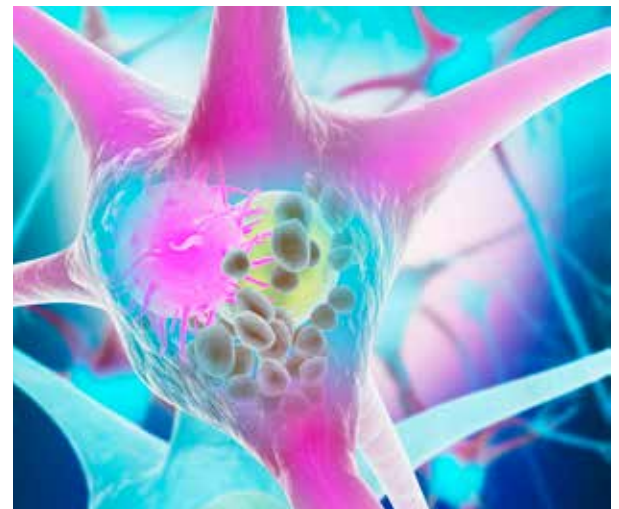


# Inhalt

<b>Editorial</b> Univ.-Prof. PD Dr. Christian Enzinger	5
<b>Kopfschmerz</b> Therapie bei Migräne und Co	6
<b>Schlaganfall</b> Versorgung und Sekundärprävention	12
<b>Multiple Sklerose</b> Krankheitsentitäten abgrenzen	17
<b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b> Update zu neuen Therapien	24
<b>Epilepsie</b> Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen und Kindern	32
<b>Alzheimer</b> Neues zu Amyloid- $\beta$ -Antikörper-Therapien	38
<b>Parkinson</b> Symptome stadiengerecht behandeln	44
<b>Brain Health</b> Das Gehirn gesund halten	50

## Parkinson

Durch Optimierung der Therapie ist heute vielfach auch bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung eine Besserung der Lebensqualität von Patienten erreichbar. *Seite 44*



**Impressum: Medieninhaber und Verleger:** Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 31.500 Stück // **ÖAZ-Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger // **Projektorganisation:** Mag. Marlene Weinzierl // **Anzeigenleitung** Österreichische Ärztezeitung: Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter (Artdirektion), Ing. Eva-Christine Lichtensteiner, Nicole Neiger // **Nachdruck und Wiedergabe,** auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: gettyimages/ kieferpix; Foto Editorial: ÖGK/Gossow // Mit freundlicher Unterstützung von: AbbVie, Alnylam, Angelini, Jazz Pharma, Lundbeck, Merck, Novartis, Pfizer, Ratiopharm, Reckitt Benckiser, Roche, Schwabe, Stada, Teva und Viatrix. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 54 bis 58 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnen die jeweiligen Autoren verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in eingeschlechtlicher Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf alle Geschlechter bezogen.

# Editorial

*Geschätzte Leser\*innen, werte Kolleg\*innen!*

Als derzeit amtierender Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) ist es mir eine Ehre, Ihnen eine Neurologie-Spezialausgabe 2023 in der Österreichischen Ärztezeitung präsentieren zu können.

Wie Sie anhand der Beiträge aus verschiedenen Feldern der Neurologie wie Kopfschmerzen, Schlaganfall, Epilepsie, Neuromuskuläre Erkrankungen, Alzheimererkrankung und Morbus Parkinson erkennen können, hat sich neben allen Fortschritten auf dem Gebiet der Diagnostik und hinsichtlich eines verbesserten Verständnisses der Pathophysiologie neurologischer Erkrankungen die Neurologie zu einem stark therapeutischen Fachgebiet entwickelt. Dies ist das Resultat intensiver Forschungen im Bereich der Neurowissenschaften und bedeutet auch, dass wir von neurologischen Erkrankungen betroffenen Personen zunehmend besser helfen können, auch mit ihrer Erkrankung ein selbstbestimmtes, aktives Leben zu führen.

Wie auch im österreichischen Neurologie-Report 2022 (freier Download: [www.oegn.at/neurologie-report/](http://www.oegn.at/neurologie-report/)) ausgeführt, liegt lt. einer Studie aus 2017 zum „Burden of Neurological Diseases in Europe“ die statistische Prävalenz neurologischer Erkrankungen bei 60,1 Prozent der Bevölkerung der EU. Die Analyse zeigte, dass an erster Stelle der Häufigkeit Migräne und Spannungskopfschmerzen stehen, gefolgt von Schlaganfall, Morbus Alzheimer und anderen Demenzformen.

Gehirnerkrankungen kosteten die Allgemeinheit in Österreich bezogen auf die Einwohnerzahl von 8,5 Millionen im Jahr 2010 16 Milliarden Euro. Aus diesem Grund lohnt es sich, einen Rundumblick wie in dieser Spezialausgabe zu tätigen, um ein Bewusstsein für die Behandelbarkeit von neurologischen Erkrankungen zu generieren und Ihnen, geschätzte Leser\*innen, damit auch einen aktuellen Wissensstand zu vermitteln, der uns erlaubt, von neurologischen Erkrankungen



© Regine Schoettl

Betroffenen und ihre Angehörigen umfassend zu informieren und eine umfassende Behandlung gemeinschaftlich zu realisieren. Letzten Endes werden wir nur gemeinsam zum Erfolg kommen.

Grundlegend ist zu beachten, dass „Volks Gesundheit“ über weite Strecken mit „Gehirngesundheit“ gleichgesetzt werden kann. Dieser Logik folgend schließt diese Artikelserie mit einem Beitrag ab, der darlegt, wie wir unser Gehirn aktiv gesund halten können. Dies trägt auch dem Umstand Rechnung, dass die Vollversammlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 27. Mai 2022 den intersektoralen globalen Aktionsplan zu Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen (sog. IGAP) ratifiziert hat. Damit werden die Mitgliedstaaten verpflichtet, nationale Pläne zur Verbesserung der Diagnose, Behandlung, Versorgung und Prävention neurologischer Erkrankungen zu entwickeln, zu implementieren und dabei die Betroffenen ins Zentrum all dieser Bemühungen zu stellen. An der Umsetzung einer umfassenden Strategie für Österreich wird seitens der ÖGN bereits intensiv gearbeitet und ich bitte Sie, uns dabei zu unterstützen.

In diesem Sinne danke ich Ihnen für Ihr Interesse und natürlich allen Autor\*innen für Ihre Beiträge zu diesem Sonderheft und bitte Sie, diese zentralen Botschaften in Ihren Wirkungsbereichen zu vermitteln.

*Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Graz  
Präsident der Österreichischen Gesellschaft  
für Neurologie (ÖGN)*

# Kopfschmerz

## THERAPIE BEI MIGRÄNE UND CO

Am Beginn jeder Kopfschmerzdiagnostik steht die Differentialdiagnose, die sich auf die Anamnese und die neurologische Untersuchung stützt. Primäre Kopfschmerzen treten am häufigsten auf. Ein Blick auf die wichtigsten von ihnen, ihre Besonderheiten und aktuelle Therapieoptionen.

**K**opfschmerz ist neben Schwindel das häufigste neurologische Symptom einer akuten ärztlichen Konsultation, wobei es sich dabei überwiegend um einen primären Kopfschmerz handelt. Jeder Kopfschmerz, der nicht die Kriterien eines primären Kopfschmerzes erfüllt, ist potentiell ein sekundärer Kopfschmerz. So bedrohlich ein sekundärer Kopfschmerz als Symptom einer anderen Erkrankung sein kann, so selten ist er. Prävalenzdaten variieren zwischen 2,1 Prozent und 12,9 Prozent.

### Differentialdiagnose sekundärer Kopfschmerzen

Um die Differentialdiagnose sekundärer Kopfschmerzen zu erleichtern und sinnlose Diagnostik zu vermeiden, wurde

auf Basis der SNOOP-Liste (systemic symptoms/signs and disease, neurologic symptoms or signs, onset sudden or onset after the age of 40 years, change of headache pattern) SNOOP 10 entwickelt.

Sollte es anhand der SNOOP-10-Liste Hinweise auf das Vorliegen eines sekundären Kopfschmerzes geben, ist eine weiterführende Abklärung, und dies je nach Konstellation rasch, einzuleiten.

Viel häufiger handelt es sich bei den Beschwerden jedoch um primäre Kopfschmerzen wie Migräne, Spannungskopfschmerz oder trigeminoautonome Kopfschmerzen.

Im Folgenden gehen wir näher auf diese Krankheitsbilder ein.

## Migräne

Etwa 15 Prozent der Bevölkerung leiden an Migräne. In Österreich sind dies mehr als 1 Million Menschen. Beginn ist häufig in der Pubertät, mit einem Prävalenzgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer.

Migräneattacken ohne Aura dauern unbehandelt vier bis 72 Stunden (bei Kindern und Jugendlichen zwei bis 72 Stunden). Sie sind meist einseitig, von pulsierendem Charakter, mittlerer bis starker Intensität, begleitet von Übelkeit und/oder Erbrechen oder Licht- und Lärmempfindlichkeit. Körperliche Aktivität verstärkt die Schmerzen.

### **Klinische Symptome**

Bei Migräne mit Aura treten vor den Kopfschmerzen oder zu Schmerzbeginn neurologische Symptome auf, die sich graduell ausbreiten, fünf bis 60 Minuten pro Symptom andauern und vollständig reversibel sind. Stunden vor dem Kopfschmerz können Prodromi wie Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Heißhunger oder Nackensteifigkeit auftreten. Migräne hat eine erhöhte Komorbidität mit Depressionen, Angststörungen und anderen Schmerzkrankungen. Die Diagnose fußt auf der Anamnese und einem unauffälligen neurologischen Status. Wenn keine Warnzeichen vorhanden sind, ist keine Zusatzdiagnostik notwendig.

Die Migräne hat gesicherte genetische und neurobiologische Grundlagen. Es kommt dabei zu einer Funktionsstörung im trigeminovaskulären System und zur Freisetzung inflammatorischer Neurotransmitter, allen voran Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP).

### **Therapie bei Migräne**

Zu den Mitteln der ersten Wahl in der Akuttherapie zählen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Triptane. Erste Wahl unter den NSAR sind Ibuprofen und Acetylsalicylsäure. Ausweichpräparate sind Diclofenac, Paracetamol oder Metamizol.

Triptane sind spezifische Migränemedikamente und als Tabletten, Schmelztabletten, Nasenspray und subkutane Spritze erhältlich. Obwohl sie sicher und wirksam sind, erfolgt die Verschreibung zurückhaltend. Wegen der vasokonstriktiven Effekte sind Triptane bei Schlaganfall, TIA, pAVK oder einer koronaren Herzkrankheit kontraindiziert. Bei vaskulärer Gesundheit können sie auch im höheren Lebensalter angewendet werden. Wirkt ein Triptan bei drei aufeinanderfolgenden Migräneattacken nicht, sollte ein anderes Triptan versucht werden. →

## Kopfschmerz

→ In Österreich werden Sumatriptan, Eletriptan, Frovatriptan und Zolmitriptan von den Kassen erstattet. Bei starker Übelkeit oder Erbrechen sollten vorab Antiemetika genommen werden. Lasmiditan kann eine Alternative für Patienten mit vaskulären Erkrankungen sein, da es keine vasokonstriktive Wirkung aufweist. Es passiert aber die Blut-Hirn-Schranke und kann Schwindel, Schläfrigkeit oder Parästhesien hervorrufen. In Österreich ist Lasmiditan erhältlich, wird aber nicht erstattet.

---

*Bei Migräne ist die Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50 Prozent ein realistisches Ziel.*

---

Gepante, orale CGRP-Rezeptorantagonisten, wurden für die Akuttherapie und Prophylaxe untersucht. In Österreich ist Rimegepant zur Behandlung von Migräneattacken erhältlich, wird aber derzeit nicht erstattet. Gepante hemmen die vasodilatatorische Wirkung von CGRP, daher ist ihr Einsatz bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen kritisch zu sehen.

### Migräneprophylaxe

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich aus besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:  $\geq 3$  Migräneattacken, welche die Lebensqualität einschränken; wenn die Attacken trotz adäquater Akuttherapie über 72 Stunden andauern; bei (beginnendem) Übergebrauch von Akutmedikamenten oder bei Attacken mit beeinträchtigender Aura oder nach migränösem Infarkt.

Ein realistisches Therapieziel ist die Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50 Prozent. Erste Wahl sind Betablocker (Metoprolol, Propranolol, eventuell Bisoprolol), Topiramate, Flunarizin und Amitriptylin sowie bei chronischer Migräne Onabotulinumtoxin A. Wegen der oftmals ungünstigen Nebenwirkungsprofile müssen die oralen Prophylaxen langsam aufdosiert werden. Der Therapieerfolg kann 4 bis 8 Wochen nach Erreichen der (tolerierbaren) Zieldosis beurteilt werden.

### Monoklonale Antikörper und nicht-medikamentöse Therapien

Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP bzw. den CGRP-Rezeptor wirken migränespezifisch. In Österreich sind alle

Antikörper erhältlich: Erenumab s.c., Galcanezumab s.c., Fremanezumab s.c. und Eptinezumab i.v., die monatlich oder alle drei Monate verabreicht werden. Sie werden bei mindestens vier Migränetagen pro Monat erstattet, wenn drei andere Prophylaxen nicht wirkten, nicht verträglich waren oder kontraindiziert sind. Wegen der Hemmung der vasodilatatorischen CGRP-Wirkung ist der Einsatz bei vaskulär Erkrankten kritisch zu sehen.

Neu erhältlich zur Migräneprophylaxe ist in Österreich der orale CGRP-Rezeptorantagonist Rimegepant, er wird derzeit jedoch nicht erstattet.

Zu den wirksamen nicht-medikamentösen Therapien zählen Stressmanagement, progressive Muskelrelaxation, Biofeedback, kognitive Verhaltenstherapie und Ausdauersport. Klassische Akupunktur wirkt besser als Scheinakupunktur, bei kleiner Effektgröße.

## Kopfschmerz vom Spannungstyp (Spannungskopfschmerz)

Kopfschmerz vom Spannungstyp ist der häufigste primäre Kopfschmerz mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 78 Prozent. Er beginnt meist im Alter von 20 bis 30 Jahren, der Prävalenzgipfel liegt um das 40. Lebensjahr. Frauen sind etwas häufiger betroffen.

Spannungskopfschmerzen sind meist beidseitig, drückend, von leichter bis mittlerer Intensität, verstärken sich nicht bei körperlicher Aktivität und dauern 30 Minuten bis sieben Tage. Es gibt keine vegetativen Begleitsymptome, bis auf leichte Licht- oder Lärmempfindlichkeit oder beim chronischen Spannungskopfschmerz leichte Übelkeit. Es besteht eine Komorbidität mit Migräne, anderen Schmerzen, Depressionen und Angststörungen.

### Diagnostik und Pathophysiologie

Die Diagnose fußt auf der Anamnese und einem unauffälligen neurologischen Status. Wenn keine Warnzeichen vorhanden sind, ist keine Zusatzdiagnostik notwendig. Eine manuelle Untersuchung der muskulären Komponente ist sinnvoll.

Die Pathophysiologie ist unklar. Es gibt Hinweise auf genetische Grundlagen. Eine erhöhte Muskelanspannung oder Druckempfindlichkeit kann vorliegen, wobei unklar ist, ob sie ursächlich oder eine Folge der Spannungskopfschmerzen ist.

### Therapie bei Spannungskopfschmerz

Als nicht-medikamentöse Akuttherapie empfiehlt sich das Auftragen von Pfefferminzöl oder Tigerbalsam auf Stirn und →

## Kopfschmerz

→ Schlafen. Medikamentös werden Paracetamol, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure empfohlen. Zweite Wahl sind Ketoprofen, Naproxen, Diclofenac und Metamizol.

---

*Im Unterschied zur Migräne besteht beim Clusterkopfschmerz eine ausgeprägte Bewegungsunruhe.*

---

Eine Prophylaxe wird beim chronischen Spannungskopfschmerz bzw. bei hohem Analgetikakonsum oder Medikamentenübergebrauch empfohlen. In der medikamentösen Prophylaxe ist Amitriptylin die erste, Mirtazapin die zweite Wahl. Venlafaxin, Fluoxetin, Melatonin, Tizanidin und Topiramamat können erwogen werden.

### **Nicht-medikamentöse Prophylaxe**

An nicht-medikamentösen Prophylaxen können Verhaltenstherapie, Entspannungstechniken, Biofeedback, multidisziplinäre Verfahren, Kombinationen (Massage, Wärme, manuelle Therapie, Haltungskorrektur, Nackenübungen) und eventuell Krafttraining, Weichteiltechniken, Ausdauertraining und Akupunktur angewendet werden.

## Trigeminoautonome Kopfschmerzen, Schwerpunkt Clusterkopfschmerz

Zu den Trigeminoautonomen Kopfschmerzen zählen der Clusterkopfschmerz, die paroxysmale Hemikranie, die Hemicrania continua und die kurzdauernden unilateralen neuralgiformen Kopfschmerzattacken (SUNA/SUNCT). Alle sind sehr selten und gehen mit autonomen Begleitsymptomen einher wie konjunktivaler Injektion, Ptose, Lakrimation, Rhinorrhoe, nasaler Kongestion, Lidödem oder Hyperhidrose.

### **Clusterkopfschmerz von Migräne unterscheiden**

Am häufigsten und dennoch mit einer Ein-Jahres-Prävalenz von nur 0,1 bis 0,2 Prozent äußerst selten ist der Clusterkopfschmerz. Durchschnittlich beginnt der Kopfschmerz im Al-

ter von 28 bis 30 Jahren und findet sich in einem Verhältnis von 3:1 öfter bei Männern. Er ist gekennzeichnet durch Attacken, die zwischen 15 und 180 Minuten andauern, streng einseitig und von extremer Intensität sind und von ipsilateral auftretenden autonomen Symptomen wie den oben genannten begleitet werden.

Im Unterschied zur Migräne besteht eine ausgeprägte Bewegungsunruhe. Beim episodischen Clusterkopfschmerz dauern die Episoden meist zwischen ein paar Wochen und Monate. Kommt es innerhalb eines Jahres zu keiner Remission, spricht man vom chronischen Clusterkopfschmerz. Die Diagnose fußt auf der Anamnese und einem unauffälligen neurologischen Status. Bei Erstauftreten sollte eine zerebrale Bildgebung erfolgen, um pathologische Prozesse in der hinteren Schädelgrube auszuschließen.

### **Therapie des Clusterkopfschmerzes**

Die Attacke behandelt man mit Sauerstoff per Inhalation über eine Gesichtsmaske mit Rückatemventil, Sumatriptan s.c. oder Zolmitriptan nasal, eventuell mit Lidocain nasal. Zur Kurzzeitprophylaxe wird Prednisolon in ab- und Verapamil in aufsteigender Dosierung verordnet, zur Prophylaxe beim chronischen Clusterkopfschmerz ist Verapamil erste Wahl; zweite Wahl sind Topiramamat und Lithium. Hilfreich kann die Blockade des N. occipitalis major mit einem Lokalanästhetikum und einem kristallinen Steroid sein.

## Zusammenfassung

Primäre Kopfschmerzen sind nicht bedrohlich, können aber die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen und bedürfen einer adäquaten Akuttherapie und Prophylaxe. Bei Warnzeichen in der Anamnese oder klinischen Untersuchung ist eine Abklärung hinsichtlich sekundärer Kopfschmerzen notwendig. <

*Literatur bei den Verfassern*

**Dr. Sonja-Maria Tesar**

*Klinikum Klagenfurt, LKH Wolfsberg*

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

*Universitätsklinik für Neurologie,*

*Medizinische Universität Wien*

*aerztezeitung.at*

# Schlaganfall

## VERSORGUNG UND SEKUNDÄRPRÄVENTION

20 Prozent aller Schlaganfälle in Österreich sind Rezidiv-Schlaganfälle. Eine frühe Sekundärprävention ist daher maßgeblich. Die einmalige Nachsorge nach drei Monaten reduziert neue kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse um ein Drittel.

**D**as Lebenszeitrisko eines Schlaganfalls in Österreich beträgt 25 Prozent und wird aufgrund der ständig steigenden Lebenserwartung und der Veränderung der Bevölkerungspyramide weiter ansteigen. Schlaganfall ist ein Notfall und jegliche Zeitverzögerung in der Prähospitalphase sollte vermieden werden.

### Therapie aktuell

Da viele therapeutische Maßnahmen zu einem besseren Outcome der Patienten führen, im Folgenden ein kurzer Abriss zu den wichtigsten Punkten.

### *1. Rekanalisation, Thrombolyse, Thrombektomie*

Eine Wiedereröffnung des Gefäßes ist entscheidend (rekanalisierende Therapie). Dies kann medikamentös über eine Thrombolyse oder über eine endovaskuläre Therapie mit einem Stentriever oder durch Aspiration erfolgen. Für die Thrombolysetherapie haben wir ein Zeitfenster von 4,5 Stunden; selten danach basierend auf einer erweiterten CT/MR Bildgebung. Die Alteplase ist das Standardthrombolytikum und wird, wenn verfügbar, über die nächsten ein bis zwei Jahre durch Tenecteplase teilweise ersetzt werden.



Beim Verschluss größerer Gefäße (Karotis interna, M1- und M2-Segmente der Media, Basilaris) sollte neben der Thrombolysetherapie zusätzlich eine Thrombektomie erfolgen. Das Zeitfenster beträgt hier 24 Stunden basierend auf einer erweiterten CT-/MR-Bildgebung. Die intravenöse Thrombolysetherapie wird auf allen Stroke Units durchgeführt und die endovaskuläre Therapie in Thrombektomiezentren.

## 2. Stroke Units

Die Schlaganfallbehandlung sollte auf Stroke Units durchgeführt werden. In Österreich sind die Stroke Units so verteilt, dass mehr als 95 Prozent der Bevölkerung innerhalb von 45 Minuten die nächste Stroke Unit erreichen können. Die Stroke Units versorgen derzeit 70 Prozent der ischämischen Schlaganfallpatienten und eine Erweiterung auf 90 Prozent ist in den nächsten Jahren geplant.

In der Stroke Unit wird unmittelbar mit einer frühen Sekundärprävention begonnen. Der Patient wird früh mobilisiert (innerhalb von 24 Stunden) und häufige Komplikationen wie eine Aspirationspneumonie werden verhindert. Die Frührehabilitation geht dann in eine stationäre oder ambulante Rehabilitation über.

## 3. Schlaganfallpfade

Es ist sehr gut belegt, dass Schlaganfallpfade, wie sie in mehreren Bundesländern in Österreich realisiert sind, zu einem besseren Outcome der Patienten beitragen. Sinn des Schlaganfallpfades ist eine Standardisierung von Diagnostik und Behandlung in allen Krankenhäusern eines Bundeslandes mit Prozessoptimierung und Vermeidung von Schnittstellen. In Österreich wird die Qualität der Schlaganfallbehandlung durch Register laufend kontrolliert.

## 4. Post-Stroke-Komplikationen

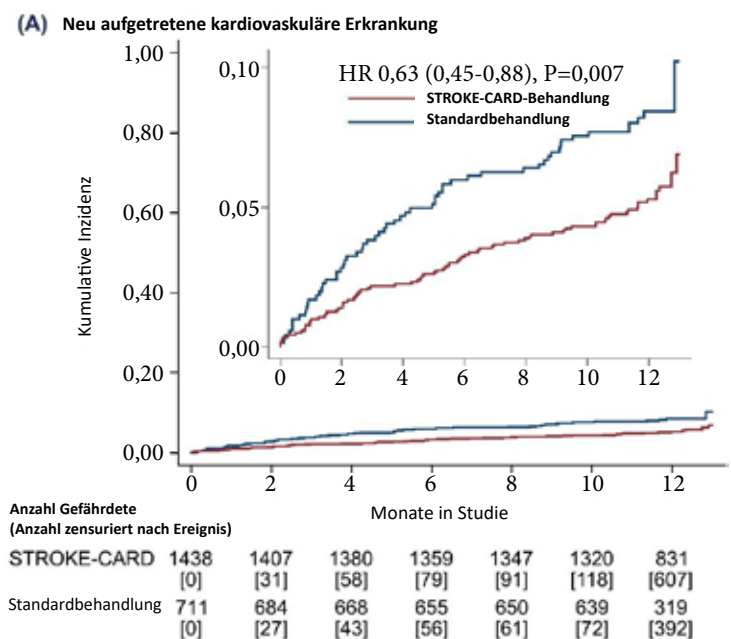
Schlaganfall ist eine klassische akute Erkrankung, hat aber auch eine chronische Komponente. Viele der Patienten entwickeln nach Entlassung aus dem Krankenhaus oder Rehabilitationszentrum Post-Stroke-Komplikationen wie Fatigue, progredient kognitive Defizite, Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen, Frakturen, Inkontinenz oder Epilepsie. Die Häufigkeit dieser Komplikationen liegt zwischen 3 Prozent und 60 Prozent.

Das Rezidivrisiko eines Schlaganfalls beträgt je nach Ursache zwischen 1 Prozent und 21 Prozent pro Jahr. Immer noch sind 20 Prozent aller Schlaganfälle in Österreich Rezidiv-Schlaganfälle, die auf

eine meist nicht konsequente Sekundärprävention zurückzuführen sind. Eine standardisierte Nachsorge (multidisziplinäre Visite drei Monate nach einem Schlaganfall) kann das Risiko eines Rezidivs senken, aber auch das funktionelle Outcome von Schlaganfallpatienten verbessern. Ein Aufbau einer standardisierten Schlaganfallnachsorge in ganz Österreich mit den Allgemeinmedizinern ist ein sehr großes Anliegen.

Österreich ist eines der wenigen Länder, in denen es einen nationalen Qualitätsstandard Schlaganfall gibt und die Qualität der Schlaganfallversorgung in allen Krankenhäusern kontrolliert wird. Wenn ein Patient mit einem ischämischen Schlaganfall rasch ins Krankenhaus kommt (am besten in der ersten Stunde) und alle hier beschriebenen Maßnahmen umgesetzt werden, hat er eine Chance von 65 bis 70 Prozent, ohne Behinderung nach drei Monaten auszusteigen. Die Schlaganfallbehandlung wird durch ein Schlaganfallteam durchgeführt, in dem Ärzte, Therapeuten, Pflege, Sozialarbeiter und andere Berufsgruppen vertreten sind. Ein guter Konnex zu anderen Fachdisziplinen und zu den Allgemeinmedizinern ist entscheidend für eine perfekte Versorgung der Patienten. →

**Abb. 1:** Der Effekt der STROKE-CARD-Behandlung auf die ko-primären Endpunkte



Kumulative Inzidenz des gemeinsamen kardiovaskulären Endpunktes (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod zwischen Entlassung aus dem Akutkrankenhaus und der 12-Monats-Visite). Das Insert zeigt dieselben Daten mit einer vergrößerten Y-Achse. HR = hazard ratio (Risikoquotient).

Quelle: Willeit P et al.: STROKE-CARD care to prevent cardiovascular events and improve quality of life after acute ischaemic stroke or TIA: A randomised clinical trial. *EclinicalMedicine* 2020 Aug; 25: 100476; modif.

## → Sekundärprävention

Eine der Komplikationen nach einem Schlaganfall ist das Risiko für einen Rezidiv-Schlaganfall. Dieses liegt bei ca. 9,5 Prozent in fünf Jahren, das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (akutes Koronarsyndrom, Insult oder vaskulärer Tod) beträgt in diesem Zeitraum 12,9 Prozent. Im Vergleich zum erstmaligen Schlaganfall ist das Outcome bei diesen Patienten schlechter, die Mortalität höher und die Kosten für das Gesundheitswesen steigen exponentiell an. Bei einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) bilden sich die Symptome zwar innerhalb weniger Stunden komplett zurück. Dennoch ist das Schlaganfall-Risiko vor allem in den Tagen unmittelbar nach der Attacke deutlich erhöht.

Der Rezidiv-Prophylaxe kommt somit eine besondere Bedeutung zu. Dies gelingt nur mit einer der Ätiologie angepassten nicht-medikamentösen und medikamentösen Sekundärprävention.

### Rezidiv-Prophylaxe

#### Blutdruck

Der Blutdruck sollte nach einem Schlaganfall oder einer TIA langfristig unter 140/90 mmHg gesenkt werden. Je nach Alter der Betroffenen, Verträglichkeit der Blutdrucksenker und Vorerkrankungen ist sogar eine Senkung auf systolisch 120 bis

130mmHg zu erwägen, wobei das Erreichen der Zielblutdruckwerte einen höheren Stellenwert als die Wahl der antihypertensiven Therapie hat. Zur Blutdrucksenkung nach Hirninfarkt oder TIA stehen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Calcium-Antagonisten und entsprechende Kombinationen zur Verfügung.

#### Cholesterin

Als Zielwert der cholesterinsenkenden Therapie gilt ein LDL-C-Wert von zumindest unter 70 mg/dl, alternativ kann eine Reduktion von > 50 Prozent des Ausgangswerts angestrebt werden. Bei Patienten, deren Schlaganfallursache auf atherosklerotischer Basis entstanden ist und die somit ein sehr hohes Risiko für ein Rezidiv haben, sollte der LDL-C-Wert auf unter 55 mg/dl gesenkt werden; für Patienten mit Atherosklerose und einem zweiten vaskulären Ereignis innerhalb von zwei Jahren sollte sogar ein Zielwert von 40 mg/dl LDL-C angestrebt werden. Mittlerweile stehen hier viele Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

#### Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes sollten nach einem Schlaganfall in jedem Fall auf eine gute Blutzuckereinstellung achten. Der Langzeitzuckerwert (HbA1c) sollte unter 7 Prozent betragen, besser noch unter 6,5 Prozent, wenn dies ohne Hypoglykämien erreichbar ist.

#### Schlafapnoe

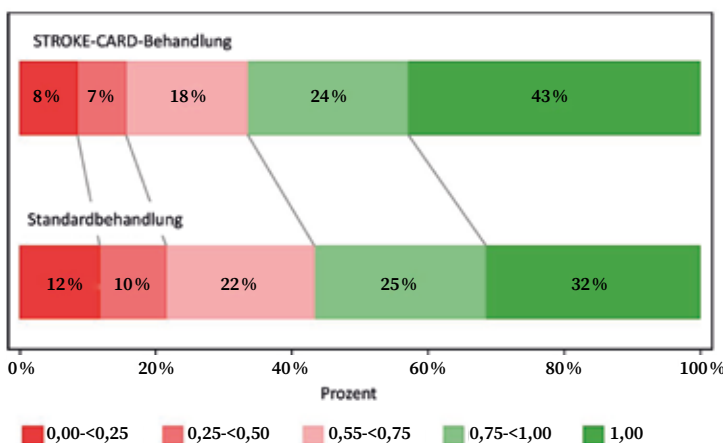
Nach einer Schlafapnoe als zusätzlichem Risikofaktor sollte gezielt gesucht werden. Die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP) ist bei mittelschwerer bis schwerer Schlafapnoe die Therapie der Wahl.

#### Thrombozytenfunktionshemmer oder orale Antikoagulation

Bei Patienten mit atherosklerotischem, nicht kardiogen embolischem Schlaganfall ist eine lebenslange Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern indiziert. Von den aktuell zur Verfügung stehenden Thrombozytenfunktionshemmern sind Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Ticagrelor von Relevanz.

Basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Studien wird nach einem leichten, nicht kardiogen embolischem Schlaganfall oder einer Hochrisiko-TIA die frühe und kurzfristige (d. h. innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn) Gabe einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel für 21 Tage oder alternativ ASS und Ticagrelor für 30 Tage empfohlen.

**Abb. 2:** Lebensqualität (EQ-5D-3L Score) bei der 12-Monats-Visite



Verteilung der Kategorien der Lebensqualität basierend auf dem EuroQol-5-Dimensionen-3-Level (EQ-5D-3L) zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite. Höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

Quelle: Willeit P et al.: STROKE-CARD care to prevent cardiovascular events and improve quality of life after acute ischaemic stroke or TIA: A randomised clinical trial. EClinicalMedicine 2020 Aug; 25: 100476; modif.

Bei Patienten mit kardiogen embolischem Schlaganfall auf Basis eines Vorhofflimmerns ist eine Therapie mit einer oralen Antikoagulation (bevorzugt nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien) empfohlen. Neueste Studien zeigen, dass die Gabe dieser Therapie bereits sehr früh nach dem Schlaganfall (je nach Größe der Läsion in der Bildgebung) sicher zu sein scheint.

### **STROKE-CARD-Studie: Verbesserte Nachsorge**

Am besten durchführbar ist das mit einem validierten, international akzeptierten Standard der Schlaganfall-Nachsorge, wie die bahnbrechende STROKE-CARD-Studie, welche im Jahr 2020 publiziert wurde, zeigen konnte.

Durch die Etablierung einer einmaligen Nachsorge nach ungefähr drei Monaten mit einem multidisziplinären Team (bestehend aus Pflegepersonal, Therapeuten, Psychologen, ärztlichem Personal) konnten kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) um circa ein Drittel gesenkt werden. Weiters zeigten sich deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Abbildungen).

Die STROKE CARD ist die einzige Studie, die eine Senkung des kardiovaskulären Endpunkts zeigen konnte. Dies führte dazu, dass seit 01.02.2022 auch eine einmalige ambulante medizinische Einzelleistung (MEL-Leistung) nach TIA und Schlaganfall im Rahmen einer Dreimonatsvisite etabliert wurde.

Ziel ist es, die strukturierte Schlaganfall-Nachsorge österreichweit zu etablieren. Dies stellt die neurologischen Abteilungen vor neue Herausforderungen, die Leistungen des im stationären Bereich gut etablierten interdisziplinären Stroke-Unit-Teams auch ambulant anzubieten. <

### *Literatur bei den Verfassern*

#### **Priv.-Doz. Dr. Ferrari Julia**

*Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien*

#### **Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl**

*Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Innsbruck*

# Multiple Sklerose

## KRANKHEITSENTITÄTEN ABGRENZEN

Da sich Behandlungsstrategie und Krankheitsverlauf bei Multiple Sklerose, NMOSD und MOGAD deutlich unterscheiden, ist eine frühe Abgrenzung angezeigt. Ein kompakter Überblick.

**B**edeutende Fortschritte im Bereich der Neuroimmunologie haben in den letzten Jahrzehnten zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis, einer präziseren Diagnose und neuen therapeutischen Optionen von Krankheiten wie der Multiple Sklerose (MS) und verwandten Entitäten geführt. Trotz allem stellen diese Erkrankungen weiterhin zum Teil eine große diagnostische Herausforderung dar und auch die Therapie wird zunehmend komplexer.

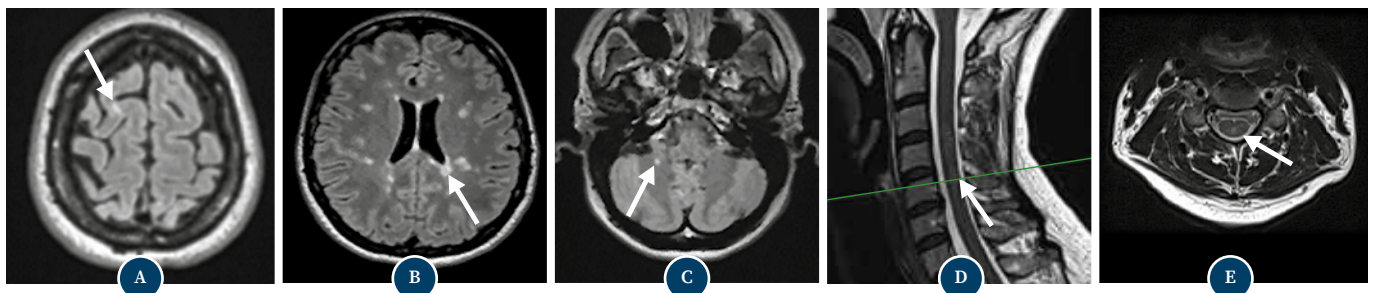
MS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und der weitaus häufigste Vertreter in dem Spektrum der entzündlichen-demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen. Neben Raritäten sind die zwei wichtigsten Differentialdiagnosen die Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung (NMOSD) und die MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOGAD). Da die MS-Diagnose vorwiegend junge Erwachsene betrifft, ein hohes Risiko für eine bleibende Behinderung birgt und effektive Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist die

Diagnose bereits bei den ersten Symptomen von großer klinischer Bedeutung.

### Klinisches Bild

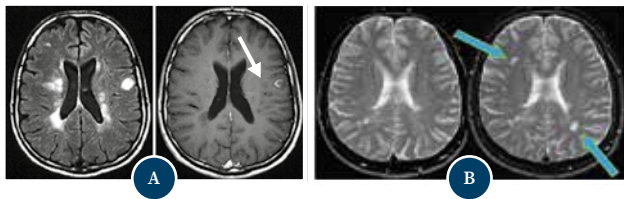
Das klinische Bild einer MS unterscheidet sich im Schweregrad, klinischen Verlauf und der Symptomatik interindividuell deutlich. Bei circa 85 Prozent der Betroffenen beginnt die Erkrankung mit einem schubförmigen Verlauf (Relapsierende MS, RMS) mit zwischenzeitlicher vollständiger oder incompletter Remission der Symptomatik. Die einzelnen Schübe können je nach Lokalisation der betroffenen Region im ZNS zu unterschiedlicher Symptomatik wie zum Beispiel Visusstörung, Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen führen. Die Symptomatik kann sowohl monofokal als auch multifokal sein.

Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Häufigkeit von klinischen Schüben variiert bei einzelnen stark und beträgt im Schnitt unbehandelt 0,5 pro Jahr. Dahingegen steht bei →



**Abb. 1:** Evidenz für räumliche Dissemination anhand der MRT. Multiple MS-typische Läsionen (siehe Pfeile) an zumindest zwei von vier unterschiedlichen Lokalisationen, d. h., (juxta)kortikal (A), periventrikulär (B), infratentoriell (C), spinal [sagittal (D), axial (E)]

## Multiple Sklerose



Simultan Gadolinium-anreichernde (Pfeil) und nicht anreichernde Läsionen zu beliebigem Zeitpunkt, ohne Unterscheidung klinisch symptomatischer und asymptomatischer Läsionen

### ODER

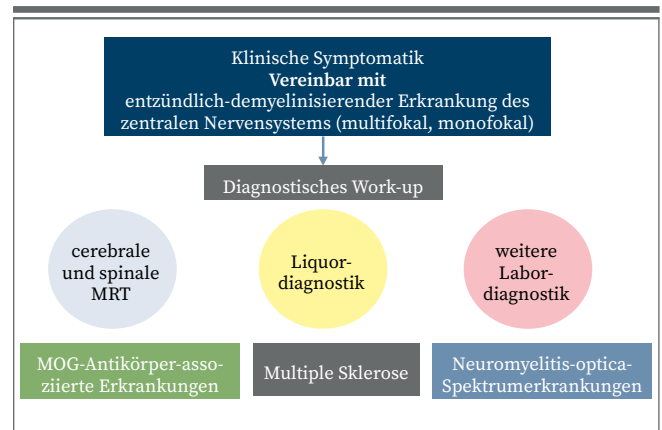
Auftreten einer neuen T2-hyperintensiven und/oder Gadolinium-anreichernden Läsion in einem Folge-MRT im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung, unabhängig vom Timing der Untersuchungen

### ODER

Liquordiagnostik: Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden

**Abb. 2:** Nachweis zeitlicher Dissemination über paralleles Vorkommen von Kontrastmittel- (KM) bzw. nicht KM-aufnehmenden Läsionen (A), neue Läsionen im zeitlichen Verlauf (B) oder mittels Liquordiagnostik (ohne Bild)

modifiziert nach Thompson A et al., Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173



**Abb. 3:** Diagnostische Abklärung

### Abgrenzung der MOGAD

Durch die Entdeckung der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-(MOG)-Antikörper hat sich in den letzten Jahren eine neue Krankheitsentität abgrenzen lassen. Das klinische Bild ist variabler als bei der NMOSD und Kinder sind häufiger als Erwachsene betroffen. Typisches klinisches Bild ist eine Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) insbesondere bei Kindern, während sich eine MOGAD bei Erwachsenen häufiger wie eine NMOSD mit einer ON oder LETM manifestiert. Eine Besonderheit bei MOGAD ist, dass im Gegensatz zur RMS und NMOSD monophasische Verläufe überwiegen. Je nach Studienpopulation liegt das Risiko einer multiphasischen Erkrankung zwischen 35 und 50 Prozent.

### Diagnose

Bei Vorliegen einer für eine entzündlich-demyelinisierende ZNS-Erkrankung typischen Anamnese und Klinik kann die weitere diagnostische Abklärung eingeleitet werden. Für die Diagnose (und Differentialdiagnose) einer MS spielen die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Liquordiagnostik die größte Rolle. Eine weiterführende Labordiagnostik ist nur bei dem Verdacht auf Differentialdiagnosen von Bedeutung.

Die Diagnose der MS erfolgt anhand der revidierten McDonald-Kriterien 2017, wobei im Rahmen eines ersten klinischen Ereignisses der Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination gefordert ist. Dies ist anhand der MRT für die räumliche (Abb. 1) und zeitliche Dissemination (Abb. 2) möglich oder mittels Liquordiagnostik für die zeitliche Dissemination (positive oligoklonale Banden im Liquor).

Da sich bei der NMOSD und der MOGAD die Behandlungsstrategien und der Krankheitsverlauf unterscheiden, ist eine frühe Abgrenzung von einer MS erforderlich (Abb. 3 und Tab. 1). Bei klinischen atypischen Zeichen einer MS bzw. typischer Klinik oder Bildgebung für eine NMOSD oder eine MOGAD (z.B. LETM, bilaterale ON, ADEM) sollten daher die für die NMOSD hochspezifischen und sensitiven Aquaporin-4(AQP-4)-Antikörper →

→ der primär progredienten Verlaufsform (PPMS) eine langsam progrediente Symptomatik im Vordergrund. Diese manifestiert sich bei dem größten Teil der Patienten mit einer zunehmenden spastischen Para-/(Tetra-)Parese, kann aber auch mit einem langsam progredienten cerebellären Syndrom beginnen.

### Abgrenzung der NMOSD

Im Gegensatz dazu liegt bei einer NMOSD immer ein schubförmiger Verlauf vor. Typische klinische Zeichen einer NMOSD sind rezidivierende Optikusneuritiden (ON) und Myelitiden. Weitere klinische Syndrome sind das Area-postrema-Syndrom mit der Trias aus Singultus, Nausea und Vomitus oder eine symptomatische Narkolepsie. Die Schübe haben einen deutlich höheren Schweregrad als bei einer MS. Während ein fast vollständiger Visusverlust oder eine bilaterale Sehnervbeteiligung bei einer MS äußerst selten sind, ist dies bei einer NMOSD ein klassischer Befund.

Ebenso weist eine langstreckige Myelitis über drei Wirbelkörpersegmente (Longitudinale Extensive Transverse Myelitis, LETM) mit ausgeprägten symmetrischen, bilateralen Paresen und einer schweren neurogenen Blasenentleerungsstörung auf eine NMOSD hin, im Gegensatz zur bei MS typischen partiellen kurzstreckigen Myelitis. Ohne aggressive Behandlung des akuten Schubes mit einer Glukokortikoidtherapie und auch einer frühen Plasmapherese ist das Risiko für einen schweren Residualzustand bereits nach dem ersten Schub hoch.

## Multiple Sklerose

**Tab. 1:** Unterscheidung zwischen Multipler Sklerose (MS), Aquaporin-4-positiver Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (AQP4) und MOG-assoziierten Erkrankungen (MOG) anhand von Befunden der MRT des Myelons

	sagittal	axial	T2	T1	Gadolinium
<b>MS</b>	kurz segmental multipel	multipel, asymmetrisch; posterior und peripher	hyperintens fokal scharf abgrenzbar	isointens; selten hypo- intens, wenn chronisch	in den meisten akuten Läsionen; variables Muster; Ring in 20 %
<b>AQP4</b>	longitudinale extensive Myelitis (LETM), wenn akut; kürzer, wenn chronisch	singulär, zentral; uni- lateral, peripher	hyperintens „bright spotty“ (Kavitation)	hypointens bei akuten Läsionen	in den meisten akuten Läsionen; Ring in 30 %; irregulär oder punkt- förmig
<b>MOG</b>	LETM, wenn akut, kaudal im Rückenmark	wie AQP4-Fälle	hyperintens	für gewöhnlich hypo- intens	variabel, seltener als bei AQP4

modifiziert nach Ciccarelli, Cohen, Reingold, Weinshenker; Lancet Neurol 2019

→ bzw. die MOG-Antikörper im Serum bestimmt werden. Da in der Literatur einige wenige Fälle mit MOG-Antikörpern nur im Liquor beschrieben wurden, macht bei hohem klinischen Verdacht und negativem Befund im Serum im Einzelfall auch eine Bestimmung der MOG-Antikörper im Liquor Sinn.

## Therapie

In kaum einem Feld in der Neurologie hat die Therapie in den letzten Jahrzehnten solche Fortschritte wie in der Neuroimmunologie gemacht. Die Behandlung beruht auf drei Säulen:

1. Behandlung des akuten Schubs
2. krankheitsmodifizierende Therapie (DMT)
3. symptomatische Maßnahmen

### MS

Bei der MS stehen uns bezüglich der DMT verschiedene Substanzklassen und Präparate zur Verfügung. Diese unterscheiden sich in ihrem immunmodulatorischen/immunsuppressiven Potential, ihrer Effektivität, dem Nebenwirkungs- und Risikoprofil sowie der Applikationsform deutlich voneinander. Die Auswahl der geeigneten Therapie hängt von der Krankheitsaktivität, dem Krankheitsverlauf und von individuellen Patientenmerkmalen wie zum Beispiel Familienplanung ab. Zukünftige Forschung zielt auf eine verbesserte Therapiestratifizierung bereits zu Krankheitsbeginn ab.

### NMOSD

Da bei der NMOSD der Krankheitsverlauf aggressiver ist, erfordert bereits die erste klinische Manifestation die unmittelbare Einleitung einer DMT. Bis vor wenigen Jahren beruhte diese vorwiegend auf kleinen Fallstudien und Erfahrungen aus Registerstudien, seit kurzem stehen allerdings drei Präparate (Eculizumab, Satralizumab, Inebilizumab), welche in verblindeten placebokontrollierten Phase-III-Studien für wirksam befunden wurden, für die AQP-4-Antikörper-positive NMOSD zur Verfügung.

### MOGAD

Ein anderes Therapiekonzept muss bei MOGAD zur Anwendung kommen. Bei Diagnosestellung ist der zukünftige Krankheits-

verlauf – ob monophasisch oder multiphasisch – derzeit nicht zu prognostizieren. Aus diesem Grund sollte nach einem ersten Ereignis nur in Ausnahmefällen eine DMT eingeleitet werden und vorerst der weitere Krankheitsverlauf beobachtet werden. Ob eine Serokonversion zu negativen MOG-Antikörpern eine Prognose und Therapieentscheidung in Zukunft ermöglichen wird, ist derzeit Gegenstand von Forschungsaktivitäten.

## Zusammenfassung und Ausblick

MS und verwandte neuroimmunologische Erkrankungen stellen für behandelnde Neurologen trotz großer Fortschritte in den letzten Jahrzehnten nach wie vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Für ein effektives Management bedarf es einer frühzeitigen korrekten Diagnose, um die Morbidität zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Aktuelle Forschung liefert vielversprechende Ansätze für zukünftige Therapien und konzentriert sich auf eine verbesserte Therapiestratifizierung bereits zu Beginn der Erkrankung und die Behandlung der langsamen Progredienz.

So deuten (allerdings retrospektive) Studien aus dem skandinavischen Raum darauf hin, dass ein früherer Einsatz einer intensivierten, hocheffizienten Therapie gegenüber einem späteren Einsatz einen deutlich verbesserten Langzeitverlauf der Erkrankungen bedingt. Prospektive wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Thematik sind am Laufen. Zudem haben insbesondere B-Zell-depletierende Therapien durch neue Studiendaten und alternative Applikationsrouten wie subkutaner (statt intravenöser) Verabreichung in der Behandlung aktiver Formen der MS einen hohen Stellenwert erhalten und von aktuell laufenden Studien, die in Phase III die Wirksamkeit und Sicherheit von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKIs) testen, ist gegebenenfalls eine Therapie mit neuem Wirkmechanismus und Effekt auf Mikroglia zu erwarten. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger**  
 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
**Dr. Franziska Di Pauli, PhD**  
 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

# Neuromuskuläre Erkrankungen

## UPDATE ZU NEUEN THERAPIEN

Zwei neue Substanzen zur Behandlung des adulten Morbus Pompe, Medikamente bei ATTRv-PNP und in den USA wurde die erste Gentherapie zur Behandlung von ALS-Patienten mit *SOD1*-Mutation zugelassen: Wirkstoffe und Neuigkeiten auf dem Gebiet der seltenen neuromuskulären Erkrankungen.

**N**euromuskuläre Erkrankungen umfassen Erkrankungen der Nervenzellen, insbesondere der Motoneurone, der peripheren Nerven, der neuromuskulären Übertragung und auch des Muskels. Sie sind entweder erworben oder genetisch bedingt. In diesem Artikel geben wir ein kurzes Update zu neuen innovativen Therapien, die in den letzten Jahren zugelassen wurden oder kurz vor der Zulassung stehen.

### Erkrankungen der Motoneurone

#### *Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)*

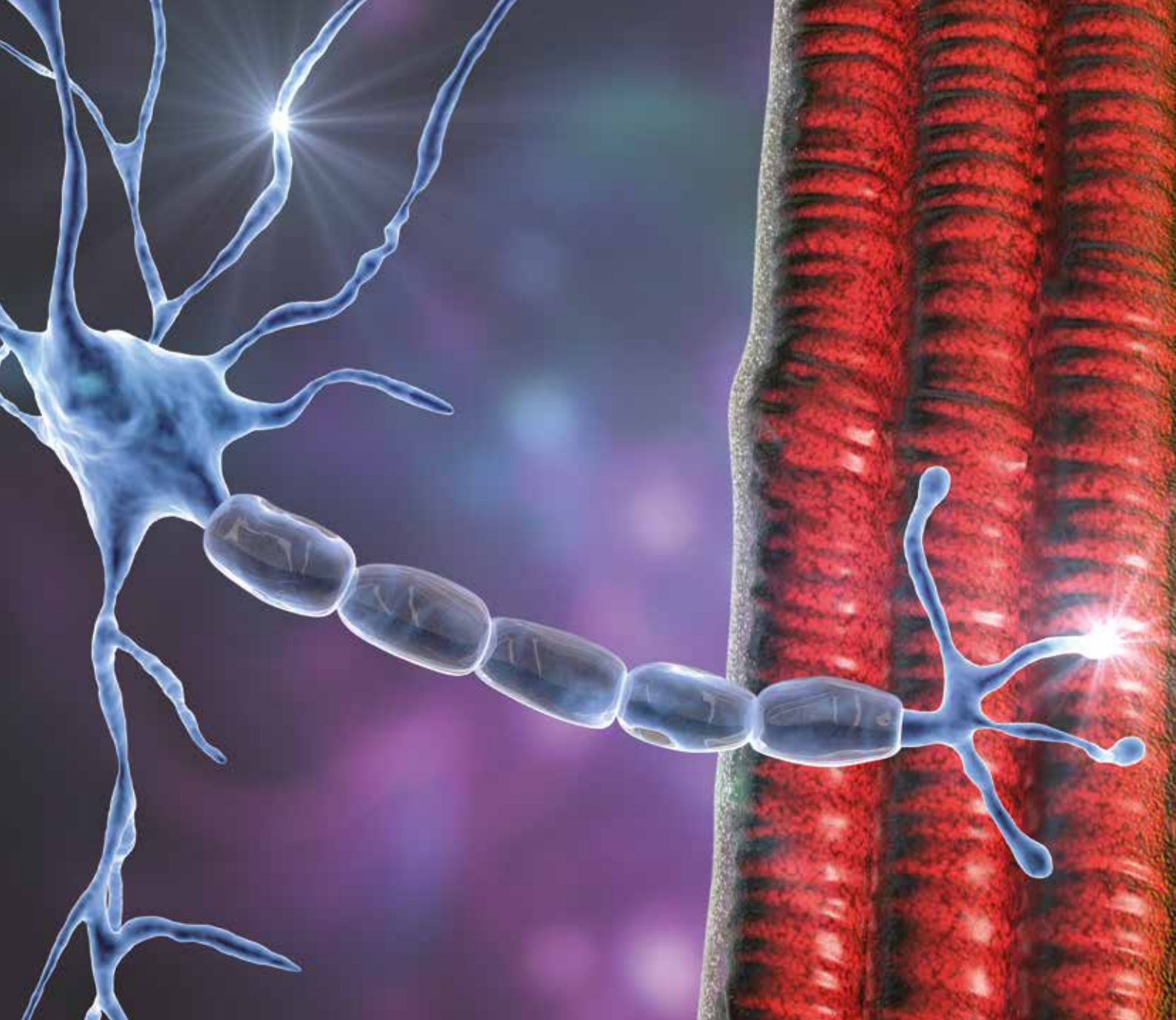
Bei der Amyotrophen Lateralsklerose handelt es sich um die häufigste Motoneuronenerkrankung, die nach wie vor durch einen rasch progredienten Verlauf gekennzeichnet ist und in den meisten Fällen innerhalb von zwei bis vier Jahren tödlich verläuft. Die intensive Erforschung biologischer Grundlagen sowie die Erstellung neuer Studienkonzepte hat jedoch dazu geführt, dass die Zahl klinischer Studien in den vergangenen Jahren rasant zugenommen hat und nun mehrere Medikamente von der FDA zugelassen wurden bzw. in Europa von der EMA gerade hinsichtlich ihrer Wirksamkeit geprüft werden.

**Edaravone** ist ein Antioxidans, das den Untergang der Motoneurone verlangsamen soll. Das Medikament wurde im Mai 2017 von der FDA zugelassen und ist seither in den USA, aber auch in anderen Ländern wie Japan, Kanada und der Schweiz erhältlich. Der Antrag auf Zulassung des Medikamentes in

Europa wurde nach einer ersten Prüfung durch die EMA seitens des Herstellers zurückgezogen, da es mehrere Kritikpunkte an der Phase-3-Studie gab. Insbesondere fehlte der Nachweis einer Wirksamkeit im Hinblick auf die Überlebenszeit, sodass ein Effekt in der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) als alleiniges Wirksamkeitskriterium als unzureichend angesehen wurde. Außerdem wurde auch die Beobachtungszeit von 24 Wochen als zu kurz erachtet.

Bisher wurde Edaravone im monatlichen Abstand an zehn aufeinanderfolgenden Wochentagen als Infusion verabreicht, jedoch ist es inzwischen auch als orale Suspension erhältlich. Inzwischen liegen auch Daten aus diversen retrospektiven und prospektiven Kohortenanalysen vor, die in Zusammenschau jedoch uneinheitliche Ergebnisse zur Wirksamkeit von Edaravone bieten.

**AMX0035** stellt eine orale Medikamentenkombination von Natriumphenylbutyrat sowie Taurursodiol dar und wurde im September 2022 von der FDA noch vor dem Vorliegen der Phase-3-Studiendaten für die Therapie der ALS zeitlich begrenzt zugelassen („conditional approval“). Als chemisches Chaperon ist Natriumphenylbutyrat für die Stabilisierung von Proteinstrukturen am endoplasmatischen Retikulum verantwortlich und dürfte die durch fehlgefaltete Proteine hervorgerufene Toxizität bei der ALS reduzieren. Taurursodiol dagegen besitzt antiapoptotische und neuroprotektive Eigenschaften, indem es primär an den Mitochondrien wirkt und den Energiemetabolismus stabilisiert. Die Zulassung basiert auf Daten einer Phase-2-Studie und der offenen Verlängerungsphase (CENTAUR-Studie).



Aus den Daten geht hervor, dass AMX0035 die Erkrankungsprogression verlangsamen und das Überleben verlängern kann. Eine Phase-3-Studie (PHOENIX-Studie) mit Einschluss einer größeren Zahl an Patienten und einer längeren Beobachtungszeit von 48 Wochen soll die Daten der Phase-2-Studien nun verifizieren. Mit einem Ergebnis ist 2024 zu rechnen.

Mit **Tofersen** wurde von der FDA im April 2023 die erste Gentherapie für ALS-Patienten mit ursächlichen Mutationen im *SOD1*-Gen zugelassen. Es handelt sich dabei um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das durch spezifische Interaktion mit der (prä)mRNA die Translation in ein Protein hemmt. Im Falle von Tofersen bindet das ASO an die *SOD1*-mRNA, sodass insgesamt weniger fehlgefaltetes Protein gebildet und folglich die Zelltoxizität gemindert wird. Die Verabreichung von 100 mg Tofersen erfolgt intrathekal und im ersten Monat zweiwöchentlich, danach in monatlichen Abständen.

In der Phase-3-Studie (VALOR-Studie) wurde der primäre Endpunkt, die anhand der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) gemessene Progression, nicht erreicht. Allerdings kam es unter der Therapie mit Tofersen zu einer deutlichen Abnahme des Biomarkers Neurofilament light chain (NfL), was von der FDA als ausreichendes Kriterium für die Wirksamkeit anerkannt wurde. Inzwischen liegen auch Daten aus der offenen Verlängerungsphase vor, die die Wirksamkeit bestätigen. In Europa ist Tofersen aktuell über ein „Early Access Programm“ verfügbar, bis Ende 2023 sollte auch die Entscheidung der EMA zur Zulassung vorliegen.

### *Spinale Muskelatrophie (SMA)*

Bei der Spinalen Muskelatrophie handelt es sich um eine Motoneuronerkrankung auf Basis von Mutationen des *SMN1*-Gens, wobei die Prognose sehr stark von der Kopienzahl des paralogen *SMN2*-Gens abhängt. Der Austausch eines Nukleo- →



## Neuromuskuläre Erkrankungen

→ tids in *SMN2* führt dabei zu einem alternativen Spleiß-Prozess bei ca. 90 Prozent der Transkripte, mit Verlust der von Exon 7 kodierten Region, und somit zu einem verkürzten, instabilen Genprodukt. Bei ein bis zwei *SMN2*-Kopien manifestiert sich die Erkrankung meist kurz nach der Geburt und führt unbehandelt innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod, bei vier bis sechs *SMN2*-Kopien hingegen treten Symptome erst im Jugend- und Erwachsenenalter auf und die Progression erfolgt sehr langsam. Oft erreichen die Patienten ein normales Lebensalter.

Aktuell stehen mit **Nusinersen**, **Onasemnogen abeparvovec-xioi** und **Risdiplam** äußerst wirksame Therapien zur Verfügung, die gleichzeitig eine neue Ära in der Behandlung seltener genetischer Erkrankungen eingeleitet haben. Für adulte SMA-Patienten sind Nusinersen und Risdiplam zugelassen.

Bei Nusinersen handelt es sich um ein ASO, das durch Interaktion mit der *SMN2*-prä-mRNA den Spleiß-Prozess derart modifiziert, dass die von Exon 7 kodierte Region in den *SMN2*-Transkripten erhalten bleibt und die Translation in das stabile Genprodukt begünstigt wird. Die Zulassung durch die EMA erfolgte, obwohl in den Zulassungsstudien ENDEAR und CHERISH nur Säuglinge bzw. Kinder bis zum 12. Lebensjahr eingeschlossen waren. Es liegen inzwischen allerdings Daten aus zwei großen Beobachtungsstudien aus Deutschland und Italien vor, aus denen hervorgeht, dass die Therapie mit Nusinersen auch bei erwachsenen SMA-Patienten zu einer klinischen Stabilisierung bzw. Verbesserung führt.

Risdiplam ist eine Therapie zur oralen Einnahme mit Zulassung für SMA-Patienten aller Altersstufen. Als „small molecule“ kommt es auch hier durch Interaktion mit der *SMN2*-prä-mRNA zur Translation eines stabilen Genproduktes. Belastbare Daten zur Wirksamkeit bei Erwachsenen liegen aktuell keine vor. In der SUNFISH-Studie wurden zwar auch erwachsene SMA-Patienten eingeschlossen, jedoch machte ihre Zahl mit 22 die Minderheit aus. Wie bei Nusinersen wird es auch bei Risdiplam auf groß angelegte Beobachtungsstudien hinauslaufen, um Genaueres über die Wirksamkeit bei erwachsenen SMA-Patienten zu erfahren.

## Erkrankung der peripheren Nerven

### *Polyneuropathie bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose*

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung, die sich in Form einer Polyneuropathie (ATTRv-PNP), einer hypertrophen Kardiomyopathie (ATTRv-CMP) oder einer Kombination dieser beiden manifestiert. Ursache sind instabile TTR-Tetramere, die zerfallen; die entstehenden Monomere

aggregieren, lagern sich im Gewebe ab und führen so zur Gewebsschädigung.

Während sie in endemischen Gebieten wie Portugal, Frankreich, Schweden oder Zypern vor allem um das 30. Lebensjahr auftritt, ist sie in nicht-endemischen Gegenden wie Österreich eine Erkrankung des höheren Alters.

Die sensomotorische Polyneuropathie ist gekennzeichnet durch eine rasche Progredienz und eine autonome Mitbeteiligung, oft verbunden mit Gewichtsverlust. Seit längerem sind zur Behandlung der ATTRv-PNP der TTR-Stabilisator **Tafamidis** (oral, täglich), das Antisense-Oligonukleotid **Inotersen** (subkutan, einmal wöchentlich) und die interferierende RNA **Patisiran** (intravenös, alle drei Wochen) zugelassen.

---

### *In Österreich ist die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) eine Erkrankung des höheren Alters.*

---

Letztes Jahr wurde **Vutrisiran** als neues subkutanen Medikament, das nur alle drei Monate einmal verabreicht wird, zugelassen. Vutrisiran hat sich in der HELIOS-A-Studie als wirksam zur Behandlung der ATTRv-PNP erwiesen. Die normalerweise rasch progrediente ATTRv-PNP hat sich unter Vutrisiran-Therapie im Mittel über 18 Monate stabilisiert und der Abfall des TTR im Serum war vergleichbar mit der TTR-Reduktion unter Patisiran. Relevante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Wirksamkeit zur Behandlung der ATTRv-CMP wird in der HELIOS-B-Studie untersucht, deren Ergebnisse nächstes Jahr erwartet werden.

## Erkrankung der neuromuskulären Übertragung

### *Myasthenia gravis (MG)*

Die Myasthenia gravis ist eine klassische Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Endplatte. Die Myasthenie kann in allen Altersgruppen auftreten, bevorzugt aber nach dem 50. Lebensjahr und hier etwas häufiger bei Männern. Die Beschwerden zeigen die typische Belastungsabhängigkeit. Vor allem kommt es zu Ptose, Doppelbildern, Dysphagie und Dysarthrie, aber auch einer belastungsabhängigen Schwäche der Extremitätenmuskulatur und in sehr schweren Fällen auch der Atemmuskulatur. Bei ca. 80 Prozent der Betroffenen finden sich Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren (AChR-AK) im Serum. Zur Behandlung der generalisierten →

## Neuromuskuläre Erkrankungen

→ AChR-AK-positiven Myasthenie wurden letztes Jahr zwei neue Medikamente als Add-on-Therapie zugelassen. **Efgartigimod** ist ein humanes IgG-Fragment, das an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) bindet und eine blockierende Wirkung ausübt. Der FcRn ist für das „Recyceln“ von IgG zuständig. IgG wird

über das Endothel aufgenommen und in Endosomen zwischengespeichert. An den FcRn gebundenes IgG wird zurück ins Blut geschleust, während ungebundenes über Lysosome abgebaut wird. Daher werden durch diesen Mechanismus die IgG-Spiegel hochgehalten. →

**Tab. 1:** Therapeutische Entwicklungen bei seltenen neuromuskulären Erkrankungen

Erkrankung	Substanz	Wirkmechanismus	Verabreichung/Dosierung
<b>Amyotrophe Lateralsklerose</b>	Edaravone	Antioxidans	2-wöchentliche IV-Gabe von 60 mg Edaravone an 10 aufeinanderfolgenden Wochentagen
	Natriumphenylbutyrat/ Taurursodiol	Stabilisierung von Proteinstrukturen (Chaperon-Effekt)/antiapoptotischer Effekt	3 g NP/1 g TURSO zur oralen Einnahme; 1 x/d für Woche 1–3, danach 2 x/d
	Tofersen	gegen SOD1-(prä)mRNA gerichtetes ASO	intrathekale Gabe von 100 mg; im 1. Monat 2-wöchentlich, danach monatlich
<b>Spinale Muskelatrophie</b>	Onasemnogen abeparvovec-xioi	SMN1-Gentransfer mittels viraler Vektoren (AAV9)	einmalige IV-Gabe von 1,1 x 10 <sup>14</sup> vg/kg KG; zugelassen bis 21 kg, daher nicht für Erwachsene indiziert
	Nusinersen	gegen SMN2-mRNA gerichtetes ASO, begünstigt Translation eines stabilen SMN2-Proteins	intrathekale Gabe von 12 mg; initial an den Tagen 0, 14, 26 und 63; danach Gabe alle 4 Monate
	Risdiplam	gegen SMN2-mRNA gerichtetes „small molecule“; begünstigt Translation eines stabilen SMN2-Proteins	orale Einnahme von 5 mg/Tag (bei Erwachsenen)
<b>ATTRv-PNP</b>	Inotersen	gegen TTR-mRNA gerichtetes ASO	wöchentliche subkutane Gabe von 284 mg als Fertigspritze
	Patisiran	RNAi-Therapeutikum; bindet an TTR-mRNA mit katalytischem Abbau	300 µg/kg KG i.v. einmal alle 3 Wochen
	Tafamidis	selektiver Stabilisator von TTR	orale Einnahme von 20 mg einmal täglich
	Vutrisiran	RNAi-Therapeutikum; bindet an TTR-mRNA mit katalytischem Abbau	subkutane Gabe von 25 mg alle 3 Monate als Fertigspritze
<b>Myasthenia gravis</b>	Eculizumab	mAk gegen C5; hemmt die Bildung des MAC	Induktionsphase mit 900 mg i.v. einmal wöchentlich für 4 Wochen; Erhaltungsphase mit 1.200 mg i.v. alle 2 Wochen
	Efgartigimod	FcRn-Antagonist; Hemmung des molekularen IgG-Recycle-Mechanismus; IgG-Reduktion	10 mg/kg KG i.v. einmal wöchentlich über 4 Wochen; weitere Zyklen nach klinischer Symptomatik
	Ravulizumab	mAk gegen C5; hemmt die Bildung des MAC	Dosierung je nach KG 2.400–3.000 mg i.v. (Initialdosis) bzw. 3.000–3.600 mg i.v. (Erhaltungsdosis alle 8 Wochen)
<b>Morbus Pompe</b>	Avalglucosidase alfa	Enzymersatztherapie	20 mg kg/KG i.v. alle 2 Wochen
	Cipaglucosidase alfa/ Miglustat	Enzymersatztherapie/ Enzymstabilisator	Cipaglucosidase alfa: 20 mg kg/KG i.v. alle 2 Wochen; Miglustat: je nach KG 195 mg oder 260 mg oral 1–3 h vor der Cipaglucosidase-alfa-Infusion

Abkürzungen: AAV9: Adeno-assoziiertes Virus 9; ASO: Antisense-Oligonukleotid; ATTRv: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; FcRn: Neonataler Fc-Rezeptor; MAC: Membrane attack complex; mAk: monoklonaler Antikörper; NP: Natriumphenylbutyrat; TURSO: Taurursodiol; vg/kg: Vektor-Genome pro Kilogramm

## Neuromuskuläre Erkrankungen

→ Efgartigimod wurde in der ADAPT-Studie bei generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Substanz wurde in Zyklen gegeben, ein Zyklus besteht aus vier Infusionen einmalig pro Woche. Es zeigte sich, dass Efgartigimod zu einem ca. 60-prozentigen Abfall der IgG- und AChR-AK-Spiegel im Serum führte und dies weiters zu einer deutlichen und signifikanten Besserung der Myasthenie sowohl im primären wie auch den meisten sekundären Endpunkten. Nach einem Zyklus wurde gewartet, bis sich die Erkrankung wieder verschlechtert, und ein neuer Zyklus wurde verabreicht. Die Auswertung ergab, dass wiederholte Zyklen gleich wirksam waren wie der erste. Real-World-Daten zeigen, dass die Dauer zwischen zwei Zyklen bei jeweils ca. einem Drittel < 6 Wochen, 6–9 Wochen und  $\geq$  9 Wochen beträgt. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

**Ravulizumab** ist der nach **Eculizumab** zweite, zur Behandlung der generalisierten AChR-AK-positiven Myasthenie zugelassene Komplementinhibitor. Nachdem das Komplementsystem eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der AChR-AK-positiven Myasthenie spielt, ist die Hemmung der Komplementaktivierung eine vielversprechende Strategie. Ravulizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor C5. Durch die Hemmung von C5 wird letztendlich die Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC), welcher zu einer Lyse der Zelle führen kann, verhindert.

Ravulizumab wurde in der CHAMPION-MG-Studie bei generalisierter AChR-AK-positiver Myasthenie untersucht und es wurden auch hier der primäre und die meisten sekundären Endpunkte erreicht. Nach einer Loading-Phase wird Ravulizumab alle acht Wochen intravenös verabreicht. Unbedingt notwendig vor dem Einsatz von Ravulizumab ist eine Meningokokken-Impfung. Empfohlen ist die Impfung gegen Meningokokken der Gruppe A, C, W135 und Y (hier steht ein tetravalenter, konjugierter Impfstoff zur Verfügung) sowie auch der Gruppe B. In der Studie wurden ebenso keine relevanten schweren Nebenwirkungen beobachtet.

## Erkrankung der Muskulatur

### *Morbus Pompe*

Morbus Pompe gehört zu den autosomal rezessiv vererbten lysosomalen Speichererkrankungen. Durch eine reduzierte Aktivität der  $\alpha$ -Glukosidase kommt es zu einer verminderten Spaltung von Glykogen und dessen Speicherung in Lysosomen. Dies führt letztendlich zu einer Zellschädigung der Muskulatur und einem zunehmenden Verlust an Muskelfasern. Eine abnorme Speicherung von Glykogen tritt ein, wenn die Enzymaktivität auf unter 40 Prozent der

Norm reduziert ist. Unterschieden wird der infantile, der juvenile und der adulte Morbus Pompe.

Der adulte Mb. Pompe führt unbehandelt zu einer progressiven Muskelschwäche, vor allem der axialen Muskeln (Bauch und Rücken), der Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur und der Atemmuskeln, was schließlich bei vielen Patienten eine Beatmung notwendig macht. Der Herzmuskel ist nur beim infantilen Mb. Pompe betroffen.

Seit 2006 gibt es eine Enzymersatztherapie mit **Alglucosidase alfa** (intravenös, alle zwei Wochen), für die eine leichte Besserung der Gehstrecke und der Vitalkapazität gezeigt werden konnte. Im Lauf der Jahre hat sich aber herausgestellt, dass die Therapie in doch zahlreichen Fällen an Wirksamkeit verliert und die Erkrankung trotz Behandlung progredient ist.

---

### *Unbehandelt führt der adulte Morbus Pompe zu einer progressiven Muskelschwäche.*

---

2021 und 2023 wurden nun zwei neue Substanzen zur Enzymersatztherapie des adulten Mb. Pompe zugelassen, die eine verbesserte Aufnahme des Enzyms in den Muskel haben und ebenso alle zwei Wochen intravenös zu verabreichen sind:

**Avalglucosidase alfa** und **Cipaglucosidase alfa** in Kombination mit **Miglustat**. Die Zulassungsstudien zu den beiden Substanzen waren unterschiedlich, nachdem Avalglucosidase alfa in der COMET-Studie nur an behandlungsnaiven Patienten untersucht wurde, während Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat in der PORPEL-Studie an behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten untersucht wurde. Beide Studien haben ihren primären Endpunkt nicht erreicht, aber die meisten sekundären Endpunkte haben für eine bessere Wirkung im Vergleich zu Alglucosidase alfa gesprochen, daher wurden beide Substanzen zur Therapie des adulten Mb. Pompe zugelassen. Die Verträglichkeit beider Substanzen war gut und schwere Nebenwirkungen wurden kaum beobachtet. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. Hakan Cetin**  
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
**Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher**  
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

# Epilepsie

## AKTUELLE ENTWICKLUNGEN BEI ERWACHSENEN UND KINDERN

Die Behandlung von Epilepsie ist mehr als nur Anfallstherapie. Therapeutische und diagnostische Entwicklungen bei Erwachsenen und Kindern in einer Gesamtbetrachtung.

**E**pilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen, charakterisiert durch das Auftreten von rezidivierenden, nicht provozierten Anfällen. Etwa einer von zehn Menschen erleidet einmal im Leben einen epileptischen Anfall, jedoch nicht jeder Anfall ist mit dem Risiko, im weiteren Verlauf an Epilepsie zu erkranken, verbunden.

Epileptische Anfälle können als akut-symptomatische Anfälle in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer systemischen Störung bzw. Erkrankung (z. B. Fieber, metabolische Entgleisungen, Intoxikationen usw.) oder mit einer akuten Hirnschädigung (zerebrovaskuläre Ereignisse, Schädelhirntraumen, Infektionen oder Autoimmunerkrankungen) auftreten.

### Definition und Epidemiologie

Epileptische Anfälle sind klinische Manifestationen zeitlich abgegrenzter, exzessiver Entladungen von Nervenzellen in der Hirnrinde. Entsprechend den Richtlinien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) ist die Diagnose einer Epilepsie zu stellen, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, die mit Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten, oder
- ein nicht provoziertes Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten zehn Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60 Prozent) nach zwei nicht provozierten Anfällen, oder
- bei Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.

Epilepsie kommt in allen Ethnien, Kulturen und sozialen Schichten gleich häufig vor. In Industrieländern liegt die Inzidenz bei 61,4 pro 100.000 Personen-Jahren. Die Prävalenz der aktiven Erkrankung beträgt 6,4 pro 1.000, die Lebenszeitpräva-

lenz 7,6 pro 1.000. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei 3 bis 4 Prozent. Epilepsie ist altersabhängig unterschiedlich häufig (33 Prozent der Fälle haben ihre Erstmanifestation im Kleinkindesalter, 40 Prozent vor dem 14. Lebensjahr, abnehmend im Erwachsenenalter und wieder zunehmend ab dem 60. Lebensjahr).

### Klassifikation der Anfälle und Epilepsien

Die ILAE schlägt eine mehrstufige Klassifikation vor. Stufe 1 umfasst die Zuordnung der Anfallstypen entsprechend Ursprung (fokal, generalisiert oder unklar). Stufe 2 betrifft die Klassifikation des Epilepsietyps in fokal, generalisiert, kombiniert mit multiplen Anfallsformen oder unklassifizierbar (siehe Tab. 1). Für neonatale Anfälle/Epilepsien wurde 2021 eine eigene Klassifikation entwickelt.

In Stufe 3 erfolgt die Zuordnung zu einem spezifischen Epilepsie-Syndrom, entsprechend Geschlechtsverteilung, Alter bei Erkrankungsbeginn, vorkommenden Anfallstypen, Epilepsietyp, assoziierten komorbiden Störungen sowie Verlaufskriterien und Behandelbarkeit. Elektroenzephalogramm, neuroradiologische Untersuchungen und neurometabole Befunde dienen als Unterstützung.

Die Klassifikationskommission der ILAE hat weiters 2022/23 eine Übersicht der häufigsten Epilepsie-Syndrome inklusive Differentialdiagnosen – geordnet nach Alter bei Erkrankungsbeginn – veröffentlicht. Von Beginn der Erkrankung an muss unermüdlich versucht werden, die zugrundeliegende(n) Ursache(n) (z. B. strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunmediert) zu detektieren, da nur dann krankheitsspezifische Maßnahmen erfolgen können (siehe Tab. 2).

Die erwähnten Klassifikationen sind auf der Website der ILAE ([www.ilae.org/guidelines](http://www.ilae.org/guidelines)) frei abrufbar.

## Diagnostische Abklärung

Epileptische Anfälle haben weitreichende Konsequenzen, deswegen muss eine zügige und detaillierte (Differential-)Diagnostik erfolgen.

### Anamnese

Um die auslösenden Faktoren zu erheben, steht an erster Stelle die Beschreibung des Anfalls durch den Betroffenen (Aura, postiktaler Zungenbiss, Secessus usw.), die Fremdanamnese mit Augenzeugen (Angehörige, Kindergärtner, Lehrer) und/oder die Aufzeichnung mittels Smartphone.

### Apparative Untersuchungen

#### Elektroenzephalographie (EEG)

Das Elektroenzephalogramm ist eine elektrophysiologische Methode, die epilepsiespezifische Veränderungen/epilepsietypische Potentiale (ETPs) erfassen kann. Das EEG sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Anfall erfolgen. Die Sensitivität bezüglich Detektion von ETPs nach einem ersten Anfall beträgt 12 bis 55 Prozent. Der Nachweis von ETPs untermauert die Diagnose und kann bei der Zuordnung zu einem spezifischen Epilepsie-Syndrom helfen. Fehlende ETPs im EEG schließen eine Epilepsie jedoch nicht aus.

In unklaren Fällen wird die Durchführung eines Langzeit-EEGs (> 24 Stunden) empfohlen. Bei Kindern ist auf Sedierung möglichst zu verzichten und in jedem Fall Spontanschlaf bis mindestens Stadium II aufzuzeichnen. Dies ist einerseits dem mangelnden Kooperationsvermögen junger und entwicklungsbeeinträchtigter Kinder sowie dem Ausschluss bzw. Nachweis epileptischer Enzephalopathien mit Aufhebung der Schlafarchitektur geschuldet.

#### Strukturelle Bildgebung

Nach erstmaligem Anfall soll immer eine zerebrale Bildgebung erfolgen; unmittelbar zumindest ein Computertomogramm (CT), wenn postiktal ein neurologisches Defizit oder eine pro-

longierte Bewusstseinsstörung besteht, und innerhalb von zwei Wochen (insbesondere auch bei unauffälligem CT) eine Magnetresonanztomographie (MRT) – entsprechend dem von ILAE vorgeschlagenen Epilepsie-Protokoll. Das Ergebnis sollte von Neuroradiologen mit spezieller Expertise (re-)evaluiert werden.

### Labor

Laboruntersuchungen nach dem ersten Anfall dienen der Diagnostik der anfallsauslösenden Grunderkrankung. Liquordiagnostik wird – außer bei Säuglingen und Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, und bei Verdacht auf (Autoimmun-)Enzephalitis – nach einem ersten Anfall nicht obligat durchgeführt.

Weiters ist nach einem ersten Anfall eine formale neuropsychologische Testung inklusive Screening bezüglich neuropsychiatrischer Störungen (Autismus-Spektrum-Störung, Aufmerksamkeitsdefizit-Störung mit Hyperaktivität, Angst-/Panikstörung, affektive Störung, insbesondere Depression) durchzuführen, um etwaige Kontraindikationen für bestimmte anfallssuppressive Medikamente aufzudecken und frühzeitige rehabilitative Maßnahmen anbieten zu können.

## Medikamentöse Therapie

### Behandlungsziele

Ziel der Behandlung ist dauerhafte Anfallsfreiheit bei bestmöglicher Verträglichkeit. Zudem ist die Schulung der Patienten und/oder ihrer Angehörigen bezüglich Adaptierung des Lifestyles essentiell. Dies inkludiert Informationen über Compliance, Schlafhygiene, potentielle Unfalls- und Verletzungsrisiken (sportliche Aktivitäten, bestimmte Berufe), Fahrtauglichkeit sowie Mortalitätsrisiko inkl. sudden unexpected death in epilepsy patients (SUDEP).

### Auswahl der anfallssuppressiven Medikamente (ASM)

Aktuell steht eine Vielzahl von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Dabei sollten Epilepsieart, Geschlecht, Alter, komorbide Störungen und etwaige →

Tab. 1: Anfallsklassifikation der ILAE 2017

fokaler Beginn		generalisierter Beginn	unbekannter Beginn
bewusst erlebt	nicht bewusst erlebt		
<b>mit motorischem Beginn</b> (Automatismen, atonische, klonische, epileptische Spasmen, hyperkinetisch, myoklonisch, tonisch) <b>mit nicht motorischem Beginn</b> (autonom, Innehalten, kognitiv, emotional, sensibel/sensorisch)		<b>motorisch</b> (tonisch-klonisch, klonisch, tonisch, myoklonisch, myoklonisch-tonisch-klonisch, myoklonisch-atonisch, epileptische Spasmen) <b>nicht motorisch (Absenzen)</b> (typisch, atypisch, myoklonisch, Lid-Myoklonie)	<b>motorisch</b> (tonisch-klonisch, epileptische Spasmen) <b>nicht motorisch</b> (Innehalten)
<b>fokal zu bilateral tonisch-klonisch</b>			<b>unklassifiziert</b>

Quelle: Fisher R et al. Z Epileptol 2018; 31:272–281; modif.

# Epilepsie

→ bereits vorhandene Komedikation berücksichtigt werden. Die Therapieempfehlungen für verschiedene Epilepsie-Arten und -Syndrome können den Leitlinien der deutschsprachigen neurologischen Gesellschaften ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) und den Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie entnommen werden ([www.awmf.org/fachgesellschaften](http://www.awmf.org/fachgesellschaften)).

Alle aktuell zur Verfügung stehenden ASM heben zwar die Krampfschwelle und halten somit das Auftreten von Anfällen hintan, das Fortschreiten der Erkrankung (Epileptogenese) beeinflussen sie jedoch nur gering bzw. gar nicht. Zunehmend wird daher bei Risikopatienten im Kindesalter die Gabe von ASM präventiv bereits vor Auftreten klinischer Anfälle empfohlen.

## Pharmakotherapie und Therapieresistenz

Bei rund zwei Drittel der Menschen mit Epilepsie wird mit ASM eine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht. Epilepsie gilt als „überwunden“ bei altersabhängigen Epilepsie-Syndromen jenseits des Spontanremissionsalters (z. B. Rolando-Epilepsie) oder bei mindestens zehn Jahren Anfallsfreiheit, davon mindestens fünf Jahre ohne ASM.

## Pharmakoresistenz

Eine Pharmakoresistenz besteht entsprechend ILAE, wenn nach zwei adäquat ausgewählten und eingesetzten ASM in sequenzieller Mono- oder Kombinationstherapie und entsprechender Dosierung keine anhaltende Anfallsfreiheit für mindestens zwölf Monate erreicht werden kann. Diese Patienten sind möglichst zeitnah an ein spezialisiertes Epilepsiezentrum zu überweisen, um die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zu evaluieren. Dies gilt insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder, da bei fortlaufender Erkrankung sehr rasch irreversible Entwicklungsdefizite auftreten.

## Dokumentation der Anfälle

Die Dokumentation der Anfälle ist aufgrund der Anfallsart (Bewusstseinsverlust, Amnesie) und/oder kognitiver Einschränkungen oft nicht valide. Apparative Anfallsdetektion basiert auf unterschiedlichen Parametern (Herzfrequenz, Veränderungen im Elektromyogramm oder mittels Akzelerometer). Trotz moderner multimodaler Methoden ist die Detektion lediglich für generalisierte tonisch-klonische Anfallsformen verlässlich. Eine Anfallsvorhersage auf Basis patientenspezifischer Trigger könnte jedoch zum Paradigmenwechsel in der Behandlung von Epilepsien führen – durch Detektion von spezifischen Veränderungen vor dem Anfall und gegebenenfalls präventive ASM-Gabe und damit SUDEP-Prävention.

Operative Epilepsie-Therapie

Epilepsiechirurgie ist eine neurochirurgische Intervention, deren primäres Ziel die Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsien ist. Dabei sollte Anfallsfreiheit oder zumindest signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz/-schwere erreicht werden, ohne durch die Operation neue essentielle neurologische Defizite zu verursachen. Für Säuglinge und Kleinkinder gilt dies nur bedingt, da Fortbestehen der Epilepsie ebenfalls zu irreversiblen psychomotorischen Defiziten führt und die noch hohe Plastizität des Gehirns Verlagerung von Funktionen (z. B. in die kontralaterale Hemisphäre) ermöglicht.

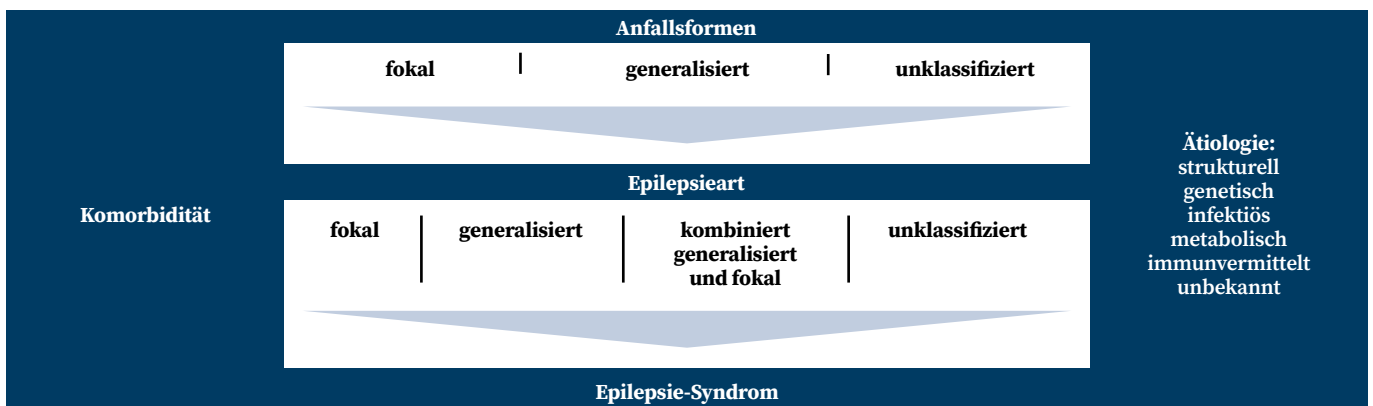
## Operative Epilepsie-Therapie

Neben resektiven und diskonnektiven potentiell kurativen Verfahren steht seit kurzem die **Laserablation** – eine neue minimalinvasive MRT-gesteuerte Technologie – zur Verfügung. Die Methode ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Erfahrungsberichte existieren für tuberöse Sklerose, Heterotopien und kleine, gut umschriebene Läsionen. Erste Ergebnisse gibt es auch bei Temporallappen-Eingriffen in der dominanten Hemisphäre.

**Minimalinvasive Eingriffe und Neurostimulation**

Sollte ein kurativer Eingriff nicht in Frage kommen, werden palliative Neurostimulationsverfahren, die sich in Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden, angeboten:

Tab. 2: Epilepsieklassifikation der ILAE 2017



Quelle: Scheffer I et al. Z Epileptol 2018; 31:296–306; modif.

**Vagusnervstimulation (VNS):** Die Ansprechrate – definiert als Reduktion der Anfallsfrequenz um  $\geq 50$  Prozent – liegt bei etwa 40 Prozent. Zusätzlich hat die VNS eine positive Auswirkung auf die Stimmungslage.

**Tiefe Hirnstimulation (THS):** Diese zielt auf den anterioren Nucleus des Thalamus. Es wird angenommen, dass dadurch die Ausbreitung der epileptischen Aktivität minimiert werden kann. Die Ergebnisse sind vielversprechend und zeigen eine signifikante mediane Reduktion der Anfallsfrequenz von 75 Prozent.

**Subkutane Stimulation (EASEE):** Dieses Verfahren ist neu CE-zertifiziert. Dabei wird eine Elektrode subgaleal am Schädelknochen über der Region platziert, die als epileptogene Zone angenommen wird, aber nicht reseziert werden kann (zum Beispiel, wenn die vermutete epileptogene Zone im eloquenten Areal liegt). Die Studien zeigen, dass nach Anwendung von über sechs Monaten eine Ansprechrate von  $\geq 50$  Prozent erreicht wurde.

Direkte Vergleichsstudien der verschiedenen Stimulationsverfahren gibt es nicht, es besteht weiterhin Unklarheit bezüglich Prädiktoren und optimaler Stimulationsparameter.

## Personalisierte und patientenorientierte Therapie

Epilepsie ist mehr als die Summe der Anfälle. Entsprechend ist die Behandlung auch mehr als nur Anfallstherapie. Bedingt durch rasante Fortschritte im Bereich der Molekulargenetik war es rezent möglich, für eine Vielzahl von Epilepsien – vor allem mit Beginn in der (frühen) Kindheit – individualisierte spezifische Therapieansätze zu erarbeiten.

Beispiele sind die Behandlung des Glukose-Transporter-Typ-1-Defizienz-Syndroms (GLUT1-DS) mit einer ketogenen Diät, Einsatz von mTOR-Inhibitoren bei Tuberöse Sklerose Complex (TSC) oder anderen fokalen Epilepsien, die mit Störungen im mTOR-Signalweg assoziiert sind, das Vermeiden von Natriumkanalblockern beim Dravet-Syndrom (Funktionsverlust eines Allels des SCN1A-Natriumkanalgens) sowie der Einsatz von Natriumkanalblockern bei SCN2A- und SCN8A-Mutationen oder neonatalen KCNQ2-Enzephalopathien. Weitere krankheitsmodifizierende Therapieansätze sind derzeit in Erprobung. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Univ.-Prof. Dr. Ekaterina Patarai**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische  
Universität Wien

**Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,  
Medizinische Universität Wien

# Alzheimer

## NEUES ZU AMYLOID- $\beta$ - ANTIKÖRPER-THERAPIEN

Rezente Daten zeigen konsistent positive Ergebnisse der beiden Amyloid- $\beta$ -Antikörper Lecanemab und Donanemab bei Biomarker- und klinischen Effekten. – Eine Zusammenfassung der neuesten Ergebnisse von Amyloid- $\beta$ -Antikörper-Studien bei Alzheimer.

**D**ie Alzheimer-Krankheit ist eine der Volkskrankheiten von alternden Gesellschaften. In Österreich sind rund 150.000 Menschen betroffen. Im Zentrum des Interesses steht der Versuch der Krankheitsmodifikation durch monoklonale Antikörper, welche sich gegen verschiedene Bereiche der Amyloid-beta ( $A\beta$ )-Aggregationskaskade richten. Im Folgenden werden die neuesten positiven Ergebnisse von  $A\beta$ -Antikörper-Therapien bei der Alzheimerkrankheit vorgestellt.

### Lecanemab

Lecanemab ist der erste Anti-Amyloid-Antikörper mit konsistenten Biomarker- und klinischen Effekten. Im Jänner 2023 wurden Daten zu Studienergebnissen von Lecanemab publiziert.

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-(IgG1)-Antikörper, der gegen lösliche (Protofibrillen) und unlösliche Formen von  $A\beta$  gerichtet ist. Der Wirkstoff wurde in einer 18-monatigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-3-Studie (Clarity-AD) untersucht.

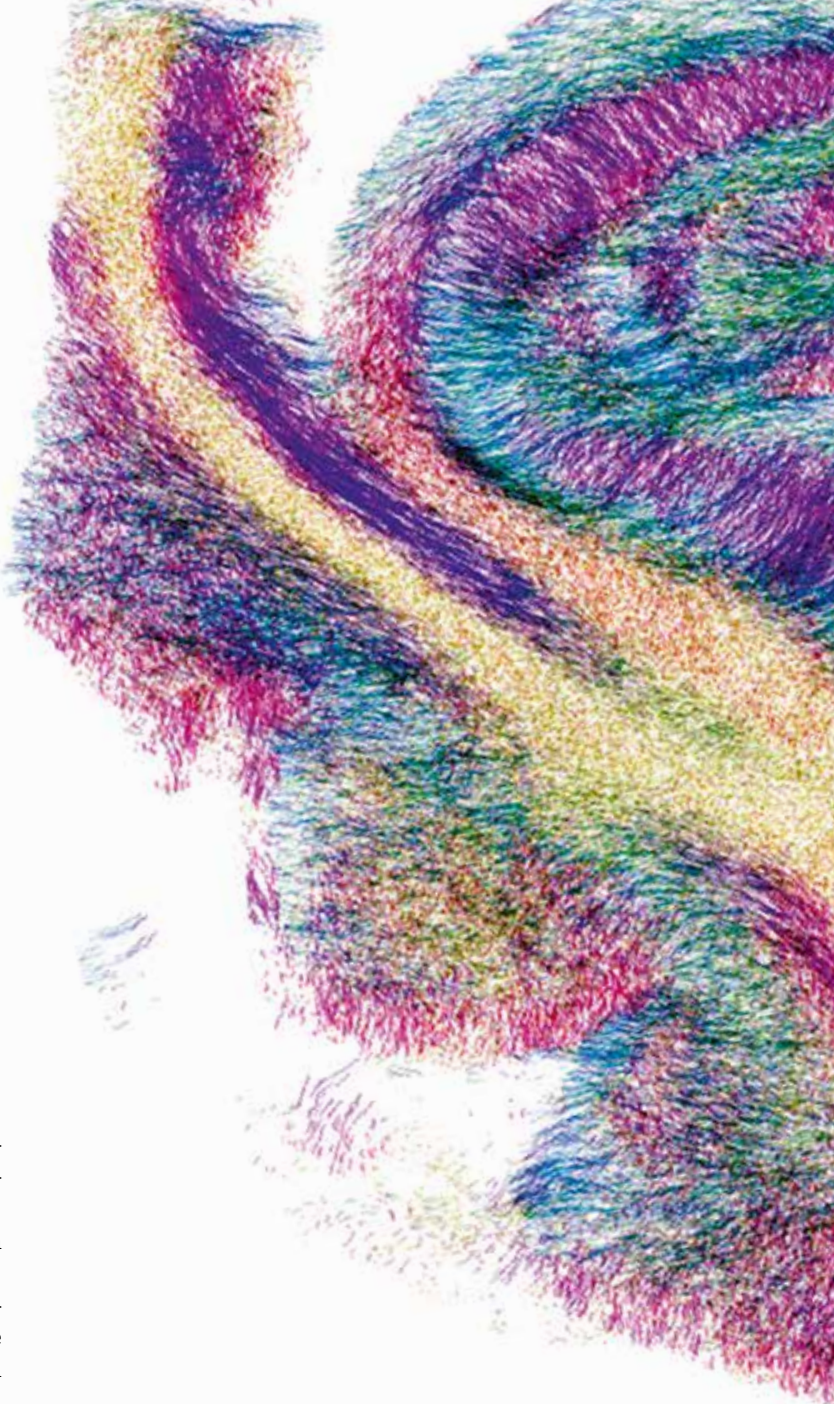
Es wurden 1.795 Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Beeinträchtigung oder leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) und Nachweis von  $A\beta$  in der Amyloid-Positronen-emissionstomographie (Amyloid-PET) oder Nachweis von

$A\beta$ -Pathologie im Liquor cerebrospinalis eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 alle zwei Wochen einer intravenösen Lecanemab-Behandlung oder Placebo zugeteilt.


#### *Klinische Endpunkte erreicht*

Der primäre Endpunkt Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB), eine integrierte Skala, welche sowohl kognitive als auch funktionelle Komponenten beurteilt, zeigte eine signifikante Verbesserung des durchschnittlichen CDR-SB-Scores von 1,21 bei Lecanemab und 1,66 bei Placebo (Differenz:  $-0,45$ ; 95 % Konfidenzintervall [CI]:  $-0,67$  bis  $-0,23$ ;  $P < 0,001$ ), entsprechend einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus um 27 % in der Lecanemab-Gruppe.

Die Studie erreichte auch nahezu alle sekundären Endpunkte wie die Verlangsamung der Verschlechterung in zahlrei-







*Klinische  
Wirksamkeit von  
A $\beta$ -Antikörper:  
Ein Meilenstein  
in der Alzheimer-  
Forschung*

chen kognitiven und funktionellen Skalen. Die Verringerung der Amyloidablagerungen des Gehirns im PET war unter Lecanemab signifikant stärker als unter Placebo. Auch andere Ergebnisse wie Liquor- und Blutbiomarker deuteten in die gleiche Richtung. Nach 72 Wochen verzögerte sich das Fortschreiten der Krankheit unter Lecanemab-Behandlung auf dem CDR-SB um 7,5 Monate gegenüber Placebo.

### **Nebenwirkungen**

Wie bereits bei anderen Anti-Amyloid- $\beta$ -Antikörper-Therapien in der Vergangenheit traten in der Therapiegruppe deutlich häufiger sogenannte Amyloid-Related Imaging Abnormalities mit Ödemen (ARIA-E; siehe Abb. Bild 1) und Mikroblutungen (ARIA-H) im Gehirn auf. Die relevantesten häufigsten unerwünschten Ereignisse waren infusionsbedingte Reaktionen (26,4 % in der Lecanemab-Gruppe und 7,4 % in der Placebo-Gruppe), ARIA-E (12,6 % mit Lecanemab und 1,7 % mit Placebo) und ARIA-H (14 % mit Lecanemab und 7,7 % mit Placebo). Symptomatische ARIA-E traten in 2,8 % und symptomatische ARIA-H in 0,7 % auf.

Die am häufigsten berichteten Symptome waren Kopfschmerzen, Sehstörungen und Verwirrung. 92 % traten in den ersten sechs Monaten des Behandlungszeitraums auf und verschwanden zu 81 % innerhalb von vier Monaten nach ihrer Detektion. Es zeigte sich die Inzidenz von ARIA-E höher bei ApoE- $\epsilon$ 4-Trägern im Vergleich zu Nicht-Trägern (15,8 % gegenüber 5,4 %), wobei die Inzidenz von ARIA-E 32,6 % bei homozygoten Trägern und 10,9 % bei heterozygoten Trägern war.

Todesfälle traten etwa gleich häufig in der Lecanemab-Gruppe und in der Placebo-Gruppe auf. Kein Teilnehmer der Clarity-AD-Core-Studie (und auch kein Teilnehmer in Vorstudien) starb im Kontext des Auftretens von ARIA. Aus der Verlängerungsstudie wurde aber inzwischen über drei Todesfälle berichtet, die vermutlich mit dem Medikament in Zusammenhang stehen. Bei allen drei Personen handelte es sich vermutlich um Personen mit neben der AD vorhandener zerebraler Amyloid-Angiopathie (CAA), die wohl auch blutverdünnende Medikamente eingenommen bzw. in einer Akutsituation erhalten hatten.

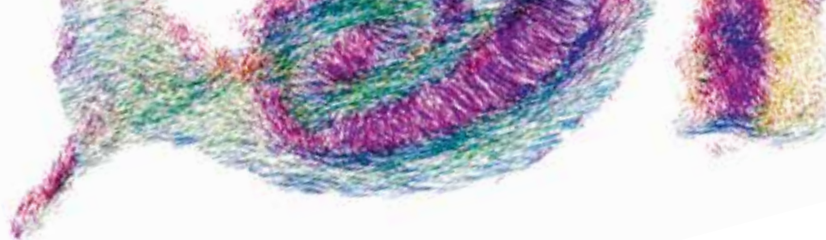
**Zulassung in USA, Antrag bei EMA**

Im Januar 2023 erhielt Lecanemab auf Grundlage einer Reduktion von A $\beta$  im PET in der zuvor publizierten Phase-2-Studie als zweiter A $\beta$ -gerichteter monoklonaler Antikörper eine beschleunigte FDA-Zulassung. Die Daten der Clarity-AD-Phase-3-Studie ebneten den Weg für die vollständige FDA-Zulassung von Lecanemab im Juli 2023 aufgrund des Nachweises der klinischen Wirksamkeit. Dies ist das erste Mal, dass ein Anti-Amyloid- $\beta$ -Antikörper eine vollständige Zulassung durch die FDA erhalten hat. Der Zulassungsantrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde angenommen, eine Entscheidung steht derzeit noch aus und wird 2024 erwartet.

### **Donanemab**

Donanemab-Daten bringen weitere Evidenz für klinische Effektivität eines Antikörpers gegen Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im leichten Stadium der Alzheimer-Krankheit.

Im Juli 2023 wurden Daten zu den Ergebnissen der Donanemab-Studie (TRAILBLAZER-ALZ 2) veröffentlicht. Diese Studie ist etwas anders konzipiert als die der anderen Antikörper. Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-G1-Antikörper, der gegen ein N-terminales Pyroglutamat-Epitop gerichtet ist, das in reifen A $\beta$ -Plaques vorkommt. →



TRAILBLAZER-ALZ 2 war eine 76-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Studie war ursprünglich als Phase-2-Studie geplant, wurde jedoch im Februar 2021 in eine größere Phase-3-Studie umgewandelt, um die Ergebnisse der früheren Trailblazer-Alz-Studie zu bestätigen und zu erweitern.

**Unterschiedlich hohe Tau-PET-Basiswerte**

Es wurden 1.736 Teilnehmer im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Beeinträchtigung oder milde Alzheimer-Krankheit) eingeschlossen. Die in Frage kommenden Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 zu Donanemab oder Placebo randomisiert und die Substanz wurde alle vier Wochen intravenös verabreicht. Die in Frage kommenden Patienten wiesen eine Amyloid-Pathologie ( $\geq 37$  Centiloide) auf, die mit 18F-Florbetapir-13- oder 18F-Florbetaben-14-PET beurteilt wurde, sowie auch eine Tau-Pathologie, die durch 18F-Florbetapir-PET-Bildgebung mit zentraler Bildauswertung beurteilt wurde.

Vor der Randomisierung wurden die Patienten anhand der Tau-PET-Basiswerte in Gruppen mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung (68,1 % der Teilnehmer) oder hoher Tau-Belastung (31,8 %) eingeteilt. Wenn die Amyloid-Plaques-Konzentration (gemessen nach 24 und 52 Wochen) bei einem einzelnen PET-Scan weniger als 11 Centiloide oder bei zwei aufeinanderfolgenden PET-Scans weniger als 25, aber größer oder gleich 11 Centiloide betrug, wurde Donanemab verblindet

auf Placebo umgestellt. Centiloide sind eine Masseinheit für die Amyloidbelastung im Gehirn von Alzheimer-Patienten auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein Wert unter 30 als negativer bzw. normaler Wert angesehen wird.

**Klinische Endpunkte erreicht**

Der primäre Endpunkt war anders als in anderen Studien die AD-Bewertungsskala (iADRS). Der iADRS ist eine integrierte Bewertung der kognitiven Fähigkeiten und der Alltagsfunktionen auf der Grundlage der 13 Items umfassenden kognitiven Unterskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog13) und der Alzheimer Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL), mit der der Schweregrad der Alzheimer-Krankheit in einem einzigen zusammenfassenden Ergebnis gemessen wird. Die möglichen Punktzahlen des iADRS reichen von 0 bis 144, wobei niedrigere Punktzahlen auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweisen.

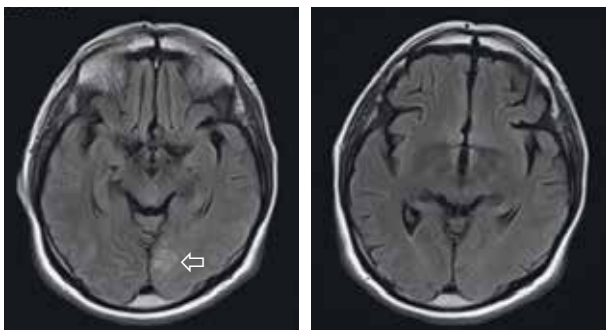
In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau betrug die Änderung des iADRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert nach 76 Wochen  $-6,02$  (95 % CI,  $-7,01$  bis  $-5,03$ ) in der Donanemab-Gruppe und  $-9,27$  (95 % CI,  $-10,23$  bis  $-8,31$ ) in der Placebo-Gruppe (Differenz  $3,25$  [95 % CI,  $1,88-4,62$ ];  $P < 0,001$ ), was einer Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit um 35,1 % entspricht. In der Gesamtpopulation (Population mit niedrigem/mittlerem Tau und Population mit hohem Tau) betrug die Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen gegenüber dem Ausgangswert  $-10,19$  (95 % KI,  $-11,22$  bis  $-9,16$ ) in der Donanemab-Gruppe und  $-13,11$  (95 % KI,  $-14,10$  bis  $-12,13$ ) in der Placebo-Gruppe (Differenz  $2,92$  [95 % KI,  $1,51-4,33$ ];  $P < 0,001$ ), was einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung um 22,3 % entspricht.

*Der Zulassungsantrag für Lecanemab wurde bei der EMA eingereicht und angenommen.*

**Konsistente, positive Effekte**

Für den CDR-SB in der Population mit niedrigem/mittlerem Tau betrug die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen nach 76 Wochen  $-0,67$  (95 % CI,  $-0,95$  bis  $-0,40$ ), also 36,0 % Verlangsamung der klinischen Progression. In der kombinierten Population betrug die Unterschiede im CDR-SB zwischen der Donanemab- und der Placebogruppe  $-0,70$  (95 % KI,  $-0,95$  bis  $-0,45$ ), also 28,9 % Verlangsamung des klinischen Fortschreitens. Bei allen sekundären klinischen Endpunkten wurden ähnliche Behandlungsvorteile festgestellt, wobei die Patienten mit niedrigem/mittlerem Tau im Allgemeinen größere Effektgrößen aufwiesen als die Gesamtpopulation. Nach 76 Wochen verzögerte sich das Fortschreiten der Krankheit unter Donanemab-Behandlung in der Gruppe mit niedrigem/mittlerem Tau um 4,36 Monate auf dem iADRS und 7,53 Monate auf dem CDR-SB.

**Amyloid-Related Imaging Abnormality-Edema (ARIA-E)**



**Bild 1, Pfeil:** Auftreten von ARIA-E bei einer 85-jährigen Patientin unter Verabreichung von Aducanumab. (Neurologische Universitätsklinik Graz)

**Bild 2:** Vollständige Remission nach Absetzen der Antikörpertherapie innerhalb eines Monats.

## Morbus Alzheimer

In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau sank der Amyloid-Plaquespiegel im Gehirn unter Donanemab-Behandlung um 88,0 Centiloide, in der kombinierten Tau-Population verringerte sich der Amyloid-Plaquespiegel um 87,0 Centiloide. Die Auswirkungen der Behandlung auf Biomarker der Alzheimer-Krankheit, die dem A $\beta$  nachgeschaltet sind, waren unterschiedlich. Donanemab führte zu einer signifikanten Verringerung der P-tau217-Konzentrationen im Plasma, einem Marker für die A $\beta$ -vermittelte Tau-Phosphorylierung und -Sekretion. Es wurde jedoch keine Wirkung auf das longitudinale Tau-PET in der frontalen Kortexregion festgestellt, was angesichts der signifikanten Wirkungen in der Phase-2-Studie mit Donanemab überraschend war.

### Nebenwirkungen

Während der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie starben in der Donanemab-Gruppe drei Teilnehmer mit schwerwiegenden ARIA (zwei heterozygote APOE- $\epsilon$ 4-Träger und ein Nicht-Träger; keinem wurden Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben; ein Teilnehmer nahm die Behandlung nach dem Abklingen schwerer ARIA-E und schwerer ARIA-H wieder auf, und ein Teilnehmer hatte bei Studienbeginn eine superfizielle Siderose). ARIA-E traten bei 24,0 % in der Donanemab-Gruppe auf, die meisten waren leicht bis mittelschwer; 6,1 % erlebten symptomatische ARIA-E. Die meisten Fälle (57,9 %) von ersten ARIA-E traten nach etwa drei Donanemab-Infusionen auf. ARIA-E waren bei APOE- $\epsilon$ 4-Nichtträgern zahlenmäßig weniger häufig als bei Trägern, wobei die Häufigkeit bei Homozygoten höher war (40,6 %) als bei Heterozygoten (22,8 %), verglichen mit APOE- $\epsilon$ 4-Nichtträgern (15,7 %).

Die Häufigkeit von ARIA-H bei Fehlen von ARIA-E unterschied sich nicht zwischen den Behandlungen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 8,7 % der Teilnehmer in der Donanemab-Gruppe gemeldet.

Hersteller Eli Lilly hat bekannt gegeben, dass die Zulassung für Donanemab bei der US-Arzneimittelbehörde FDA beantragt wurde. Für Europa hat Eli Lilly bisher keine Zulassungs-Bearbeitung des Wirkstoffes angekündigt.

## Conclusio

Über die Jahre gab es in der Forschung der Alzheimer-Therapie viele widersprüchliche und negative Ergebnisse zu Anti-Amyloid- $\beta$ -Antikörpern, die bis heute Skepsis gegenüber diesem Therapiekonzept zurückgelassen haben. Zumindest zwei Amyloid- $\beta$ -Antikörper – Lecanemab und Donanemab – zeigten zuletzt allerdings eindeutige und konsistente, positive Ergebnisse, nicht nur im Hinblick auf Biomarker der Alzheimer-Erkrankung, sondern auch hinsichtlich des klinischen Effektes. Das ist ein Meilenstein in der Forschung der Alzheimer-Therapie. ←

**Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Stögmann**  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Wien

**Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt**  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Graz

### Literatur:

van Dyck CH et al.: Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21.

Swanson, CJ et al.: A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Apr 17;13(1):80.

Sims, JR et al.: Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-527.

Mintun, MA et al.: Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1691-1704.

# Parkinson

SYMPTOME STADIENGERECHT  
BEHANDELN

Durch Optimierung der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie ist heute auch bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung vielfach eine Besserung der Lebensqualität für Patienten erreichbar.

**M**orbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und stellt aufgrund der Vielfalt der motorischen und nicht-motorischen Symptome eine therapeutische Herausforderung durch alle Stadien der Erkrankung dar. L-Dopa ist die wirksamste Substanz in der Therapie motorischer Symptome. L-Dopa-sparende Strategien (Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer) können das Auftreten motorischer Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesien) hinauszögern, aber nicht verhindern. Fluktuationen erfordern meist ein komplexes orales Therapieregime. Tiefe Hirnstimulation und Pumpentherapien stellen gute Optionen bei therapieresistenten motorischen Komplikationen und noch guter Mobilität im On-Zustand dar. Im stark fortgeschrittenen Sta-

dium stehen zunehmend weniger L-Dopa-responsive motorische und nicht-motorische Symptome im Vordergrund.

## Epidemiologie und Diagnose

Der Morbus Parkinson ist eine chronisch progressive Erkrankung mit den motorischen Hauptsymptomen Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Aktuell leiden in Österreich ca. 25.000 Menschen unter der Erkrankung. Die Zahl der Neuerkrankungen in Österreich dürfte zwischen 2.000 und 3.400 pro Jahr liegen. Die Zahl der Betroffenen hat sich in den letzten 25 Jahren weltweit verdoppelt und wird weiter stark steigen. Parkinson ist damit die am stärksten zunehmende neurologische Erkrankung.

Die Diagnose fußt primär auf Anamnese und klinischer Untersuchung. Zum Ausschluss von läSIONellen Parkinson-Syndromen und zur Erfassung von Begleiterkrankungen sollte zumindest einmalig eine strukturelle Bildgebung durchgeführt werden. Im Fall von uncharakteristischen Frühsymptomen kann die klinische Diagnose durch eine Dopamintransporter-SPECT („Single Photon Emission Computed Tomography“) unterstützt werden (Abb. 1).

## Verlauf

In den meisten Fällen wird nach Diagnosestellung eine Dopaminersatztherapie eingeleitet. Ein gutes Ansprechen ist das wichtigste unterstützende Kriterium für die Diagnose eines M. Parkinson. Ein schlechtes oder fehlendes Therapieansprechen sollte zu einer diagnostischen Reevaluierung führen. Die meisten Patienten erreichen nach der initialen Einstellung eine stabile Krankheitsphase. Nach mehreren Therapiejahren treten oft motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesien) auf. Risikofaktoren dafür sind der Grad der dopaminergen Degeneration und ein jüngeres Patientenalter. Eine zusätzliche Rolle spielen die Dauer der L-Dopa-Therapie und die L-Dopa-Dosis.

Motorische Fluktuationen machen sich initial häufig durch ein Wiederauftreten der Parkinson-Symptomatik nach dem morgendlichen Erwachen bemerkbar (morgendliches Off). Während des Tages kommt es vor Einnahme der jeweils nächsten Dosis eines dopaminergen Medikaments zu einer Verschlechterung der Symptomatik („wearing off“). Besonders nach größeren Mahlzeiten kann das Ansprechen auf die Medikation völlig ausbleiben („dose failure“). Dies ist meist pharmakokinetisch erklärbar (Medikament bleibt im Magen liegen, Konkurrenz zwischen der Resorption von L-Dopa und anderen Aminosäuren).

### Fortgeschrittene Stadien

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien können zu diesen berechenbaren Fluktuationen unberechenbare, oft plötzlich einsetzende Off-Zustände, die medikamentös kaum beeinflussbar sind, hinzukommen (komplexe Fluktuationen, On-off-Fluktuationen). Motorische und nicht-motorische Off-Symptome sind für die Betroffenen meist wesentlich belastender als abnorme, meist choreatische Überbewegungen zur Zeit der besten L-Dopa-Wirkung (L-Dopa-induzierte Peak-Dose-Dyskinesien).

Im stark fortgeschrittenen Stadium stehen zunehmend weniger L-Dopa-responsive motorische Symptome wie Freezing (Klebenbleiben am Boden), Haltungsinstabilität, Stürze und Schluckstörungen sowie nicht-motorische Symptome wie Blasenstörung, orthostatische Beschwerden, Halluzinationen und Demenz im Vordergrund.

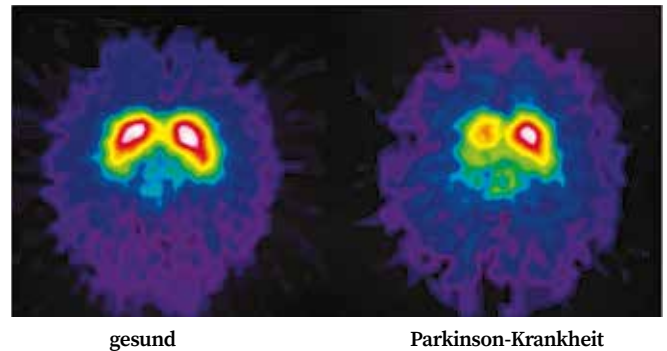


Abb. 1: Dopamintransporter SPECT

Rechtsbetonter Bindungsverlust, vor allem im hinteren Anteil des Striatums (Putamen), bei einem Parkinson-Patienten mit linksbetonter Symptomatik. Axiale Schichten auf Höhe des Striatums.

© W. Pirker, Klinik Ottakring

## Therapieprinzipien

Die Parkinson-Therapie zielt auf eine gute Symptomkontrolle und die Erhaltung beruflicher und sozialer Kompetenzen, der Selbständigkeit und die Lebensqualität ab. Die verfügbaren Parkinson-Medikamente sind symptomatisch wirksam. L-Dopa ist das wirksamste orale Parkinson-Medikament. Die Vermeidung motorischer Komplikationen ist der Hauptgrund für den Einsatz L-Dopa-sparender Strategien (vor allem Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer) bei jüngeren Patienten. Die initiale Dopaminagonisten-Monotherapie ist in den ersten Therapiejahren mit einem niedrigeren Risiko für motorische Komplikationen assoziiert. L-Dopa-sparende Strategien →

Tab. 1: Wichtige Medikamentengruppen in der Therapie des M. Parkinson

L-Dopa	L-Dopa/Benserazid L-Dopa/Carbidopa L-Dopa/Carbidopa Methylzellulose-Gel zur Pumpenbehandlung
Dopaminagonisten	Ropinirol Pramipexol Rotigotin, transdermal Apomorphin, subkutan als Bolus oder zur Pumpenbehandlung
MAO-B-Hemmer	Rasagilin Safinamid
COMT-Hemmer	Entacapon L-Dopa/Carbidopa/Entacapon Opicapon Tolcapon
Amantadin	oral oder als Infusion
Anticholinergika	z. B. Biperiden, Bornaprin

© W. Pirker, Klinik Ottakring

## Morbus Parkinson

→ führen aber zu einer schlechteren motorischen Kontrolle und geringeren Besserung der Lebensqualität als L-Dopa. Bei Nebenwirkungen ist ein früher Wechsel auf L-Dopa- bzw. eine Kombinationstherapie zu empfehlen.

Die fortschreitende dopaminerge Degeneration und zunehmende motorische Behinderung erfordern im Krankheitsverlauf eine schrittweise Dosissteigerung der Parkinson-Medikation. Kombinationen von Substanzen aus verschiedenen Substanzklassen haben in der Regel einen additiven Effekt, zum Beispiel auf motorische Fluktuationen, und sind sinnvoll, solange sie gut toleriert werden. Bei mit oraler bzw. transdermaler Therapie schlecht kontrollierten motorischen Komplikationen sollte immer die Möglichkeit einer invasiven Parkinson-Therapie (Tiefe Hirnstimulation, Pumpentherapien) erwogen werden. Parallel mit der Behandlung der motorischen Symptomatik sollte immer an eine eventuelle Therapie nicht-motorischer Symptome wie beispielsweise der Depression gedacht werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Gruppen der wichtigsten Parkinson-Medikamente. Abbildung 2 zeigt schematisch den pharmakologischen Angriffsort der wichtigsten Parkinson-Medikamente.

### Frühen M. Parkinson therapieren

Der Dopaminmangel, der der motorischen Parkinson-Symptomatik zugrunde liegt, kann durch die dopaminerge Ersatztherapie zumindest teilweise kompensiert werden. L-Dopa ist eine Vorläufersubstanz von Dopamin, die oral aufgenommen wird, durch aktiven Transport über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangt und dort zu Dopamin metabolisiert wird. Um eine vorzeitige Konversion von L-Dopa zu Dopamin, welches nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig ist, zu verhindern, ist L-Dopa in handelsüblichen Präparaten fix mit einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa) kombiniert.

Als L-Dopa-sparende Medikamente kommen bei jüngeren Patienten, wenn kein Risikofaktor für das Auftreten von Im-

pulskontrollstörungen (z. B. früherer Substanzmissbrauch) erhebbar ist, Dopaminagonisten infrage. Ein Monitoring bezüglich möglicher Nebenwirkungen (einschließlich Impulskontrollstörungen) ist gefordert. Bei Patienten mit sehr milder motorischer Behinderung kann der MAO-B-Hemmer Rasagilin als Ersttherapie eingesetzt werden.

### Motorische Komplikationen therapieren

Die Therapieoptionen bei Fluktuationen sind vielfältig (Tab. 2). Erster Schritt ist häufig eine Verkürzung der Dosierungsintervalle von L-Dopa und die Empfehlung, L-Dopa 45 bis 60 Minuten vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei morgendlicher Akinese kann lösliches L-Dopa sinnvoll sein.

Der nächste Schritt ist die Kombination mit Substanzen, die die Wirkdauer von L-Dopa verlängern. COMT-Hemmer verkürzen die Off-Zeit bei Patienten mit motorischen Fluktuationen. Neben Entacapon, das zu einer Harnverfärbung und Diarrhoe führen kann, steht in Österreich Patienten mit Entacapon-Unverträglichkeit der neue COMT-Hemmer Opicapon zur Verfügung. Der MAO-B-Hemmer Rasagilin führt durch die Hemmung des Dopaminabbaus ebenfalls zu einer Reduktion der Off-Zeit. Dopaminagonisten wurden ursprünglich bei Patienten mit motorischen Fluktuationen eingesetzt. Sie können die Off-Zeit reduzieren. Retard-Präparate und nicht-retardierte Dopaminagonisten haben einen vergleichbaren Effekt auf die Fluktuationen.

Amantadin ist die einzige Substanz in der Parkinson-Therapie, die neben einer Besserung der Fluktuationen auch zu einer Besserung von abnormen Überbewegungen (Dyskinesien) führt. Die Infusion ist – unter Berücksichtigung des Verträglichkeitsprofils – eine Therapieoption bei akinetischen Krisen und schluckunfähigen Patienten.

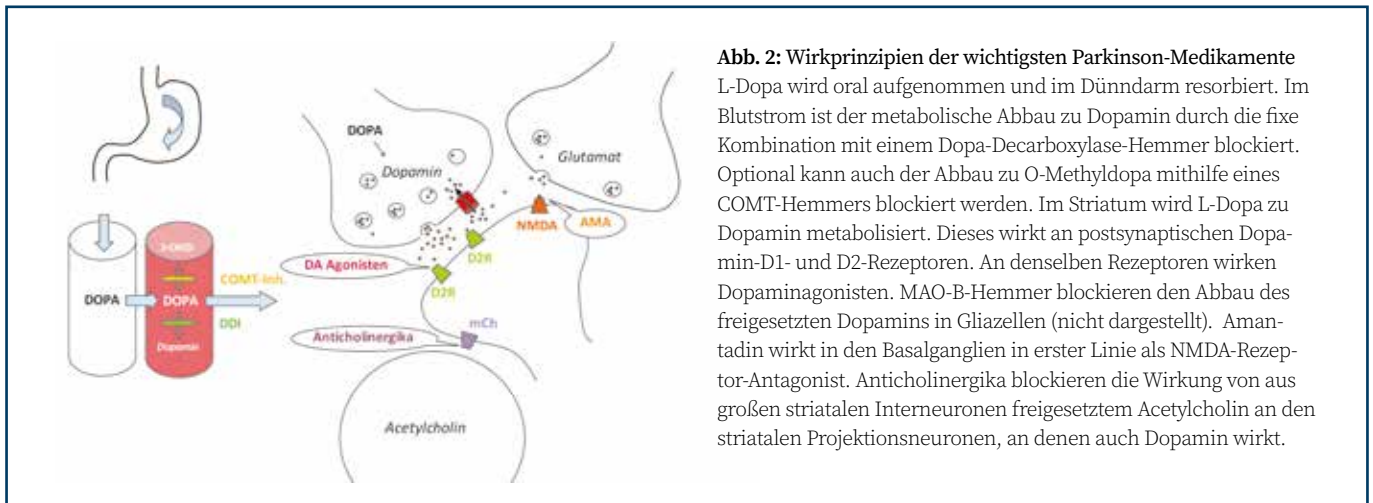
Subkutane Apomorphin-Einzelinjektionen (mittels Pen-Injektor) sind eine gut wirksame Rescue-Therapie bei schweren Off-Phasen inklusive der schweren morgendlichen Akinese. Die durchschnittliche Wirklatenz liegt bei acht Minuten (gegenüber ca. 25 Minuten mit löslichem L-Dopa auf nüchternen Magen), die durchschnittliche Wirkdauer bei 45 bis 60 Minuten.

### Geräteunterstützte Parkinson-Therapien

Bei Patienten, deren Fluktuationen mit diesen Maßnahmen nicht kontrollierbar sind, sollte eine geräteunterstützte Therapie (Apomorphin-Pumpe, L-Dopa- oder L-Dopa/Entacapon-Pumpe, Tiefe Hirnstimulation) erwogen werden. Für die Tiefe Hirnstimulation stellen schwer behandelbare Fluktuationen und Dyskinesien, aber auch der therapierefraktäre Parkinson-Tremor Indikationen dar. Voraussetzung für alle Verfahren: ein grundsätzlich gutes Ansprechen auf L-Dopa.

**Tab. 2: Therapieoptionen bei motorischen Fluktuationen**

- mehrere Einzeldosen von L-Dopa, Abstand zu Mahlzeiten
- lösliches L-Dopa
- Kombination mit COMT-Hemmer, bes. Entacapon, Opicapon
- MAO-B-Hemmer (Rasagilin)
- Dopaminagonisten
- Amantadin
- Apomorphin: Einzelinjektionen
- invasive Parkinson-Therapien
  - » Tiefe Hirnstimulation
  - » Apomorphin-Pumpe
  - » L-Dopa-Pumpe
  - » L-Dopa/Entacapon-Pumpe



**Abb. 2:** Wirkprinzipien der wichtigsten Parkinson-Medikamente L-Dopa wird oral aufgenommen und im Dünndarm resorbiert. Im Blutstrom ist der metabolische Abbau zu Dopamin durch die fixe Kombination mit einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer blockiert. Optional kann auch der Abbau zu O-Methyldopa mithilfe eines COMT-Hemmers blockiert werden. Im Striatum wird L-Dopa zu Dopamin metabolisiert. Dieses wirkt an postsynaptischen Dopamin-D1- und D2-Rezeptoren. An denselben Rezeptoren wirken Dopaminagonisten. MAO-B-Hemmer blockieren den Abbau des freigesetzten Dopamins in Gliazellen (nicht dargestellt). Amantadin wirkt in den Basalganglien in erster Linie als NMDA-Rezeptor-Antagonist. Anticholinergika blockieren die Wirkung von aus großen striatalen Interneuronen freigesetztem Acetylcholin an den striatalen Projektionsneuronen, an denen auch Dopamin wirkt.

Mit der Apomorphin-Pumpe wird dieser Dopaminagonist kontinuierlich subkutan verabreicht. Mit der L-Dopa-Pumpe wird in eine Gelmatrixform eingebettetes L-Dopa/Carbidopa bzw. L-Dopa/Carbidopa/Entacapon mittels eines in eine PEG-Sonde vorgeschobenen Jejunalkatheters kontinuierlich in das proximale Jejunum infundiert. Bei der Tiefen Hirnstimulation erfolgt eine kontinuierliche elektrische Stimulation von Nucleus subthalamicus oder anderen Kerngebieten über im Rahmen einer stereotaktischen Operation eingebrachte Elektroden, die mit einem subkutan implantierten Schrittmachersystem verbunden sind.

#### Vor- und Nachteile der Verfahren

Alle Verfahren haben Vorteile und Nachteile (Apomorphin: Hautprobleme, neuropsychiatrische Probleme, selten hämolytische Anämie; intrajeunales L-Dopa: Notwendigkeit einer PEG-Sonden-Versorgung, Dislokation der PEJ-Sonde, Infektionen inklusive Peritonitis, Betreuungsaufwand; Tiefe Hirnstimulation: chirurgische Risiken). Welches geräteunterstützte Verfahren zum Einsatz kommt, hängt von der Verfügbarkeit, der Patientenpräferenz und der klinischen Situation ab. Für die Tiefe Hirnstimulation bestehen naturgemäß mehr Kontraindikationen als für die Pumpentherapien. Bei geeigneten Patienten ist sie jedoch das Verfahren, das zur deutlichsten Verbesserung der Unabhängigkeit des Patienten führt. Eine interessante neue Therapieoption könnte die subkutane Dauerinfusion von L-Dopa werden (wahrscheinlich ab Anfang 2024 verfügbar).

#### Nicht-medikamentöse Therapien und die Zukunft

Bewegung und Sport sind neben Medikamenten von Beginn an die zweite Säule der Parkinson-Behandlung. Die Wirksamkeit nicht-medikamentöser Therapien wie Physiotherapie,

Ergotherapie und Logopädie, aber auch intensiven körperlichen Trainings bei M. Parkinson ist durch Studien immer besser belegt. So scheint Ausdauer- und Krafttraining dreimal pro Woche nicht nur einen präventiven Charakter zu haben, sondern unabhängig vom Krankheitsstadium auch den Verlauf der Parkinson-Erkrankung positiv zu beeinflussen.

Entscheidend für die Zukunft wird aber die Entwicklung kausal wirksamer, krankheitsmodifizierender Medikamente. Gegenwärtig gibt es diesbezüglich eine Reihe erfolgversprechender Studienprogramme mit innovativen Therapieansätzen. Der „Heilige Gral“ darunter ist die Entwicklung von Impfstoffen. Es laufen beispielsweise passive Immunisierungsstudien,

die auf das Alpha-Synuclein und dessen Rolle bei neurodegenerativen Prozessen abzielen, um eine Verlangsamung der Krankheitsprogression zu erreichen.

Vielversprechende Studien beschäftigen sich auch mit den spezifischen genetischen Grundlagen von M. Parkinson. So sind Mutationen in Glukozerebrosidase 1 (GBA1) ein wichtiger Risikofaktor, da zehn bis 15 Prozent aller Parkinson-Patienten eine heterozygote Mutation in diesem Gen aufweisen und somit ein 20- bis 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Weitere vielversprechende Studien beschäftigen sich mit LRRK2 als häufigste monogenetische Ursache der Erkrankung. – Auf den richtigen „Mix“ an therapeutischen Interventionen wird es in Zukunft ankommen. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker**

Neurologische Abteilung, Klinik Ottakring

**Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Petra Schwingschuh**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

*Es gibt eine Reihe  
erfolgversprechender  
Studien mit innovativen  
Therapieansätzen.*

DAS GEHIRN  
GESUND HALTEN

# Brain Health

Die gesundheitlichen, wirtschaftlichen und psychosozialen Belastungen durch neurologische Erkrankungen nehmen kontinuierlich zu. Eine intensivere Prävention und frühzeitige Präzisionsneurologie sind zwei wesentliche Schritte auf dem Weg zu einer besseren Gehirngesundheit.



**D**as Gehirn ist zentral für unsere physische, mentale und soziale Gesundheit. In diesem Zusammenhang ist aber noch viel zu wenig beachtet, dass wir mit kontinuierlich zunehmenden, sehr hohen gesundheitlichen, wirtschaftlichen und psychosozialen Belastungen durch Gehirnerkrankungen, neurologische Erkrankungen im Speziellen, konfrontiert sind. Um diese Belastung zu reduzieren, muss neben der Diagnostik und der Therapie auch die Prävention neurologischer Erkrankungen massiv intensiviert werden.

Darüber hinaus umfasst Gehirngesundheit weit mehr als nur das Fehlen oder die Verhinderung einer neurologischen Erkrankung. Gehirngesundheit beeinflussende Faktoren – über die gesamte Lebensspanne – erfordern breite Aufklärung und vor allem eine aktive Förderung in der Bevölkerung.

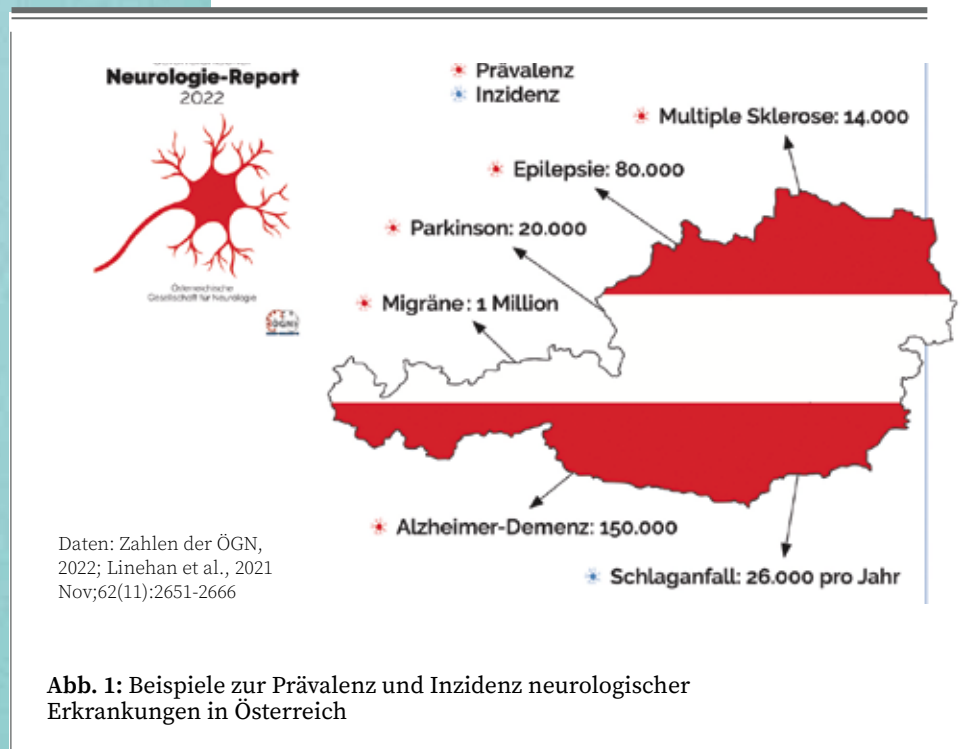
## Gesamtbelastung („Burden of Disease“) neurologischer Erkrankungen

Zwei aktuelle Studien und der Neurologie-Report 2022 der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie fassen die Dimensionen der Gesamtbelastung neurologischer Erkrankungen zusammen: Weltweit sind neurologische Erkrankungen mittlerweile die Hauptursache für in Behinderung verbrachte Lebensjahre, verursachen die höchste Zahl an DALYs (disability-adjusted life years, verlorene Lebensjahre durch krankheitsbedingte Behinderung oder vorzeitigen Tod) und sind die weltweit zweithäufigste Todesursache.

### *Daten aus Österreich*

In Österreich wurden 2017 bei einer Gesamtbevölkerung von 8,8 Millionen Menschen 5,5 Millionen neurologische Erkrankungen erfasst, das heißt, statistisch betrachtet sind mehr





als 60 Prozent der Bevölkerung von einer neurologischen Erkrankung betroffen (Abb. 1). Die daraus resultierenden krankheitsbedingten Kosten machten in Österreich bereits 2010 etwa 16 Milliarden Euro aus und lassen für 2023 eine Vervielfachung in Richtung 100 Milliarden Euro erahnen. Allein für die Diagnose Alzheimer-Demenz wurden rezente direkte und indirekte Krankheitskosten von nahezu 8 Milliarden Euro erhoben, wobei intangible Kosten noch gar nicht berücksichtigt sind.

#### Demographische Entwicklungen im Blick

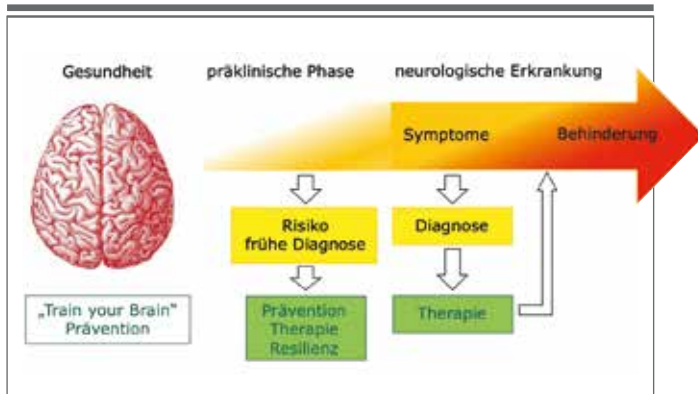
Zusätzlich zu den gegenwärtig bereits enormen (und in der Öffentlichkeit noch wenig wahrgenommenen) „burden of neurological diseases“ wird die demographische Bevölkerungsentwicklung noch zur erheblichen Zunahme neurologischer Erkrankungen und deren Folgen führen, vor allem bei altersassoziierten Schlaganfällen, neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson

und Demenz, Epilepsien und Polyneuropathien.

Neurologische Erkrankungen sind somit zweifellos eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts. Daher hat auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) neurologische Erkrankungen unter die zehn Top-Gesundheitsziele priorisiert und im Mai 2022 erstmals einen globalen intersektoralen Aktionsplan zu „Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen“ implementiert.

#### Präzisionstherapie und Prävention

Die Erkenntnisgewinne aus den wissenschaftlichen und klinischen Meilensteinen in der Neurologie haben über die letzten zwei Dekaden nicht nur zu einer deutlichen Verbesserung in der Diagnostik und Behandlung vieler neurologisch erkrankter Menschen geführt, sondern fokussieren zunehmend auf Präzisionsneurologie mit individualisierter früher Diagnose, Prognose und Stratifizierung zu personalisierter →



**Abb. 2: Präzisionstherapie: Paradigmenwechsel in die präklinische Phase**

→ Therapie. Präzisionsneurologie bedeutet aber auch einen diagnostischen, prognostischen und gegebenenfalls therapeutischen Paradigmenwechsel in die präklinische Phase vieler neurologischer Erkrankungen (Abb. 2).

Die hiermit verbundene klare Vision ist die Identifikation individueller Risikofaktoren für die Entstehung chronisch neurologischer Erkrankungen und daraus resultierender Maßnahmen zur Prävention und Resilienz. Es sei an dieser Stelle aber festgehalten, dass die Zukunft bereits begonnen hat, weil einige quantitativ bedeutsame neurologische Erkrankungen – Schlaganfall, Demenzen, Epilepsien und Neuropathien – prinzipiell jetzt schon durch präventive Maßnahmen erheblich verhindert werden könn(t)en.

**Risiko reduzieren**

Durch nachhaltige Modifikation von Risikofaktoren und Public-Health-Maßnahmen (u. a. zu arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Nikotinabusus) können 40(!) Prozent der Demenzen und mehr als 50(!) Prozent der Schlaganfälle potentiell vermieden werden. In Österreich leiden etwa 10 Prozent der Bevölkerung an Diabetes mellitus, die Hälfte von diesen – somit etwa 450.000 Menschen – haben oder entwickeln eine diabetische Neuropathie, die in nicht unerheblichem Ausmaß durch bestmögliche Reduktion oben genannter Risikofaktoren vermeidbar wäre.

Modifizierbare Ursachen von Epilepsien sind Perinatschäden, die strikt vermieden werden müssen, sowie Schlaganfälle und Schädelhirntraumata, denen präventiv begegnet werden sollte – derart können erhebliche 25 Prozent aller Epilepsien verhindert werden. Anhand dieser Beispiele ist unzweifelhaft verdeutlicht, dass die Prävention neurologischer Erkrankungen von

**TIPP**

21. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie  
13.–15. März 2024,  
Hofburg, Wien  
[oegn-jahrestagung.at](http://oegn-jahrestagung.at)

immanenter individueller und gesundheitspolitischer Bedeutung ist, weil derart die gegenwärtige und noch mehr zukünftige Gesamtbelastung durch neurologische Erkrankungen deutlich reduziert werden kann.

**Brain Health – Gehirngesundheit**

Gehirngesundheit ist weit mehr als nur die Absenz einer neurologischen Erkrankung oder deren Risikoidentifizierung bzw. Prävention. Unser Gehirn ist zentral für alle Aspekte unseres Lebens, für unsere physische, mentale und soziale Gesundheit und um unsere Potentiale als Individuen und Gesellschaft zu realisieren. Kognitive Leistungen der Menschen sind auch zunehmend das Kapital einer postindustrialisierten Gesellschaft – selbstredend auch hierfür ist daher die Förderung und Erhaltung von Gehirngesundheit maßgeblich.

**Einflussfaktoren**

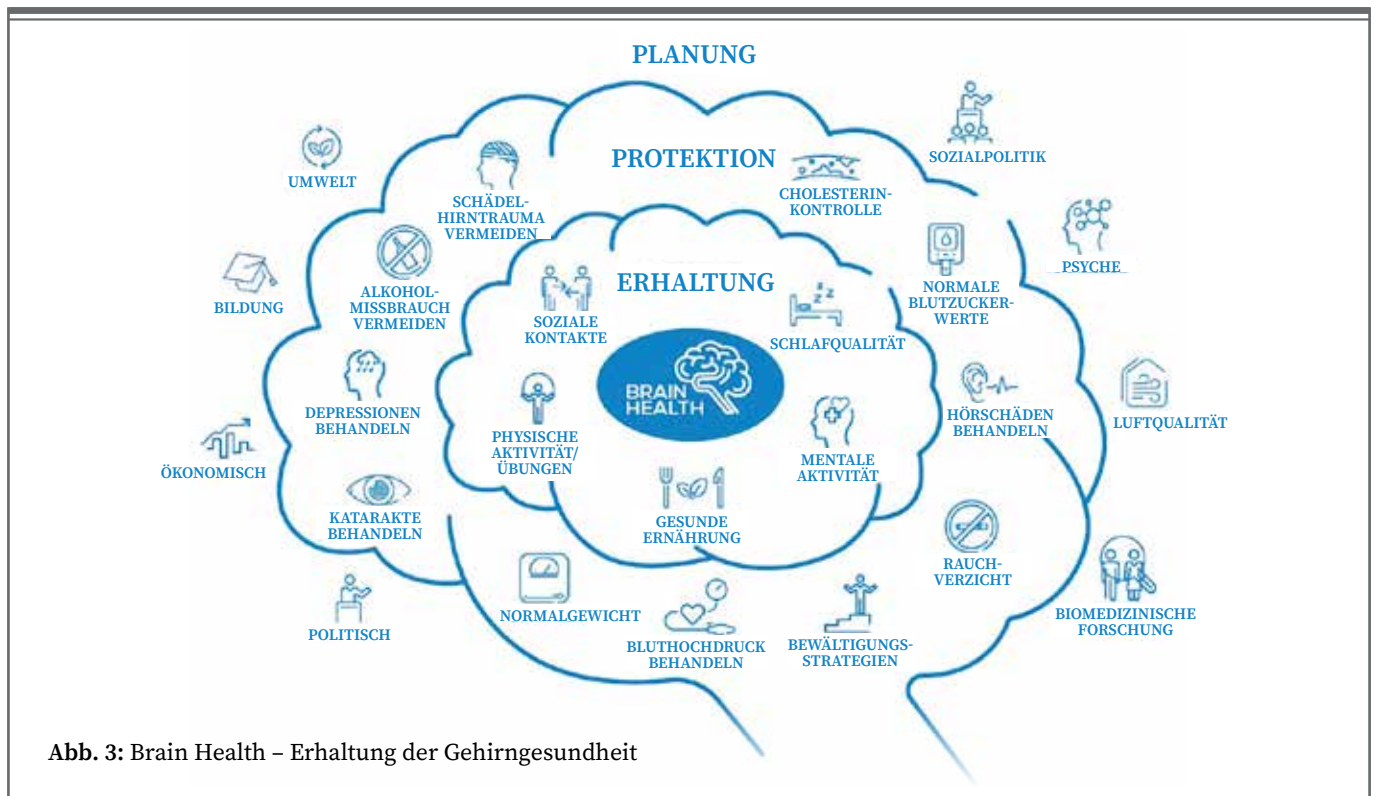
Von der pränatalen Phase bis ins hohe Alter bestimmen und beeinflussen zahlreiche Faktoren die Gehirngesundheit über unsere Lebensspanne (Abb. 3):

1. **Erhaltung von Gehirngesundheit:** kognitive Aktivitäten, Neugier und soziale Interaktionen, gesunde Ernährung, guter Schlaf und körperliche Betätigung.
2. **Protektion und Prävention:** Reduzierung von Alkohol- und Zuckerkonsum, Blutfettwerten, Bluthochdruck, Übergewicht und Diabetes mellitus, Nikotinabstinenz, die Vermeidung von Schädelhirntraumata und die Behandlung von Depressionen, Hör- und Sehminderungen (z. B. Katarakt).
3. **Planung:** Planungsentscheide von Entscheidungsträgern aus Wissenschaft, Politik, und Gesundheitswesen determinieren Faktoren, die auf unsere Gehirn- und mentale Gesundheit wesentlichen Einfluss haben: inklusiver und chancengleicher Zugang zu Bildung, Forschungsstrategien, Umweltfaktoren (Klimawandel, Luftverschmutzung), politisches und wirtschaftliches Umfeld, sozioökonomische Bedingungen.

**Multiple Handlungsfelder**

Die Gesamtbelastung neurologischer Erkrankungen, deren Minderung auf verschiedenen Ebenen, insbesondere der Prävention, und die über allem stehende Gehirngesundheit urgieren einen Imperativ mit Aktivitäten in multiplen Handlungsfeldern, unter anderem:

- „No health without brain health“: Aufklärung und Bewusstseinsbildung in der Öffentlichkeit (Bevölkerung, Gesundheitspolitik, Sozialversicherungen, Wirtschaftsunternehmen u. a.)



© European Academy of Neurology (EAN), modifiz.

- „Train your brain“: aktive Förderung des Bewusstseins und der Selbstverantwortung zur Gehirngesundheit in der Bevölkerung
- „A healthy lifestyle for my brain health“: Prävention modifizierbarer Risikofaktoren für neurologische Erkrankungen und für die Gehirngesundheit
- Vorsorge unter Einbeziehung interdisziplinärer und interprofessioneller medizinischer **Versorgungsebenen**: Gesundenuntersuchung muss auch die Gehirngesundheit miteinschließen.

Die Österreichische Gesellschaft für Neurologie hat sich, in Synergie mit internationalen Aktivitäten der World Federation of Neurology (<https://wfneurology.org/activities/brain-health-initiative>), der Internationalen Liga gegen Epilepsie ([www.ilae.org](http://www.ilae.org)) und der European Academy of Neurology ([www.ean.org/brain-health-mission](http://www.ean.org/brain-health-mission)), die Bewusstseinsbildung zu und Förderung von Gehirngesundheit in Österreich zum Ziel gesetzt. Die kommende Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie widmet sich daher umfassend dem Thema „Brain Health“. Eine nationale Strategie zur Gehirngesundheit in Österreich trägt nicht nur substanziell zur (auch für Österreich verpflichtenden) Umsetzung der Anforderungen und Ziele des globalen WHO-Aktionsplans 2022–2031 zu „Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen“ bei, sondern auch zu einer (gehirn-)gesünderen Zukunft mit Sicherung der individuellen Lebensqualität der Menschen in Österreich. ←

**Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Comprehensive Center for Clinical Neurosciences & Mental Health

**Univ.-Prof. Dr. Eugen Trinka**

Universitätsklinik für Neurologie, neurologische Intensivmedizin und Neurorehabilitation, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Zentrum für kognitive Neurowissenschaften, Neuroscience Institut

#### Literatur:

Feigin V et al. (2019): The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurology* 18:459-80.

Deuschl G et al. (2020): The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 5: e551-67.

Neurologie-Report 2022 der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (2022):

[www.oegn.at/wp-content/uploads/2022/07/Neurologie\\_Report2022\\_Stand-4.7.2022\\_LOW\\_RES-1.pdf](http://www.oegn.at/wp-content/uploads/2022/07/Neurologie_Report2022_Stand-4.7.2022_LOW_RES-1.pdf)

Gustavsson A et al. (2010): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsych* 21: 718-79.

Czypionka T et al. (2021): Volkswirtschaftliche Kosten von Demenz in Österreich. <https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/6003/>

Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240076624>

World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325293>; 2019, License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Bassetti C et al. (2022): The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. *Eur J Neurol* 29:2559-66.

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml enthält 240 mg Foslevodopa und 12 mg Foscarbidopa. 10 ml enthalten 2 400 mg Foslevodopa und 120 mg Foscarbidopa. Die Prodrugs Foslevodopa und Foscarbidopa entsprechen pro ml etwa 170 mg Levodopa und 9 mg Carbidopa. Produodopa enthält pro ml ungefähr 1,84 mmol (42,4 mg) Natrium. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben. **Gegenanzeigen:** Produodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Winkelblockglaukom. Schwere Herzinsuffizienz. Akutem Schlaganfall. Schwere Herzrhythymie. Nicht selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer dürfen nicht gleichzeitig mit Produodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Produodopa abgesetzt werden. Produodopa kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO-B (z. B. Selegilin HC) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom. Da Levodopa maligne Melanome aktivieren kann, darf Produodopa nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder Melanomen in der Anamnese verwendet werden. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Natriumhydroxid 10N (zur Anpassung des pH-Werts). Salzsäure, konzentriert (zur Anpassung des pH-Werts). Wasser für Injektionszwecke. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** AbbVie GmbH, Lemböckgasse 61/3.0G, 1230 Wien. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer; **ATC-Code:** N04BA07. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **STAND DER INFORMATION:** 07/2022

Ontozy 12,5 mg Tabletten, Ontozy 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg Filmtabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoffe: Jede Tablette enthält 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg Cenobamat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablette und Kern der Filmtablette: Lactose Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b), Mikrokristalline Cellulose (E460), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); Filmüberzug: 25 mg und 100 mg Filmtabletten: Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171); 50 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172); Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171); 150 mg und 200 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Ontozy wird angewendet zur adjuvanten Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; familiäres Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika. **ATC-Code:** N03AX25. **Inhaber der Zulassung:** Angelini Pharma S.p.A., Viale Amelia 70, 00181, Rom – Italien. **Stand der Information:** Oktober 2021. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

**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 V2.0

VYEPTI / 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, **ATC-Code:** N02CD05, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 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. **Sonstigen Bestandteile:** Sorbitol (E420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Weitere Hinweise: Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, 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, DK-2500 Valby, Dänemark Ört. 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:** Nov 2022 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.

**Bezeichnung des Arzneimittels:** MAVENCLAD 10 mg Tabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Cladribin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 64 mg Sorbitol (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. • Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). • Aktive chronische Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis). • Beginn einer Behandlung mit Cladribin bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitt 4.5). • Aktive maligne Erkrankungen. • Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2). • Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Purin-Analoga. **ATC-Code:** L04AA40 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hydroxypropylbetadex, Sorbitol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) **Inhaber der Zulassung:** Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam Niederlande Vertrieb: Merck GmbH, Wien Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** April 2022

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **VYDURA®** 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält Rimegepanthemisulfat-Sesquihydrat entsprechend 75 mg Rimegepan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Gelatine, Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Minz-Aroma, Sucralose. **Anwendungsgebiete:** VYDURA wird angewendet zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen und zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten. **ATC-Code:** N02CD06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Juni 2023. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Bupropion ratiopharm 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 150 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Bupropion ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; **ATC-Code:** N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Hydroxypropylcellulose (353-658 mPa) (E 463) (enthält Silikondioxid), Verkieselte mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure (Typ 50), Magnesiumstearat, Gereinigtes Wasser. Erster Überzug: Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat (E 1505). Überzug mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talk (E 553b). Art und Inhalt des Behältnisses: Die Tabletten befinden sich in Kunststoffflaschen (HDPE) mit einer versiegelten, kindersicheren Kunststoffkappe (PP-Verschluss) mit integriertem Trockenmittel in der Verschlusskappe. Packungsgrößen: Flasche mit 7, 30 oder 90 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel. Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2020.

Bupropion ratiopharm 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 300 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; **ATC-Code:** N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Povidon, Cysteinhydrochlorid Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Glyceroldibehentat, Magnesiumstearat (E 470b). Tablettenüberzug: Erster Überzug: Ethylcellulose 100 mPas, Povidon, Macrogol. Zweiter Überzug: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (enthält Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol, Triethylcitrat. Drucktinte (schwarz): Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. Art und Inhalt des Behältnisses: Blister: OPA/Alu/PVC-Alu Blister enthält 7, 10, 30, 60 und 90 Tabletten. Auch verfügbar im OPA/Alu/PVC-Alu perforiertem Unit-Dose-Blister zu 30x1 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel. Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 02/2023.

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

Citalopram ratiopharm 10 mg und 20 mg Filmtabletten; **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Citalopram-ratiopharm 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Citalopram (als Hydrobromid). Citalopram-ratiopharm 20 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Hydrobromid). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAO) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram ratiopharm darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram ratiopharm begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder vererbter langem QT-Intervall-Syndrom kontraindiziert. Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva; Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. **ATC-Code:** N06A B04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Mannitol; Mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Macrogol 6000; Titandioxid (E 171). Art und Inhalt des Behältnisses: Die Filmtabletten sind in PVC/PVdC/Al-Blistern in Packungsgrößen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Stück verfügbar, 100 x 1 Einzeldosis-Blister, HDPE - Tablettenbehältnisse mit einem wieder verschließbaren LDPE-Deckel mit 250 und 500 Filmtabletten. HPDE - Tablettenbehältnis mit einem wieder verschließbaren PP-Deckel mit 100 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Stand der Information:** 01/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Duloxetine ratiopharm GmbH 30 und 60 mg magensafresistente Hartkapseln; **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Duloxetine ratiopharm GmbH 30 mg magensafresistente Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 30 mg Duloxetin (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Hartkapsel mit 30 mg enthält 101 mg Sacrose. Duloxetine ratiopharm GmbH 60 mg magensafresistente Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Hartkapsel mit 60 mg enthält 201 mg Sacrose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression); Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie; Zur Behandlung der generalisierten Angststörung; Duloxetine ratiopharm GmbH wird angewendet bei Erwachsenen; Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine ratiopharm GmbH mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktions Einschränkung führt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation); Duloxetine ratiopharm GmbH darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Schwere Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Der Beginn einer Behandlung mit Duloxetine ratiopharm GmbH ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika; Andere Antidepressiva. **ATC-Code:** N06AX21. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Sacrose, Maisstärke), Hypromellosephthalat, Hypromellose, Triethylcitrat, Hyprollose, Talkum; Kapselhülle: 30 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Brillantblau FCF (E 133), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. 60 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. Die Drucktinte enthält: Schellack, Propylenglycol, Ammoniaklösung 1-2 %, Eisenoxid, schwarz (E 172), Kaliumhydroxid. Art und Inhalt des Behältnisses: HDPE-Behältnisse mit Schraubdeckel aus PP und integriertem Kieselgel-Trockenmittel: 100 Hartkapseln. OPA/Al/PVC/Al-Blisterpäckung: 30 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. 60 mg: 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Escitalopram ratiopharm 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Filmtabletten; **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Escitalopram ratiopharm 5 mg: Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat). Escitalopram ratiopharm 10 mg: Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat). Escitalopram ratiopharm 15 mg: Jede Filmtablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat). Escitalopram ratiopharm 20 mg: Jede Filmtablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression; Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie; Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie); Behandlung von generalisierter Angststörung; Behandlung von Zwangsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert. Escitalopram ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika, Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. **ATC-Code:** N 06 AB 10. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure, Magnesiumstearat (pflanzlich). Tablettenhülle: Opadry Y-1 700H White: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. Art und Inhalt des Behältnisses: PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpäckung mit 10, 14, 28, 30, 90 und 100 Filmtabletten. Perforierte Einzeldosis-PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpäckungen mit 30x1 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

## Fachkurzinformationen

Mirtabene-ratiopharm 30 mg-Filmtabletten; **Zusammensetzung:** Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Mirtazapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 198 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva, **ATC-Code:** N06AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hyprolose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenfilm: Opadry Beige 02F27122 [Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 8000, Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172) und Eisenoxid schwarz (E 172)]. Art und Inhalt des Behältnisses: Mirtabene 30 mg-Filmtabletten sind in Blisterpackung aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie verpackt. Die Blisterpackungen enthalten 30 Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Paroxetin ratiopharm 40 mg Tabletten; **Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 40 mg Paroxetin (als Hydrochlorid). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Sozialer Angststörung/Sozialer Phobie, Generalisierter Angststörung, Posttraumatischer Belastungsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Paroxetin oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. Wenn die Voraussetzungen für eine engmaschige Überwachung auf Symptome des Serotonin-Syndroms und eine Blutdruckkontrolle gegeben sind, kann in Ausnahmefällen Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Behandlung mit Paroxetin kann zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer bzw. frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid, Linezolid, Methylenblau, ein präoperativ zur Markierung eingesetztes Agens - ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer) begonnen werden. Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer soll mindestens eine Woche vergehen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QTc-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes und plötzlichem Tod führen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva - Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) **ATC-Code:** N06AB05. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Art und Inhalt des Behältnisses: Polyvinylchlorid-Folie/Aluminiumfolie-Blisterpackungen. Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180 und 500 Tabletten sind erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 01/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Sertralin ratiopharm 50 mg und 100 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 50 mg: Jede Filmtablette enthält 50 mg Sertralin (als Hydrochlorid). 100 mg: Jede Filmtablette enthält 100 mg Sertralin (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Sertralin ist indiziert zur Behandlung von: Episoden einer Major Depression. Zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression. Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren. Soziale Angststörung. Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms, mit Symptomen wie z. B. Agilität, Tremor und Hyperthermie, besteht. Die Behandlung mit Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Pimozid ist kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). **ATC-Code:** N06 AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sertralin ratiopharm 50 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose 6, Talcum, Propylenglycol, Titandioxid (E171). Sertralin ratiopharm 100 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose 6, Hypromellose 15, Talcum, Propylenglycol, Titandioxid (E 171). Art und Inhalt des Behältnisses: 50 mg: Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. 100 mg: Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 02/2021. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug\_safety@roche.com. Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,75 mg Risdiplam. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml enthält 0,38 mg Natriumbenzoat (E 211) und 2,97 mg Isomalt (Ph.Eur.) (E 953). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Isomalt (Ph.Eur.) (E 953), Erdbeer-Aroma, Weinsäure (Ph.Eur.) (E 334), Natriumbenzoat (E 211), Macrogol 6000, Sucralose, Ascorbinsäure (E 300), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems. **ATC-Code:** M09AX10. 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. August 2023

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml. Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbitol 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (relapsing multiple sclerosis = RMS) 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 (primary progressive multiple sclerosis = PPMS), 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 (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, selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA36. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. September 2022

Cerebogan® 80 mg - Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Deutschland. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält als Wirkstoff: 80 mg Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (EGB 761®) (DEV = 35 - 67:1). Der Extrakt ist quantifiziert auf 17,6 – 21,6 mg Ginkgoflavonglykoside und 4,32 – 5,28 mg Terpenlaktone, davon 2,24 – 2,72 mg Ginkgolide A, B und C und 2,08 – 2,56 mg Bilobalid. Erstes Auszugsmittel Aceton 60% m/m. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Siliciumdioxid (hochdispers, wasserfrei), Cellulose (mikrokristalline), Maisstärke, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat (pflanzlichen Ursprungs), Hypromellose, Macrogol 1500, Dimeticon, alpha-octadecyl-omega-hydroxypropyl(oxyethylen)-5, Sorbinsäure, Eisenoxid rot (E-172), Eisenoxid braun (E-172)/Titandioxid (E-171), Talcum. **Anwendungsgebiete:** Cerebogan® 80 mg - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von hirnganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Kopfschmerzen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden. Das individuelle Ansprechen auf die Medikation kann nicht vorausgesagt werden. Hinweis: Bevor die Behandlung mit Cerebogan® 80 mg - Filmtabletten begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitsbeschwerden nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach FONTAINE (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining, Vertigo. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels; Schwangerschaft. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidementiva, Ginkgo biloba. **ATC-Code:** N06DX02. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Haltbarkeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

APO-go PEN 10 mg/ml Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid. Jede 3 ml Patrone enthält 30 mg Apomorphinhydrochlorid. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 0,93 mg Natriumhydrogensulfid pro ml. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** • Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, psychotischen Erkrankungen oder hepatischer Insuffizienz; • eine Apomorphin-HCl Behandlung ist ungeeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist; • APO-go PEN darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Apomorphin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht (siehe Abschnitt 6.1 in der Fachinformation); • APO-go PEN ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **ATC-Code:** N04B C07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumhydrogensulfid (E 222), Salzsäure (37 %), konzentriert (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Zulassungsinhaber:** STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, Deutschland. Mitvertrieb: STADA Arzneimittel GmbH, Muthgasse 36, 1190 Wien, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juni 2021

APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Patrone. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat. Jede 20 ml Patrone enthält 100 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfid (E 223) 0,5 mg pro ml. APO-go enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20 ml. **Anwendungsgebiete:** APO-go ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Zur Behandlung motorischer Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Morbus Parkinson, die durch oral verabreichte Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, psychotischen Erkrankungen oder Leberinsuffizienz. Apomorphin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwerwiegende Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Arzneimitteln der Klasse der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten ist kontraindiziert (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Alosetron), siehe Abschnitt 4.5 in der Fachinformation. APO-go ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopaminrezeptoragonisten, **ATC-Code:** N04B C07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummetabisulfid (E 223), Salzsäure, konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Zulassungsinhaber:** STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Mai 2023

Lecigimion 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml enthält 20 mg Levodopa, 5 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 4,6 mg wasserfreiem Carbidopa) und 20 mg Entacapon. 47 ml (1 Patrone) enthält 940 mg Levodopa, 235 mg Carbidopa-Monohydrat und 940 mg Entacapon. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. • Engwinkelglaukom. • schwerwiegende Herzinsuffizienz. • schwerwiegende Herzrhythmusstörungen. • akuter Schlaganfall. • schwerwiegende Beeinträchtigung der Leberfunktion. • nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Lecigimion angewendet werden. Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lecigimion abgesetzt worden sein. Lecigimion kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). • Erkrankungen, bei denen Sympathomimetika (Adrenergika) kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) und Cushing-Syndrom. • malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und/oder nicht-traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. • verdächtige, nicht diagnostizierte Hautveränderungen oder Melanom in der Anamnese (Levodopa könnte ein malignes Melanom aktivieren). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate. **ATC-Code:** N04BA03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser. **Inhaber der Zulassung:** LobSor Pharmaceuticals AB, SE-753 19 Uppsala, Schweden. Mitvertrieb: STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** November 2022.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigen **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Ein Fertigen enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. **Anwendungsgebiete:** AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten, **ATC-Code:** N02CD03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: Fertigspritze: 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Fertigen: Der Fertigen enthält 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 06/2021. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

RELPAK® 20 mg - Filmtabletten/RELPAK® 40 mg - Filmtabletten, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** RELPAK 20 mg - Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 23 mg Lactose und 0,036 mg Gelborange S. RELPAK 40 mg - Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 46 mg Lactose und 0,072 mg Gelborange S. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Glyceroltriacetat und Gelborange S FCF Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** RELPAK wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** RELPAK ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Eletriptanhydrobromid oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile; schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz; mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie; nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie). Patienten mit Koronararterienkrämpfen (Prinzmetal-Angina), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit; signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz; peripherer Gefäßerkrankung; Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese; Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); gleichzeitiger Anwendung anderer 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Serotonin 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten, **ATC-Code:** N02C C06. **Inhaber der Zulassung:** Upjohn EESV, Capelle aan den IJssel, Niederlande. **Stand der Information:** 01/2021. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation **Bezeichnung des Arzneimittels:** Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigen **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Fertigen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NSO) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark immungeschwächte Patienten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA52, **Inhaber der Zulassung:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Ballsbridge, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version: 03/2021

LevoCar retard 200 mg/50 mg Tabletten, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Retardtablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (als Carbidopa-monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Idiopathischer Morbus Parkinson, insbesondere zur Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, bei denen es unter einer vorangegangenen Behandlung mit schnell freisetzenen Levodopa/Decarboxylasehemmer oder nur mit Levodopa zu motorischen Fluktuationen gekommen ist. Bei nicht mit Levodopa vorbehandelten Patienten liegen zu LevoCar retard begrenzte Erfahrungen vor. **Gegenanzeigen:** Levodopa/Carbidopa ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Engwinkelglaukom. Schwere Herzinsuffizienz. Schwere Herzrhythmusstörungen. Akutem Schlaganfall. Levodopa/Carbidopa darf bei Zuständen, bei denen die Behandlung mit einem Sympathomimetikum kontraindiziert ist, nicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern und selektiven MAO-A-Hemmern mit Levodopa/Carbidopa ist kontraindiziert. Diese Hemmstoffe müssen mindestens 2 Wochen vor dem Beginn der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa abgesetzt werden. Levodopa/Carbidopa kann gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines selektiven MAO-B-Hemmers (z.B. Selegilinhydrochlorid) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem Melanom in der Vorgeschichte nicht angewendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Levodopa: Dopaminerge Mittel; Carbidopa: Dopadecarboxylase-Hemmer, **ATC-Code:** N04BA02 Liste der sonstige Bestandteile: Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Fumarsäure, Natriumstearilylfumarat, Macrogol 6000, Chinolingelb (E104), Eisenoxid gelb (E172) und rot (E172), Titandioxid (E171). **Inhaber der Zulassung:** STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** August 2020

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten, Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten, Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten, Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten, Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 50 (100/ 150/ 175/ 200) mg Levodopa, 12,5 (25/ 37,5/ 43,75/ 50) mg Carbidopa (als Monohydrat) und 200 mg Entacapon. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Eine Filmtablette enthält 0,48 (0,60/ 0,72/ 0,78/ 0,83) mg Lecithin (Soja) (E322). **Anwendungsgebiete:** Pentiro ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Parkinson indiziert, bei denen motorische „end-of-dose“ Fluktuationen auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa/ einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, Soja, Erdnuss oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Leberinsuffizienz. Engwinkelglaukom. Phäochromozytom. Gleichzeitige Anwendung von Pentiro mit nichtselektiven Monoaminoxidase- (MAO-A und MAO B) Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin). Gleichzeitige Anwendung von Pentiro mit einem selektiven MAO-A und einem selektiven MAO B-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5). Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate, **ATC-Code:** N04BA03. Liste der sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium; Hydroxypropylcellulose; Trehalose-Dihydrat; Cellulosepulver; Natriumsulfat, wasserfrei; Cellulose, mikrokristallin; Magnesiumstearat; Film-Überzug: Polyvinylalkohol-teilw. hydrolysiert; Talkum; Titandioxid (E171); Macrogol; Eisen(III)-oxid rot (E172); Lecithin (Soja) (E322); Eisenoxid gelb (E172). **Inhaber der Zulassung:** STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** November 2019

Pramipexol STADA 0,26 mg Retardtabletten, Pramipexol STADA 0,52 mg Retardtabletten, Pramipexol STADA 1,05 mg Retardtabletten, Pramipexol STADA 2,10 mg Retardtabletten, Pramipexol STADA 3,15 mg Retardtabletten, **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Pramipexol STADA 0,26 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält 0,375 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 0,26 mg Pramipexol. Pramipexol STADA 0,52 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 0,52 mg Pramipexol. Pramipexol STADA 1,05 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 1,05 mg Pramipexol. Pramipexol STADA 2,10 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält 3 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2,10 mg Pramipexol. Pramipexol STADA 3,15 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 3,15 mg Pramipexol. Bitte beachten: Die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol beziehen sich auf die Salzform. Deshalb werden Dosierungen sowohl als Pramipexol-Base als auch als Pramipexol-Salz (in Klammern) angegeben. **Anwendungsgebiete:** Pramipexol STADA wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-dose- oder On-off-Phänomene). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopaminagonisten. **ATC-Code:** N04BC05. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hypromellose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Inhaber der Zulassung:** STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** November 2021.

Rasagilin STADA 1 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Tartrat). **Anwendungsgebiete:** Rasagilin STADA wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht rezeptpflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Stark eingeschränkte Leberfunktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer. **ATC-Code:** N04BD02. Liste der sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 30, Phosphorsäure, Stearinsäure. **Inhaber der Zulassung:** STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juni 2020.