

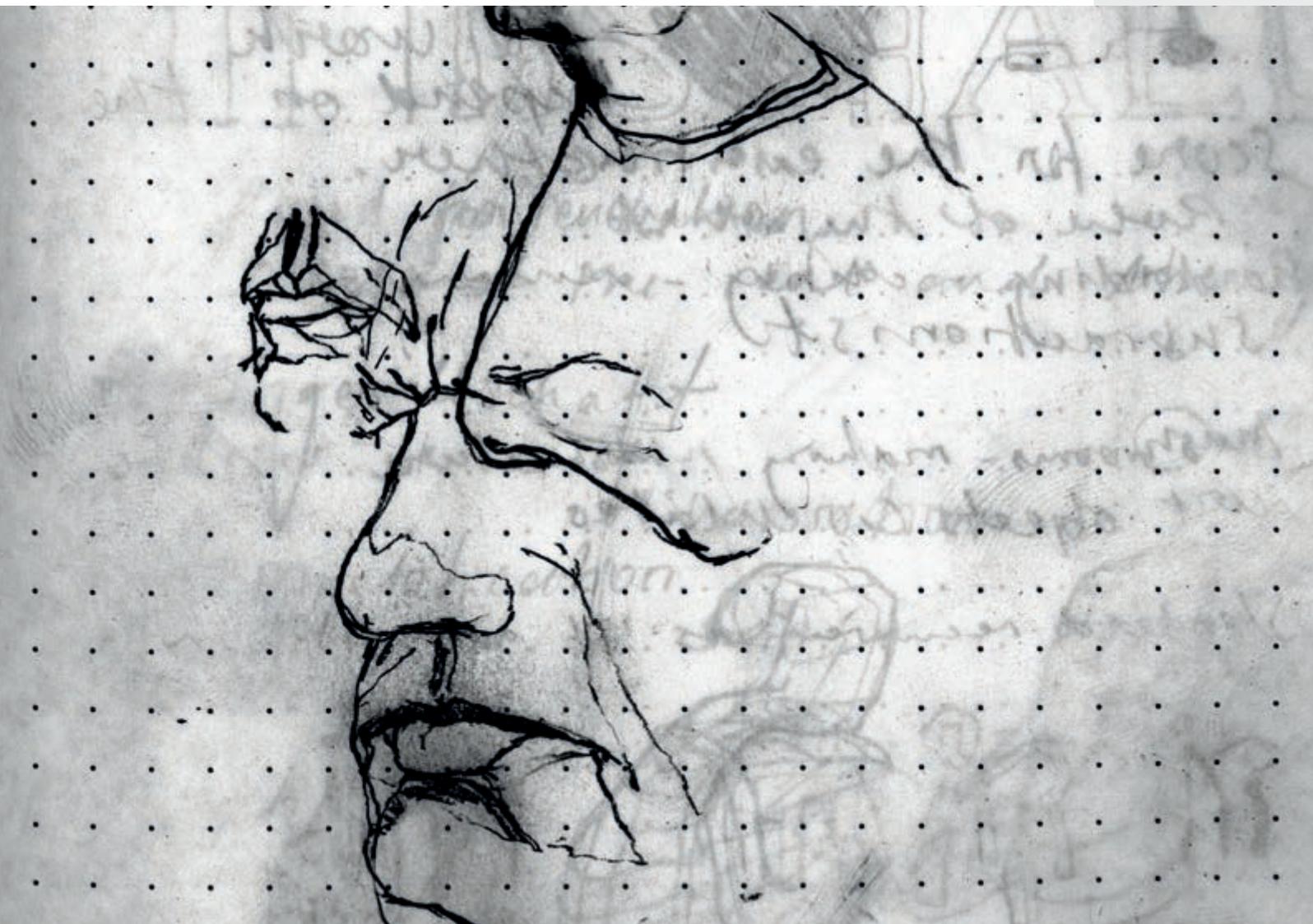
neurologisch

Fachmagazin für Neurologie

AUSGABE 4/21



Offizielles Organ
der Österreichischen
Gesellschaft für
Neurologie



 **MedMedia**
Verlag und Mediaservice GmbH



Schlaganfall

Gesellschaftsnachrichten

20 Jahre ÖGN

Kongresshighlights

ECTRIMS
DGN

Neurologie aktuell

Autumn School
der Jungen Neurologie der ÖGN

DAS WALROSS, DAS
ZUM MOND FLIEGT.

DIE PATIENTIN, DIE ANHALTEND#
WENIGER MIGRÄNETAGE HAT.



EMGALITY® - UND EINES DAVON IST MÖGLICH

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

- **Schneller Wirkeintritt. Gute Wirksamkeit.¹**
Wirkeintritt ab der 1. Woche.¹
Ansprechraten prospektiv ausgewertet (50% / 75% / 100%).¹⁺
- **Einfache Anwendung 1 x monatlich^{1*}**
94% der Patienten bestätigen die einfache Anwendung mittels Fertigen.²
- **Sehr gute Verträglichkeit**
Weniger als 2,5% Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen.¹



Emgality®
(Galcanezumab)

Lilly

[#] In einer offenen Studie bis zu 12 Monate beobachtet.³ ⁺ Ansprechraten monatlich prospektiv über den Studienzeitraum ausgewertet, 50% / 75% und 100% Ansprechraten signifikant besser als Placebo bei episodischer Migräne. 50% Ansprechrate signifikant besser als Placebo bei chronischer Migräne. ^o Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion 1 x monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 2 x 120 mg zu verabreichen. **1.** Emgality® Fachinformation, Stand Juli 2021. **2.** Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795. **3.** Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188. ^{*} Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigen (in einer Fertigspritze) enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränelagen pro Monat. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten, ATC-Code: N02CD02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidihydrochlorid-Monohydrat, Polysorbit 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendrechtseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Jänner 2020

Lieber Leserinnen und liebe Leser,

das Jahr 2021 neigt sich seinem Ende zu. Mit Ablauf einer Zeitperiode oder einer Angelegenheit verbinden wir im Allgemeinen gerne einen Abschluss, eine tatsächliche Beendigung, sei es aus Erleichterung, dass etwas endlich (sic) erledigt oder zumindest vorüber ist, sei es aus der befriedigenden Bilanzierung des Erreichten und Geschafften. Die anhaltende Pandemie lehrt uns nicht nur wieder die Deklination des griechischen Alphabets, sondern auch, dass einerseits Hoffen und Wünschen keine effizienten Strategien zur Eindämmung der Pandemie sind – sondern eher dem Fatalismus zuneigen – und andererseits, dass die Aufarbeitungen historischer Pandemien zwar eine zeitliche Begrenzung (über Jahre ...) dokumentieren, aber, wie so oft in der Wissenschaft, ein Outcome (= im gegenständlichen Fall: Ende der Pandemie) nur retrospektiv zu erfassen war/ist. Der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn zu SARS-CoV-2/COVID19, samt Praxisumsetzung, insbesondere im für medizinische Dimensionen ultrakurzen Zeitraum von zwei Jahren, ist zweifellos enorm und historisch einzigartig: Nicht nur die rasche Entwicklung, sondern auch die ebenso rasche Validierung und Verfügbarkeit von diagnostischen Tests und vor allem Impfungen gegen SARS-CoV-2 sind unanfechtbare Erfolge mit ultimativer individueller und gesellschaftlicher Alltagsrelevanz. Darüber hinaus sind wir tatsächlich, wenn auch noch mit einigen Holprigkeiten, im Zeitalter der Digital Health angekommen: im Gegensatz zu den oben genannten retrospektiven Erkenntnissen ermöglichen Artificial Intelligence und Deep Learning wissenschaftlich fundierte Simulationsmodelle, die nicht nur einen – in Abkehr vom bisher kristallkugeligen bis nostradamischen – tatsächlich realistischen Blick in die Zukunft eröffnen, sondern auch, dass der an sich übliche Gestaltungs- und Handlungseinfluss der Gegenwart auf die Zukunft nunmehr mit größerer Gewissheit hinsichtlich Eintritts-

wahrscheinlichkeit und Auswirkungen einhergeht.

Es zahlt sich aber auch immer aus, den Blick auf die Vergangenheit zu richten, weniger um daraus Hoffart und Konservierung abzuleiten, sondern um historische Kontexte zu erkennen, um zu lernen, zu bilanzieren und zu verbessern. Und natürlich auch Ereignisse, die besonders waren, publik zu machen bzw. in Erinnerung zu rufen.

Die vorliegende Ausgabe von **neurologisch** ist diesmal besonders umfangreich ausgefallen, folgend dem Motiv „Wenn Gutes und Erfolgreiches passiert, dann soll darüber berichtet werden“.

Drei österreichische Neurologen sind ob ihres **jahrzehntelangen Engagements für die Neurologie** besonders geehrt worden: **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold** wurde im Oktober 2021 zum **Präsidenten der World Federation of Neurology** für 4 Jahre ab 2022 gewählt. Die erfolgreiche Wahl ist natürlich, lieber Wolfgang, Deiner Persönlichkeit und Deinen bisherigen internationalen Erfahrungen und Verdiensten geschuldet, aber wir kommen nicht umhin, uns auch darüber augenzwinkernd zu freuen, dass die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) offenbar eine gute „Kaderschmiede“ für internationales Wirken ist, indem der erste Präsident der Österreichischen Gesellschaft nun auch erster österreichischer Präsident der WFN ist!

Im September 2021 wurde **Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl** zum neuen **Präsidenten der European Headache Federation** gewählt. Seine langjährige internationale Reputation hat dazu geführt, dass er mit dieser ehrenvollen, aber auch herausfordernden Funktion und Aufgabe beehrt wurde. Es wird zweifellos eine seiner Hauptaufgaben sein, die Wahrnehmung und Bedeutsamkeit von Kopfschmerzen als neuro- ▶



Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

Wollen Sie mit uns in Kontakt treten?

Leserbriefe erwünscht:
neurologisch@medmedia.at oder
Seidengasse 9/Top1.1,
1070 Wien

Chefredaktion neurologisch



Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Wien



Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinkta, FRCP
Salzburg

logische Erkrankung mit einer der höchsten Krankheitsbelastungen und -folgen in Europa zu steigern. Die Österreichische Gesellschaft für Neurologie und die Österreichische Kopfschmerzgesellschaft sind hierfür selbstredend zur Mitwirkung und Unterstützung im Sinne der „joint efforts“ bereit!

Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin wurde von der **Europäischen Schlaganfallorganisation** anlässlich ihres Kongresses im September 2021 mit dem **„Presidential Award“** für sein Lebenswerk und seine unermüdlichen Bemühungen zur globalen Schlaganfallversorgung ausgezeichnet. Er hat nicht nur eine lange Liste wichtiger wissenschaftlicher Beiträge publiziert, sondern auch erheblich relevante Guidelines und deren Qualitätssicherung initiiert und mitverfasst, darüber hinaus mit der ersten Stroke Unit Österreichs an seiner früheren Abteilung in Tulln eine Entwicklung vorausgesehen und damit einen Maßstab gesetzt, der als Grundlage für das österreichweite Netzwerk zur Schlaganfallversorgung bahnbrechend war, und schließlich hat er auch nachhaltige internationale Akzente gesetzt, sei es im Zusammenhang mit edukativen postgradualen Ausbildungsaktivitäten, sei es in seinem einflussreichen Mitwirken in internationalen Gremien und Organisationen.

Äußerst passend zur Hommage an Prof. Brainin ist der **diesmalige Schwerpunkt von neurologisch** aktuellen Aspekten zum **Schlaganfall** gewidmet.

Der Editorin und dem Editor des Themenschwerpunkts, **Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari** und **Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl**, ist sehr für die Hervorhebung der systematisch entwickelten und mittlerweile nicht mehr wegzudenkenden alltagsrelevanten Vorzeigestruktur hochqualitativer neurologischer Versorgung in Österreich zu danken. Ich möchte an dieser Stelle dem Vorwort der beiden Editor*innen inhaltlich nicht vorgreifen, sondern lieber hierzu referieren, aber besonders betonen, dass alle Autor*innen der unterschiedlichen Beiträge zum Thema Schlaganfall nicht nur über klinische und wissenschaftliche Expertise hierfür verfügen, sondern vor allem seit Jahren wesentliche Proponent*innen bei der (Weiter-)Entwick-

lung und Umsetzung des österreichischen Schlaganfallversorgungsnetzes waren und sind.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Ausgabe ist dem digitalen **Kongress European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)** gewidmet, der von 13.–15. 10. 2021 stattgefunden hat. Wenn auch bedauerlicherweise nur virtuell und nicht wie geplant tatsächlich in personam in Wien, so war ECTRIMS 2021 nach dem virtuellen EAN-Kongress im Juni 2021 ein weiterer sehr erfolgreich ausgerichteter internationaler Kongress, wie eine Vielzahl der 6.800 ECTRIMS Teilnehmer*innen aus 104 Ländern in ihrer Evaluation ausgedrückt haben. Der Erfolg aus österreichischer Sicht fußt einerseits auf den dankenswerten intensiven Vorarbeiten des lokalen österreichischen Organisationskomitees in der Zusammenstellung des wissenschaftlichen Programms und den exzellenten Beiträgen etablierter und junger österreichischer Wissenschaftler*innen, sei es mit Vorträgen und/oder Postern, sei es als Vorsitzende wissenschaftlicher Sitzungen, aber andererseits auch auf dem großen Interesse und der Teilnahme vieler österreichischer Neurolog*innen! Sie finden einige der herausragenden wissenschaftlichen Beiträge österreichischer Arbeitsgruppen zum Thema Multiple Sklerose hier in **neurologisch** abgedruckt.

Die vorliegende Ausgabe von **neurologisch** setzt auch die **Beitragsreihe zum 20-Jahre-Jubiläum der ÖGN** fort: **Dr. Michael Ackerl** erinnert seine Funktionsperiode als ÖGN-Präsident von 2008 bis 2010. Es war eine historische Präsidentschaft, weil Dr. Ackerl der erste niedergelassene Neurologe als ÖGN-Präsident war, ein klares Zeichen, aber auch Plädoyer für eine intensive Zusammenarbeit zwischen intra- und extramuralem neurologischen Versorgungssektor. Seine Präsidentschaft hat nicht nur größeres gegenseitiges Verständnis für die unterschiedlichen Alltagsarbeiten/-probleme kreiert, sondern vor allem zu einem stärkeren Zusammenrücken aller Neurolog*innen und assoziierten neurologischen Gesellschaften in Österreich geführt – heute würde man das unter dem Schlagwort „joint efforts and one voice in

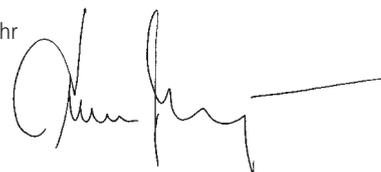
neurology“ ausdrücken. Die Bedeutung neurologischer Netzwerke kommt somit auch in dem Beitrag zu „20 Jahre ÖGN und niedergelassene Neurologie“ von **Dr. Claudia Thaler-Wolf** sehr deutlich zum Ausdruck. In weiteren kurzen, aber eindrucksvollen Beiträgen beschreiben die Arbeitsgruppen Neuroonkologie (**Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer** und **Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer**), Neurologische Intensivmedizin (**Priv.-Doz. Dr. Bettina Pfausler** und **Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber**), Schmerz (**Priv.-Doz. Dr. Stefan Leis** und **Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic**), Neurologische Schlafmedizin (**Univ.-Prof. Dr. Stefan Seidel**, **Univ.-Prof. Dr. Birgit Högl** und **Dr. Ambra Stefani**), die Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation (**Prim. Univ.-Prof. Dr. Susanne Asenbaum-Nan**) und die Österreichische Wachkoma Gesellschaft (**Prim. Dr. Gerald Pichler** und **Mag. Hartmann Jörg Hohensinner**) die **Meilensteine ihrer jeweiligen Fach- und Wirkbereiche über die letzten 20 Jahre**.

Eine Entwicklung für die hoffentlich zumindest nächsten 20 Jahre hat im Oktober 2021 ihren Anfang genommen: die **Arbeitsgemeinschaft Junge Neurologie der ÖGN** hat die erste **„Autumn School der Jungen Neurologie“** veranstaltet. Lesen Sie den Bericht von **Dr. Lena Domig**, **Dr. Tandis Parvizi** und **Priv.-Doz. Dr. Simon Fandler-Höfler** dazu und freuen Sie sich mit mir nicht nur über die erfolgreiche Premiere dieser Veranstaltung, sondern vor allem über die vividn Aktivitäten und die Begeisterung junger Neurolog*innen, die derart die nachkommende Generation von Neurolog*innen in Österreich beruhigend sicherstellen!

Ich wünsche Ihnen erholsame Feiertag und für das neue Jahr 2022, dass alle Ihre Wünsche in Erfüllung gehen mögen!

Herzliche Grüße,

Ihr



Thomas Berger

Wissenschaftlicher Beirat

Education and Training

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Hilger, Wien
Dr. Caroline Neuray, Salzburg
Dr. Florian Schwendinger, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Sellner, Mistelbach
Prim. Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter Struhal, Tulln

Neurointensivmedizin

Priv.-Doz. Dr. Raimund Helbok, Innsbruck
Priv.-Doz. Dr. Bettina Pfausler, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber, Klagenfurt

Schlaganfall

Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari, Wien
Priv.-Doz. DDr. Thomas Gatteringer, Graz
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Greisenegger, Wien
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Knoflach, Innsbruck

Neurogeriatrie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Iglseder, Salzburg
Prim. Dr. Gerald Pichler, MSc, Graz
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Linz
Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Graz

Neurorehabilitation

Dr. Rainer Ehling, Münster
Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Stefan Golaszewski, Salzburg
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gottfried Kranz, Wien
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Paulus Rommer, Wien

Neuromuskuläre Erkrankungen

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Innsbruck
Prim. Priv.-Doz. Dr. Raffi Topkian, Wels
Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich, Wien

Neuropalliation

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Kapeller, Villach
Dr. Helmut Novak, Salzburg

Neuroonkologie

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer, Linz
Dr. Martha Nowosielski, Innsbruck
Prim. Assoz. Prof. Dr. Stefan Oberndorfer, St. Pölten

Schlafstörungen

Dr. Sibylle Gasser, Villach
Univ.-Prof. Dr. Birgit Högl, Innsbruck
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Seidel, Wien

Schmerz

Priv.-Doz. Dr. Stefan Leis, Salzburg
Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic, Vöcklabruck
Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber, Wien
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Zeberholzer, Wien

Autonome Störungen

Dr. Alessandra Fanciulli, Innsbruck
Prim. Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter Struhal, Tulln
Univ.-Prof. DDr. Gregor Wenning, Innsbruck

Epilepsie

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Silvia Bonelli-Nauer, Wien
Univ.-Prof. Dr. Gerhard Luef, Innsbruck
Prim. Priv.-Doz. Dr. Tim J. von Oertzen, FRCP, FEAN, Linz
Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP, Salzburg

Bewegungsstörungen

Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Innsbruck
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Petra Schwingenschuh, Graz
Univ.-Prof. Dr. Thomas Sycha, Wien

Neuroimaging

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger, Graz
Priv.-Doz. DDr. Thomas Gatteringer, Graz
Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Kapeller, Villach
Univ.-Prof. Dr. Christoph Scherfler, Innsbruck

Multiple Sklerose

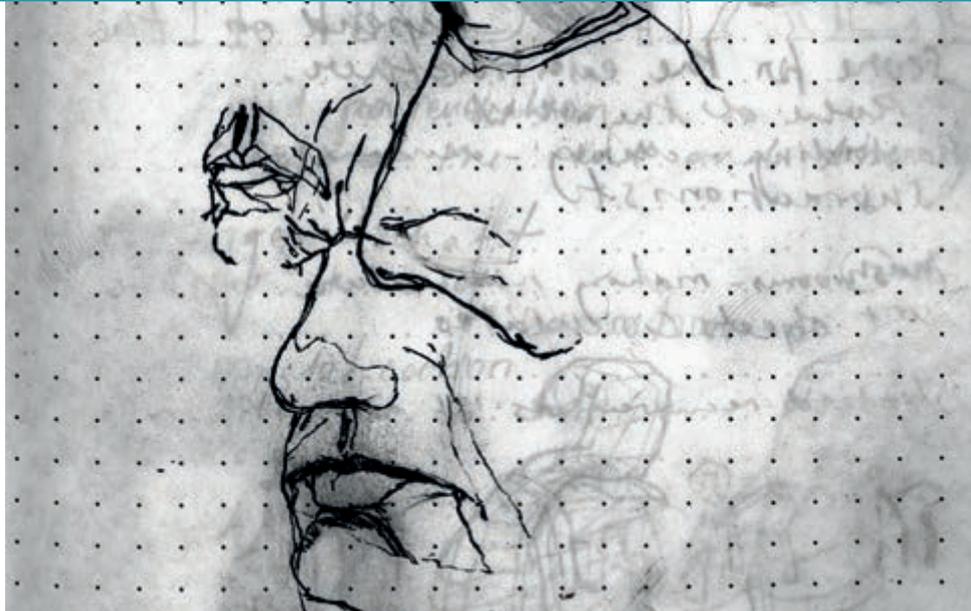
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Wien
Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas, Graz
Prim. Dr. Michael Guger, Steyr
Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Barbara Kornek, Wien
Priv.-Doz. Dr. Jörg Kraus, Zell am See

Demenz

Univ.-Prof. Dr. Thomas Benke, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Graz
Ass.-Prof. Dr. Elisabeth Stögmann, Wien

Psychosomatik

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Petra Schwingenschuh, Graz
Dr. Iris Unterberger, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Gerald Wiest, Wien



Leitmotiv der aktuellen Ausgabe neurologisch

A drawing of something in unclarity that tries to hold itself together and find its form. The fragmented layers go in and out of each other, the lines move between the dots, almost like a camera in search of focus.

Rasmus Richter
Born 1997 in Stockholm

Program of fine arts,
Akademie der bildenden Künste, Wien, since 2019

Individual artistic practise,
Royal Institute of Art, Stockholm 2019–2020

Bachelor of Fine Arts (first year),
Valand Academy, Gothenburg 2018–2019

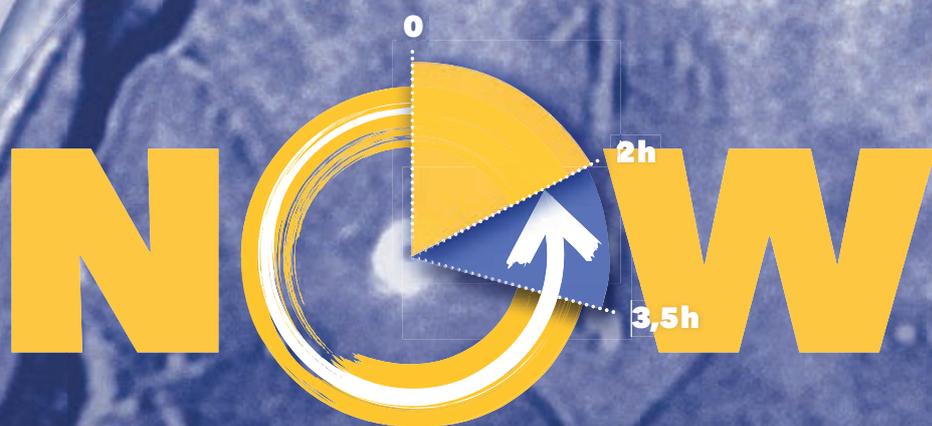


Rasmus Richter

KURZE INFUSIONSDAUER.¹ LANGE THERAPIEFREIHEIT.¹

Jetzt mit verkürzter Infusionszeit das Risiko einer Progression bei **RMS** oder **PPMS** durch eine frühzeitige Therapie reduzieren.¹⁻³

Weiterführende Informationen auf www.rochescience.at



VERKÜRZTE 2-STUNDEN INFUSION¹

FÜR FOLGEDOSEN NACH INITIALDOSIS 1+2¹



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

1. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation Stand Jänner 2021
2. Hauser SL, et al. AAN 2019; Poster P3.2-054
3. Wolinsky JS, et al. AAN 2019; Poster P3.2-031

GESELLSCHAFTSNACHRICHTEN

- 10 **WFN: Edukationsmaßnahmen weiter vorantreiben! Präsident Wolfgang Grisold im Interview**
- 13 **EHF: „Es braucht internationale Zusammenarbeit“, Präsident Christian Lampl im Interview**
- 14 **Pressearbeit der ÖGN: „Minutes can save life“**
- 16 **Neurologie in der Klinik Floridsdorf eröffnet**
- 18 **ESO Presidential Award für Michael Brainin**

SERIE 20 JAHRE ÖGN

20 Jahre

- 20 **ÖGN-Präsidentschaft 2008–2010: Michael Ackerl**
- 24 **Österreichische Wachkoma Gesellschaft**
- 25 **Neuroonkologie**
- 28 **Neurologische Intensivmedizin**
- 30 **Schmerzmedizin**
- 32 **Neurorehabilitation**
- 34 **Niedergelassene Neurologie**
- 35 **Schlafmedizin**

- 175 **Veranstaltungskalender**

SCHWERPUNKT „SCHLAGANFALL“

- 39 **Vorwort**
J. Ferrari, Wien, S. Kiechl, Innsbruck
- 40 **Status quo der Schlaganfallversorgung in Österreich**
W. Lang, M. Heidinger, M. Brainin, Wien, S. Kiechl, Innsbruck
- 44 **Ursachen, Diagnostik und Therapie des juvenilen Schlaganfalls**
M. Knoflach, Innsbruck
- 50 **Update endovaskuläre Schlaganfalltherapie**
W. Serles, Wien
- 52 **Anwendung der Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall mit Aufnahme NIHSS 0–1**
M. Sykora, S. Krebs, Wien
- 56 **Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)**
T. Gatteringer, S. Eppinger, Graz
- 60 **Schlaganfallassoziierte epileptische Anfälle und Post-Stroke-Epilepsie**
J. S. Mutzenbach, E. Trinka, Salzburg
- 67 **Management der transienten ischämischen Attacke (TIA)**
J. Ferrari, Wien
- 70 **Schlaganfall: Imitatoren, Chamäleons und andere**
P. Michel, Lausanne, J. Ferrari, Wien
- 74 **Lipidmanagement beim Schlaganfall**
S. Kiechl, Innsbruck
- 80 **Prädiktionsscore von okkultem Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall**
M. Kneihsl, E. Bisping, T. Gatteringer, Graz
- 82 **Der Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) zur präklinischen Detektion großer Gefäßverschlüsse (LVO)**
S. Krebs, Wien
- 84 **Schlaganfallselbsthilfe in Österreich**
S. Schwarz, Wien

The Roche logo, consisting of the word "Roche" in a white sans-serif font inside a white hexagonal border, is positioned in the top right corner of the image. The background of the entire image is a photograph of an elderly man with white hair and a beard, wearing glasses and a grey sweater, standing in a kitchen and handling several plastic shopping bags filled with groceries on a wooden counter. The scene is lit with warm, natural light. There are also decorative graphic elements: a large yellow circle in the top right, a blue circle in the bottom left, and a yellow plus sign in the bottom right.

„Ich würde mir
gesundes Kochen
beibringen.“

Frühd Diagnose von Alzheimer
hilft bei Ihrer Lebensplanung.

Wir lieben das Leben.



KONGRESS

ÖGSF

- 90 Highlightbericht**
M. Knoflach, Innsbruck, J. Ferrari, Wien

ECTRIMS

- 92 Natalizumab in der Therapie der Multiplen Sklerose**
M. Auer, Innsbruck
- 94 Langzeitwirksamkeit von Natalizumab**
M. Guger, Linz
- 96 Liquor cerebrospinalis bei MS: Neue Erkenntnisse aus der Routinediagnostik**
K. Berek, H. Hegen, Innsbruck
- 100 Serum Neurofilament und Altern**
M. Khalil, M. Koini, Graz
- 102 Die CSFViennOCTiMS-Studie**
N. Krajnc, Wien
- 104 Periphere Hämolyseparameter bei MS**
N. Krajnc, Wien
- 105 Netzhautausdünnung bei MS**
N. Krajnc, Wien
- 106 MS: Vorhersage zukünftiger Krankheitsaktivität**
H. Hegen, K. Berek, Innsbruck
- 109 Blutbildparameteranalyse bei pädiatrischen MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen**
A. Peternell, C. Lechner, Innsbruck
- 112 Der VIPRiMS-Score**
G. Bsteh, Wien
- 114 Optikusneuritis und Remissionsvorhersage**
G. Bsteh, Wien
- 116 Humorale Immunantwort auf SARS-CoV-2-Impfstoffe bei MS und gesunden Kontrollpersonen**
G. Bsteh, Wien
- 118 Humorale Immunantwort nach COVID-19 bei MS**
G. Bsteh, Wien
- 119 Riechschwelle als Prädiktor von Therapieansprechen bei schubförmiger MS**
G. Bsteh, Wien

- 121 Der Timed 25-Foot Walk**

B. Helmlinger, Graz

- 122 Morphologische Korrelate von Fatigue bei Patient*innen mit MS**

S. Hechenberger, Graz

- 124 Mikroglia: Phänotypische Veränderungen in der Multiplen Sklerose**

T. Zrzavy, Wien und USA

DGN

- 136 Neuroinfektionen unter Immunsuppression: Woran ist zu denken?**

J. Sellner, Mistelbach

NEUROLOGIE AKTUELL

- 152 Education and Training**

L. Domig, Rankweil, T. Parvizi, Wien, S. Fandler-Höfler, Graz

- 154 Schlaganfall**

W. Lang, Wien

- 155 Neuromuskuläre Erkrankungen**

H. Cetin, Wien

- 156 Neurorehabilitation**

M. Freimüller, A. Tatschner-Basnett, Hermagor

- 158 Neuroonkologie**

S. Oberndorfer, St. Pölten, M. Hutterer, Linz

- 161 Schmerz**

N. Mitrovic, Bad Ischl und Vöcklabruck

- 166 Autonome Störungen**

F. Leys, A. Fanciulli, G. K. Wenning, Innsbruck

- 168 Schlafstörungen**

M. Bergmann, Innsbruck

- 33 Impressum**



World Federation of Neurology (WFN) **Edukationsmaßnahmen weiter vorantreiben!**

Am 2. Oktober 2021 wählte das Council of Delegates der WFN Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold für eine 4-jährige Funktionsperiode zum Präsidenten. Er ist damit der erste Österreicher an der Spitze dieser wichtigen neurologischen Gesellschaft. Im Interview erzählt er über seine Pläne als Präsident und den Motor hinter seinem großen Engagement. Das Gespräch führte Mag. Nicole Gerfertz-Schiefer.

neurologisch: Zunächst einmal herzliche Gratulation zu Ihrer Wahl zum Präsidenten der WFN!

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold: Vielen Dank!

Sie sind bereits seit vielen Jahren in der WFN aktiv, waren zuletzt als Generalsekretär für sie tätig. Was macht für Sie die Bedeutung der WFN aus?

Der Leitspruch der WFN lautet „Fostering quality neurology and brain health worldwide“. Das bedeutet, dass die World Federation ständig bemüht ist, weltweit die Neurologie zu fördern – und das bei einer sehr unterschiedlichen Lage in den unterschiedlichen 123 Mitgliedsländern. Während in manchen die Neurologie hoch entwickelt ist, existiert sie in anderen praktisch gar nicht. Besonders auf dem afrikanischen Kontinent gibt es einige Länder, in denen nur ein oder zwei Neurolog*innen für mehrere Millionen Menschen vorhanden sind. Das heißt, es ist eine wichtige Aufgabe, zu versuchen, die neurologische Versorgung in diesen Gegenden zu verbessern. Natürlich hängt die Situation der Neurologie in den verschiedenen Ländern auch von den Gesundheitssystemen und den Gesundheitskosten ab. So besagt eine Zusammenfassung der World Bank, dass in manchen Ländern nur wenige hundert Euro pro Person als Gesundheitsbudget zur Verfügung stehen; in anderen Ländern, z. B. in Europa, sind es hingegen bis zu mehrere zehntausend Euro, die pro Person ausgeschüttet werden. Das heißt, wir haben verschiedene Voraussetzungen und auch Bedürfnisse in den Ländern, wir haben ganz unterschiedliche neurologische Manpower, nicht zuletzt ist der Zugang zur Neurologie

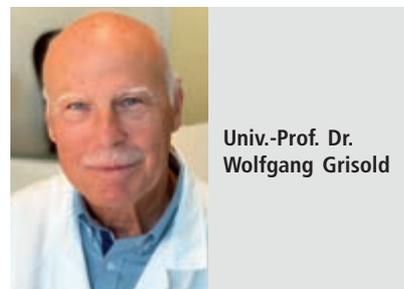
aufgrund von finanziellen Umständen, Medikamentenversorgung etc. absolut divers.

Wie ist die WFN organisiert, und wie läuft die Zusammenarbeit ab?

Die World Federation ist eine UK Charity, eine Non-Profit-Organisation, ähnlich unseren Vereinsstrukturen, mit dem Zentrum in London, in dem vier Angestellte unsere Agenden wahrnehmen. Die Delegierten, die von den Ländern in die WFN gesandt werden, beraten gemeinsam über wichtige neurologische Themen. Einmal im Jahr findet ein Council of Delegates statt, in dem u. a. die unterschiedlichen Positionen – Präsident, Vizepräsident, Kassier, Generalsekretär und die Trustees – besetzt und auch thematische Inhalte besprochen und beschlossen werden. Trustees (UK Charity) sind Mitglieder der Gesellschaft, die für bestimmte Bereiche die Verantwortung übernehmen.

Beim letzten Council of Delegates wurden Sie zum Präsidenten gewählt. Was sind Ihre Ziele für die Jahre Ihrer Präsidentschaft?

Ein wichtiges Ziel ist die Verbesserung der Kommunikation, sowohl intern als auch extern; z. B. mit den einzelnen Gesellschaften näher in Kontakt zu treten, nach ihren Wünschen und Bedürfnissen zu fragen. Das zweite Ziel – mein Hauptziel – ist, unsere Edukationsmaßnahmen weiter zu verbessern. Hier laufen bereits mehrere Initiativen, z. B. gibt es seit Jahren Junior-Fellowship-Programme. Aber unser Flaggschiff sind unsere Trainingszentren, die wir in Afrika haben. Wir haben 2013 in Rabat, Marokko, mit einem Ausbildungsprogramm begonnen, bei dem ein Jahr Spezialisierung in neuromuskulären



Univ.-Prof. Dr.
Wolfgang Grisold

Erkrankungen angeboten wird (Fellowship). Auch in Dakar im Senegal, wo es eine sehr große Universität gibt, laufen zwei Programme: ein vollständiges Training und auch ein Fellowship für Epilepsie. Auch in Kairo, Ägypten, bieten wir Fellowships an. In Kapstadt, Südafrika, wird ein vollständiges Training angeboten. Weiters gibt es in Mexiko ein Trainingszentrum der WFN, und es ist unser Wunsch, in Asien ebenfalls eines zu errichten – allerdings ist es dort aufgrund der vielen unterschiedlichen Kulturen und Sprachen im asiatischen Raum eine besondere Herausforderung. Im Zuge dieses Weiterbildungsaustausches zwischen den Ländern sind auch die sogenannten Department Visits von Bedeutung. Dabei haben junge Neurolog*innen die Möglichkeit, für vier bis sechs Wochen neurologische Abteilungen in anderen Ländern zu besuchen, um sich dort fortzubilden. Österreich hat im Rahmen dieses Programms bereits zahlreiche Besucher*innen gehabt. Solche Fortbildungsangebote wollen wir weiter ausbauen. Diese verstärken das gegenseitige Verständnis. Zudem haben wir z. B. gerade begonnen, auf der WFN-Website eine E-Learning-Oberfläche („E-Learning Hub“) zu installieren. Das ist auch eine sehr wichtige Initiative. Zudem

wird die WFN ein globales Trainingscurriculum für Neurologie entwickeln. Darüber gab es lange Diskussionen; die einen sind dafür, die anderen haben Sorge, dass ein Curriculum von manchen Ländern als Bevormundung angesehen wird. Doch jetzt haben wir gerade durch die Befragung von einzelnen Mitgliedsländern erfahren, dass manche Gesellschaften sehr froh wären, wenn sie so etwas hätten, besonders wenn sie noch keine gut etablierte Neurologie haben, weil sie mit internationalen Auflagen wesentlich besser in der Lage sind, sich in ihren lokalen Umständen mit einem internationalen Vorschlag der WFN zu behaupten.

Gibt es interne Veränderungen der WFN, die Sie anstreben?

Intern ist zweifellos ein ständiges Update notwendig, wie in allen Organisationen dieser Größe. Wir werden versuchen, Genderaspekte verstärkt in den Fokus zu rücken. Zudem möchten wir ein stärkeres Gleichgewicht der verschiedenen Regionen in der WFN, die ja nun mal eine Weltorganisation ist, herbeiführen. Bei den Wahlen zeigt sich manchmal ein Überhang von Nordamerikaner*innen oder Europäer*innen, das müssen wir versuchen auszugleichen. Zudem habe ich den Plan, auch eine*n Patient*innenvertreter*in in beratende Funktionen zu holen. Hier gibt es internationale Beispiele, wie wichtig derartige Informationen sind. Aber bis wir das bei der WFN einführen können, ist vermutlich noch Überzeugungsarbeit zu leisten.

Was kann eine Organisation wie die WFN dazu beitragen, die Herausforderungen, mit denen die Neurologie in den nächsten Jahren konfrontiert wird, zu bewältigen?

Ich glaube, eine wichtige Aufgabe der WFN ist es, die Neurologie in der WHO besser zu verankern. Bis vor einiger Zeit war der Schlaganfall noch bei den Gefäßkrankheiten, jetzt, durch die ICD-11, ist er ein neurologisches Krankheitsbild. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Warum ist das wichtig? Die WHO ist die oberste globale Gesundheitsorganisation und damit weltweit für Gesundheitsmaßnahmen tonangebend. Wenn die WHO eine Richtlinie herausgibt, im Sinne von

Krankheiten oder Therapien, wird das vom Großteil der Welt befolgt. Und damit ist es für die Neurologie ganz wichtig, dort präsent zu sein. Der zweite Punkt ist sicher, dass wir uns gemeinsam mit anderen Fachgesellschaften bemühen müssen, die innovativen Entwicklungen, die in manchen Ländern, dazu gehört auch Österreich, zur Verfügung stehen, zum Teil oder sogar zur Gänze in anderen Ländern einzubringen.

Auch die Themen Palliativmedizin und Neuroethik werden immer wichtiger. Beim letzten Kongress der WFN waren sehr interessante Beiträge zu den derzeitigen Überlegungen wie Sterbehilfe, assistierter Suizid und auch zur Vermeidung einer „Duty to Die“, welche die Kranken unter Druck setzt.

Zudem kann und muss die WFN gemeinsam mit den nationalen Fachgesellschaften dazu beitragen, dass häufige Krankheitsbilder in allen Ländern der Welt als solche behandelt werden; das betrifft auch den Zugang zu Medikamenten. So ist z. B. die Neurologie in der WHO-Liste über „Essential Medicines“ derzeit noch schlecht vertreten. Zudem müssen wir uns gemeinsam mit der World Federation of Neurological Rehabilitation dem Thema Rehabilitation nach neurologischen Erkrankungen widmen.

Wird auch das Thema Awareness weiterhin eine wichtige Rolle spielen?

Selbstverständlich! Auch um Awareness und Advocacy möchten wir uns weiterhin intensiv kümmern. Wir betreiben mit der WFN bereits seit Jahren verschiedene Projekte, welche die Awareness für neurologische Erkrankungen erhöhen sollen. Dazu gehört z. B. der World Brain Day, der 2013 beim WCN in Wien entstanden ist und der heuer zum Thema Multiple Sklerose (MS) gemeinsam mit der Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) unter dem ambitionierten Motto „Stop MS“ stattgefunden hat. Diese jährlichen World Brain Days sind dazu da, ein bestimmtes Thema möglichst gemeinsam mit einer anderen Fachgesellschaft durch Webinare und Öffentlichkeitsarbeit in den Fokus zu rücken.

Der Hauptzweck dabei ist, unseren Mitgliedsländern Tools und Material zur Verfügung zu stellen, die sie lokal im Sinne von Pressekonferenzen, Aussendungen etc. einsetzen können, um bei ihnen im Land die Awareness zu erhöhen und auch gute Möglichkeiten der Verbesserung zu schaffen.

In diesem Jahr konnten wir auch eine „Brain Health Initiative“ lancieren, die man auf der Website sehen kann und die starke Ele- ▶

Neuerscheinung: „Neurology in Migrants and Refugees“

In dem neu erschienenen Buch von Mustapha El Alaoui-Faris, Antonio Federico und Wolfgang Grisold werden die wissenschaftlichen und epidemiologischen Daten verschiedener neurologischer Erkrankungen bei Migrant*innen diskutiert. Zudem bietet es hilfreiche Richtlinien für die Diagnose und Behandlung. Außerdem wird der Zusammenhang zwischen Einwanderung und neurologischen Erkrankungen untersucht.

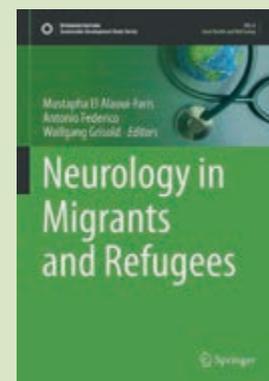
Erscheinungsdatum: 24. 10. 2021

Sprache: Englisch

Buch: Hardcover und E-Book, 347 Seiten

Verlag: Springer International Publishing

ISBN: 978-3-030-81057-3





mente von Advocacy aufweist und die Wichtigkeit von Brain Health herausstreicht. Advocacy und Leadership sind wichtige Aufgaben der Neurologie und inspiriert von den großartigen Initiativen der American Academy of Neurology, welche die Palatucci-Seminare eingeführt haben, möchten wir ähnliche Initiativen setzen.

Was ist Ihr persönlicher Motor hinter Ihrem großen Engagement für die Neurologie?

Ich wurde relativ früh gebeten, Österreich bei der UEMS, das ist die Europäische Facharztorganisation, zu vertreten. Schließlich wurde ich Sekretär und danach Präsident dieser UEMS-Sektion. Dabei war mein größter Erfolg die Einführung der Europäischen Facharztprüfung. Zudem habe ich mich bereits damals für die Ausbildung von Neurolog*innen in Europa engagiert. Dabei war meine große Triebfeder, dass ich das herrschende Ost-West-Gefälle beseitigen wollte. Irgendwann wurde ich dann in das Education Committee der World Federation

eingeladen, welches ich dann auch kurzzeitig übernommen habe. Danach war ich in verschiedenen Positionen in der WFN tätig. Meine Motivation war und ist, die Neurologie so gut es geht zu verbessern, und zwar weltweit. Das ist eine große Herausforderung und braucht ein ständiges Bemühen – und bewegt mich weiter.

Was bedeutet Ihre Präsidentschaft bei der WFN für die Neurologie in Österreich?

Ich freue mich, dass ich Österreich vertreten darf. Österreich hat mich auf meinem Weg sehr unterstützt und ist seit Jahren sehr intensiv an vielen internationalen neurologischen Aktivitäten beteiligt, und es gibt viele sehr, sehr engagierte Neurolog*innen in diesem Land und auch eine wichtige wissenschaftliche Aktivität, welche die Basis der Neurologie ist. Natürlich freut es mich sehr, dass sich viele Kolleg*innen mit mir freuen. Die Präsidentschaft der WFN ist ja nicht nur für mich eine Auszeichnung, sondern auch für Österreich.

Aber vor allem ist es für mich eine Aufgabe, die mir sehr wichtig ist und die ich daher mit viel Engagement wahrnehmen werde. Ich würde mich natürlich sehr freuen, wenn die ÖGN mich und die WFN weiterhin unterstützt, auch mit dem erwähnten Department-Visit-Programm. Auch persönliche Bewerbungen bei der WFN, Interesse von österreichischen qualifizierten Neurolog*innen usw. werden uns freuen.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch unsere Publikationen allen Neurolog*innen ans Herz legen: Das „Journal of Neurologic Sciences“, das „eNeurologicalSci“ (Chefredakteur: Prof. W. Struhal), ein Open-Access-Journal, und unser viermal im Jahr erscheinender Newsletter „World Neurology“, den man auch von der Website herunterladen kann. Hier findet man immer die letzten News und Entwicklungen. Generell kann ich nur empfehlen, regelmäßig auf der Website der WFN – www.wfnneurology.org – vorbeizuschauen.

Vielen Dank für das Gespräch! ■

ÖGN-News

ECTRIMS 2021

Österreichische Arbeit mit dem Young Investigator Award ausgezeichnet!

Beim ECTRIMS 2021, dem diesjährigen Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, wurde eine Arbeit aus Österreich mit dem Young Investigator Award ausgezeichnet. Die Autor*innen der Arbeit sind Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, Priv.-Doz. Dr. Harald Hegen, PhD, Dr. Klaus Berek, DDr. Patrick Altmann, Dr. Michael Auer, Dr. Franziska Di Pauli, Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Paulus Rommer, Dr. Sebastian Wurth, Dr. Anne Zinganell, Ao. Univ.-

Prof. Dr. Florian Deisenhammer und Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger. Der Titel der Arbeit lautet: Olfactory threshold predicts treatment response in relapsing multiple sclerosis (auf Deutsch: Riechschwelle als Prädiktor von Therapieansprechen bei schubförmiger Multipler Sklerose, siehe S. 119)

Das **neurologisch**-Team gratuliert herzlichst!

Europäische Kopfschmerzgesellschaft EHF (European Headache Federation)

„Es braucht internationale Zusammenarbeit“

„Ziel der EHF ist es, dazu beizutragen, dass alle Kopfschmerzpatient*innen weltweit Zugang zu einer angemessenen Behandlung haben und dadurch eine bessere Lebensqualität genießen können“, betont der neue EHF-Präsident Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl.



Prim. ao.
Univ.-Prof. Dr.
Christian Lampl

Die Europäische Kopfschmerzgesellschaft EHF (European Headache Federation) hat seit September 2021 einen neuen Präsidenten: Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl, international renommierter Kopfschmerzexperte und Abteilungsvorstand der Neurologie am Konventhospital der Barmherzigen Brüder in Linz. Für die zwei Jahre seiner Präsidentschaft hat er sich einiges vorgenommen: „Ich möchte den Stellenwert der Kopfschmerzforschung in der Neurologie stärken, die Reichweite und den Einflussbereich der Gesellschaft vergrößern und zudem die neurologische Gemeinschaft stärken“, so Lampl. Um diese Ziele zu erreichen, möchte er die Partnerschaft mit assoziierten Gesellschaften, wie z. B. der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), weiter ausbauen. „Wir müssen uns fragen, was wir füreinander tun können, denn letztlich arbeiten wir auf ähnliche Ziele hin. Daher ist es mein großer Wunsch, dass es auf nationaler und auf internationaler Ebene zu einer engeren Zusammenarbeit kommt. Ich möchte damit eine verstärkte Sensibilisierung für Kopfschmerzkrankungen erreichen, um so zur Reduzierung der Krankheitslast beizutragen. Dafür müssen wir nicht nur bei Ärzt*innen, sondern auch auf gesundheitspolitischer Ebene tätig werden – auf nationaler und auf EU-Ebene“, betont Lampl.

Ausbildung und Austausch fördern:

„Rund 30 Länder sind Mitglied der EHF, darunter nicht nur europäische. Die Ansprechpartner*innen sind die Präsident*innen der Länderorganisationen und natürlich die Expert*innen der Länder“, erklärt Lampl die Grundstruktur der Gesellschaft. „Die Heraus-

forderungen in den Mitgliedsländern sind natürlich sehr unterschiedlich, so sind beispielsweise die Zugänge zu Therapien länderspezifisch sehr unterschiedlich. Die große Herausforderung besteht nun darin, die Interessen und Bedürfnisse auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Unser gemeinsames Ziel ist es, (mehr) Aufmerksamkeit für die Erkrankungen zu erreichen sowie Informationen über Epidemiologie, Therapiemöglichkeiten und den Leidensdruck zu kommunizieren“, betont Lampl. Gemeinsam mit den Mitgliedstaaten geht es in seinen Augen darum, diagnostische Prozesse abzuleiten, Algorithmen zu erstellen und die Ausbildung von Neurolog*innen zu unterstützen. „Gerade in Sachen Ausbildung ist die Situation in den Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich, daher setzen wir hier auf Austausch und Unterstützung zwischen den Mitgliedern. So bieten wir beispielsweise Summer Schools und andere Fortbildungsprogramme wie die ‚School of Advanced Studies (SAS)‘ an.“ Forschungsprogramme und damit verbundene Publikationen sollen den Stellenwert des offiziellen Journals der EHF, des Journal of Headache and Pain (JHP), weiter steigern und eine Erhöhung des IF bringen. Auch der jährlich stattfindende Kongress der EHF dient der gemeinsamen Weiterbildung und dem Austausch. Von 09. bis 11. 12. 2022 findet der nächste Kongress in Wien statt, ein Umstand, der Lampl auch als Tagungspräsident besonders freut.

Vernetzung mit anderen Organisationen:

Auf seine persönlichen Ziele angesprochen betont Lampl als erstes, junge Mediziner*innen vermehrt für das Thema Kopfschmerz interessieren zu wollen. Daher ist ihm das

„Mir ist eine intensive Vernetzung, bei der man auf Augenhöhe miteinander umgeht, sehr wichtig, und zwar auch international. Denn nur so können wir der Diversität in den Mitgliedstaaten angemessen begegnen und gemeinsam unsere Ziele erreichen.“

Thema Ausbildung ein großes Anliegen. Zudem will er die Vernetzung mit anderen Organisationen, z. B. im Rahmen eines „Memorandum of Understanding“, fördern – ein solches Memorandum wurde bereits 2020 dank seiner Initiative mit der Europäischen Schmerzgesellschaft EFIC erstellt. „Darin wurde beispielsweise die Verpflichtung zur Ausbildung und zur Teilnahme an den Kongressen des jeweils anderen festgehalten“, erklärt Lampl. Auch mit der World Federation of Neurology, bei der ebenfalls aktuell ein Österreicher Präsident ist – nämlich Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold (siehe Interview Seite 10) –, wünscht er sich eine enge Zusammenarbeit.

„Ich möchte den Status und die Bedeutung der EHF als number one am europäischen Markt festigen. Dies gelingt nur mit Vernetzung, Partnerschaften und Kooperationen“, betont Lampl abschließend. ■



Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Wien



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Serles
Präsident der
Österreichischen
Schlaganfallgesellschaft

Pressearbeit der ÖGN

„Minutes can save life“

Die Prävention ist die wichtigste Maßnahme, um einen Schlaganfall zu verhindern.

Österreich befindet sich bei der Schlaganfall-Akutversorgung im internationalen Spitzenfeld. Um einem Schlaganfall vorzubeugen, ist vor allem die Prävention von enormer Bedeutung. „Bluthochdruck, erhöhte Fettwerte, Vorhofflimmern, Rauchen und Übergewicht gehören zu den 5 häufigsten Risikofaktoren. Durch moderaten Alkoholkonsum, Auf-Gewicht-Achten, mediterrane Diät, regelmäßige körperliche Aktivität und vor allem nicht Rauchen könnte man das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um ca. 80 Prozent senken“, so Univ.-Doz. Dr. Julia Ferrari von der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie und der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft.

Auch nach einem erlittenen Schlaganfall muss man die HbA_{1c}, LDL- und Blutdruckwerte im Blick haben. Darüber hinaus gibt es im Lipidbereich einige neue Wirkstoffe, um das LDL zu senken, wenn unter einer Therapie z. B. mit einem Statin die Zielwerte noch nicht erreicht werden konnten. In dem Bereich wird weiterhin geforscht, so dass in naher Zukunft auch neue Medikamente indiziert werden können.

Neue ESC-Guidelines Blutdruck

Weiters gibt es neue ESC-Guidelines für den Blutdruck. „Beim Blutdruck gibt es nun einen Unterschied in den Altersklassen. Die bis 69-Jährigen haben einen anderen Zielwert als die über 70-Jährigen: Bis 69 Jahre liegt dieser unter 120/80 mmHg, bei den 70-Jährigen kann ein Wert bis zu 140 mmHg

systolisch – je nach Begleiterkrankungen – toleriert werden.

Neue LDL-Zielwerte wurden bereits 2019, je nach individuellem Risikoprofil definiert: Das LDL-Cholesterin sollte unter 55 mg pro Deziliter liegen oder unter 1,4 Millimol sein und mehr als 50 % Senkung gegenüber dem Ausgangswert in der Sekundärprävention aufweisen, so Univ.-Doz. Dr. Julia Ferrari. Sollte trotzdem einmal ein Schlaganfall auftreten, ist das Wichtigste, dass der*die Patient*in ohne Verzögerung mit dem Rettungstransport auf eine Stroke Unit gebracht wird. „Bei bis zu 15 % kommt es noch zu Verzögerungen, da das Eintreffen im Akutversorgungszentrum erst über Sekundärtransporte erfolgt, dies sollte so weit wie möglich verhindert werden. Das Wichtigste ist dabei, dass der*die Patient*in so schnell wie möglich in einer Stroke Unit eintrifft“, so Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Serles, Präsident der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft.

Hohe Thrombolyserate in Österreich

Österreich hat erfreulicherweise mit 18 % eine sehr hohe Thrombolyserate, aber auch die Rate der mechanischen Thrombektomie beträgt beachtliche 4 %. In fünf randomisierten Studien, sie sind gerade in der Auswertung, zeigt sich der Trend, dass bei Patient*innen mit einem großen Gefäßverschluss die Thrombolyse vor der Thrombektomie versus alleinige Thrombektomie als gleichwertig angesehen werden können.

„Präliminär zeigen diese Daten für Patient*innen mit großen Gefäßverschlüssen, die direkt an das Thrombektomiezentrum kommen, dass auf die Thrombolyse nicht verzichtet werden kann. Auch bei Patient*innen, die über eine Stroke Unit ins Thrombektomiezentrum gesendet werden, zeichnet sich ein Nutzen der Thrombolyse ab, bevor das Gefäß mechanisch eröffnet werden kann. Unbenommen davon bleiben die kleineren Gefäßverschlüsse, bei denen die Thrombolyse das Mittel der Wahl darstellt“, so Serles.

COVID-19 und Schlaganfall

Während der COVID-19-Pandemie hat sich gezeigt, dass COVID-19-Betroffene auch das Risiko haben, neurologisch zu erkranken. Dabei kann es auch vorkommen, dass die COVID-19-Patient*innen einen Schlaganfall erleiden. Dazu gibt es bereits eine größere Datenlage. „Im Jahr 2020 konnten wir sehen, dass in Ländern mit hohen COVID-19-Erkrankungszahlen zwischen 0,5 und 3 % der im Krankenhaus aufgenommen Patient*innen einen Schlaganfall erlitten. Bei den kritisch Erkrankten stieg dieser Wert nochmals auf bis zu 6 % an. Die Impfung gegen SARS-CoV-2 ist deshalb auch in Bezug auf neurologische Komplikationen zu begrüßen. Das Risiko, an einem Schlaganfall im Zuge einer Corona-Infektion zu erkranken, ist weit höher als eine sehr seltene Sinusvenenthrombose nach einer Impfung zu erleiden“, so der Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie, Univ.-Prof. Thomas Berger. ■



**GERADE
JETZT!**

Neurologie in der Klinik Floridsdorf eröffnet

Erweitertes neurologisches Angebot für Wien: Kurze Wege garantieren eine schnelle Behandlung von Schlaganfallpatient*innen.

Neuropsychologische Erkrankungen sind auf dem Vormarsch. Etwa 5.000 Menschen erleiden in Wien jährlich einen Schlaganfall. Deshalb entschieden wir uns, die neurologische Versorgung in Wien auszubauen“, erklärte Gesundheitsstadtrat Peter Hacker bei der Eröffnung der Neurologie in der Klinik Floridsdorf. Das Angebot deckt das gesamte Leistungsspektrum der Neurologie ab. Ein großer Schwerpunkt liegt auf der Akutversorgung, zum Beispiel von Schlaganfällen. Aber auch die Diagnose und Therapie anderer neurologischer Erkrankungen gehören zum Leistungsportfolio.

6 zusätzliche Schlaganfallbetten

Seit dem 5. Juli werden neurologische Patient*innen in der Klinik Floridsdorf behandelt, und die neu geschaffene Abteilung wurde langsam hochgefahren. Nach letzten Adaptierungsarbeiten im Sommer kann jetzt der Vollbetrieb starten. In Betrieb gehen 24 stationäre Normbetten sowie 6 Schlaganfallbetten, so genannte Stroke-Unit-Betten, und 4 Betten zur neurologischen Akutnachsorge. „Seit der Eröffnung tat sich viel. Die Abläufe spielten sich gut ein, und die neuen Computersysteme wie das digitale Patient*in-

nendokumentations- und -managementsystem sind mittlerweile auf die Abläufe optimiert. Dadurch können wir eine sehr rasche und moderne Akutversorgung gewährleisten.“ Das erfahrene Personal unter der Leitung des medizinischen Abteilungsvorstandes Peter Lackner, unter den Pflegebereichsleitungen Petra Wagner und Eva Maria Mersich sowie unter der Leitung für Diagnostik (Brigitte Piff) und Therapie (Ingrid Schmidt) kommt zum Teil aus der Klinik Penzing, Wien. Im Zuge der geplanten Absiedelung und der damit verbundenen Leistungsverlagerung wird der Schwerpunkt in der Klinik Penzing künftig noch stärker auf der neurologischen Frührehabilitation liegen.

„Für die Klinik Floridsdorf bedeutet dieses zusätzliche Angebot eine sinnvolle Ergänzung des Leistungsportfolios. Enge Zusammenarbeit gibt es vor allem mit der Herz- und Gefäßchirurgie, mit der Kardiologie, mit der Radiologie und mit der Zentralen Notaufnahme“, so die Generaldirektorin des Wiener Gesundheitsverbundes, Evelyn Kölldorfer-Leitgeb. „Im Wiener Gesundheitsverbund gibt es nun in jeder Region 2 Schlaganfall-einrichtungen. Die Schlaganfallbetten wurden von 34 auf 40 aufgestockt“, so Kölldorfer-Leitgeb.



**Prim. Assoz. Prof.
Priv.-Doz. Dr.
Peter Lackner**
Abteilung für
Neurologie,
Klinik Floridsdorf,
Wien

„Time is brain“

„Bei der Schlaganfallversorgung zählt jede Minute“, erklärt Neurologie-Vorstand Lackner und spricht auch von der so genannten „door-to-needle-time“: „Je schneller ein*e Patient*in behandelt wird, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, den Schlaganfall ohne bleibende Schäden zu überstehen.“ Der Vorteil in der Klinik Floridsdorf liegt ganz klar darin, dass derartige Prozesse bereits bei der Planung mitgedacht wurden. So sind die Wege zwischen Rettungsfahrt, Notaufnahme, CT/MR-Bildgebung und Stroke Unit besonders kurz. Nach einer medizinischen Ersteinschätzung erfolgt die Diagnose per Computertomografie. Sollte ein Schlaganfall diagnostiziert werden, kann die Therapie noch im Schockraum eingeleitet werden. Nach einer ersten Stabilisierung und Medikation geht es vom Schockraum über einen Lift direkt auf die hochspezialisierte Stroke Unit.

In Wien gibt es rund um die Uhr eine flächendeckende Versorgung von Schlaganfallpatient*innen. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass per Rettung jede*r Schlaganfallpatient*in in kürzester möglicher Zeit zum nächsten freien Stroke-Unit-Bett gebracht wird. ■

Abb.: Die neue Neurologie-Abteilung der Klinik-Floridsdorf erweitert das neurologische Angebot in Wien.



Alle Infos zum Leistungsangebot finden Sie auf der Website:

- https://klinik-floridsdorf.gesundheitsverbund.at/leistung/neurologie_abteilung/
- https://klinik-floridsdorf.gesundheitsverbund.at/leistung/neurologie_ambulanz/

**Auch für Kinder
und Jugendliche
ab 10 Jahren¹**

**Immunantwort auf die
COVID-19-Impfung bei
100% der AUBAGIO®-Patienten*²**

**Bewährte Langzeit-
Wirksamkeit und
-Sicherheit
bei schubförmig-
remittierender MS^{1,3}**

1 x täglich 
AUBAGIO®
teriflunomid ^{14 mg} Tabletten

AUBAGIO® ist als 14 mg und 7 mg Tablette erhältlich.

* Dies bezieht sich ausschließlich auf die humorale Immunantwort auf die COVID-19-Impfung mit neuer mRNA-Technologie²

1. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der AUBAGIO® Fachinformation, Stand Juli 2021, unter <http://www.ema.europa.eu>; 2. Disanto G et al. Association of Disease-Modifying Treatment and Anti-CD20 Infusion Timing With Humoral Response to 2 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2021;e213609; 3. O'Conner P et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology 2016;86(10):920-930.

Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers: sanofi-aventis GmbH, Österreich, Wien.

Fachkurzinformation siehe Seite 171

SANOFI GENZYME 

Die ÖGN und das Team von **neurologisch** gratulieren herzlich!

Auszeichnung für Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin

Michael Brainin wurde rezent am ESOC 2021 mit dem ESO Presidential Award für seine herausragenden Leistungen und Beiträge für die globale Schlaganfallversorgung geehrt. Herzliche Gratulation! Wir sind stolz, dass ein Österreicher diese hohe Auszeichnung erhielt.

Michael Brainin leitete über mehr als 20 Jahre die Neurologische Abteilung am Universitätsklinikum Tulln und bis zu seiner Emeritierung 2020 das Department für Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin an der Donau-Universität Krems.

Er erbrachte zahlreiche Pionierleistungen für die Schlaganfallversorgung in Österreich, die als eine der besten in Europa gilt. So ist Michael Brainin beispielsweise einer der Gründer der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF [1998]) und arbeitete maßgeblich an der Planung und Etablierung des flächendeckenden Netzwerkes von Schlaganfalleinheiten in Österreich mit. Die erste Schlaganfalleinheit in Österreich entstand an seinem Klinikum.

Von 2012 bis 2014 war Michael Brainin Präsident der neugegründeten Europäischen Schlaganfallorganisation ESO. Ein besonderer Verdienst war es, unterschiedliche europäi-

sche Initiativen unter dem Dach der ESO zu vereinen, was zur Ausrichtung des ersten ESO-Kongresses 2015 in Glasgow führte. Von 2018 bis 2020 war Michael Brainin Präsident der Welt-Schlaganfall-Organisation (WSO). Viele wichtige Projekte in der Schlaganfallmedizin wie das European Stroke Master Programme wurden von ihm initiiert und vorangetrieben. Er leitet des Global Policy Committee der WSO. Michael Brainin richtete zahlreiche nationale und internationale Kongresse wie die World Stroke Conference in Wien und die erste gemeinsame Tagung der ESO und WSO im Jahr 2020 aus.

Mit einem H-Index von über 50 und nahezu 250 Publikationen gehört er zu den sehr erfolgreichen und ausgewiesenen neurologischen Forscher*innen. Zu den Highlights gehören die Etablierung und Validierung des weltweit meistverwendeten Dysphagie-Screenings (GUSS) sowie die WSO Declara-

tion on Global Prevention of Stroke and Dementia. Er ist Senior Consulting Editor von *Stroke* und Associate Editor des *European Journal of Neurology* sowie Mitglied im Editorial Board des *International Journal of Stroke* und etlichen weiteren Journalen. In einer langen Liste von Auszeichnungen und Preisen sind der Wissenschaftspreis des Landes Niederösterreich 2017, die Ehrenmitgliedschaft der ESO sowie die Hans-Chiari-Lecture und die Ehrenmitgliedschaft der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft (geplant für die gemeinsame Jahrestagung der ÖGSF und der Schweizer Hirnschlag-Gesellschaft im Jänner 2022) hervorzuheben. Der Lifetime Award der ESO ist eine hochverdiente Würdigung seines Lebenswerks. ■

Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl,
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck



Aktuelles aus den
Neurowissenschaften
– auf Ihre Interessen abgestimmt



– Prof. Dr. Dagny Holle-Lee
Neurologin und
Schmerzspezialistin, Deutschland



– Dr. Gisele Sampaio Silva
Neurologin und Schlaganfall-
Spezialistin, Brasilien



– Prof. Dr. Naoki Akamatsu
Neurologe,
Japan



– Dr. Brian Drumm
Arzt mit Schwerpunkt Schlaganfall,
Vereinigtes Königreich

Jetzt registrieren auf

www.neurodiem.at |



Neurodiem ist ein Service der Biogen MA Inc. Die auf Neurodiem präsentierten medizinischen Informationen werden von Biogen in keiner Weise ausgewählt, verändert oder umgewandelt.

Biogen-135300, 10/2021

ÖGN-Präsidentschaft 2008–2010

Präsident Dr. Michael Ackerl

Zugegeben: Überrascht war ich schon, als mich Franz Aichner an einem sonnigen Dezemberabend 2005 anrief, ob ich die Präsidentschaft der ÖGN von 2008 bis 2010 übernehmen wolle. Ich war zwar schon seit Gründung der Gesellschaft im Vorstand gewesen – aber ein Niedergelassener als Präsident der ÖGN? In Zeiten der Silberrücken der ÖGNP sicher unvorstellbar, passte dieser Vorschlag jedoch sehr gut in den frischen Wind und in die Aufbruchsstimmung unserer zwar schon dem Babyalter entwachsenen, aber doch noch jungen Gesellschaft. So nahm ich all meinen Mut zusammen und sagte zu. Die Zeit als Präsident elect war für mich sehr wichtig, um von meinem Vorgänger Franz Fazekas die Gepflogenheiten der Führung einer solchen Gesellschaft zu lernen. Mitte 2008 trat ich also mein Amt an, um bald zu entdecken, dass mein bisheriger mit Kassenpraxis, Gutachtertätigkeit, Konsiliartätigkeit im Krankenhaus Oberpullendorf, Familie und meiner Band „Die Medizinmänner“ ausgefüllter Tag sich um mindestens zwei Stunden verlängerte, die das „business as usual“ des Präsidenten ausmachten. So endete mein Arbeitstag selten vor 22 Uhr, was meinem Familienleben nachweislich nicht sehr zuträglich war.

Zum ersten Mal ein Generalsekretär

Meine Arbeit wurde erheblich dadurch erleichtert, dass ich als erster Präsident einen Generalsekretär an meiner Seite hatte. Diese Funktion übernahm Bruno Mamoli, der mich tatkräftig und effizient unterstützt hat – eine Zusammenarbeit, die sich nach meiner Präsidentschaft noch in der gemeinsamen Chefredaktion unserer Zeitschrift **neurologisch** fortsetzte (gefolgt von Peter Kapeller und Julia Ferrari, mit denen ich mich mindestens ebenso gut verstand). Apropos **neurologisch**: Von Franz Fazekas aus der Taufe gehoben, setzte sich das neue Organ der ÖGN schnell als wissenschaftlich und gesell-

schaftspolitisch äußerst erfolgreiche und qualitativ hochwertige Zeitschrift durch – das beweist schon allein die Zunahme des Umfangs (**Abb. 1**).

Service im Fokus

Großes Augenmerk legten wir auch auf das Mitgliederservice. Die Website wurde durchforstet und erweitert, mit eigenen den Mitgliedern vorbehaltenen Bereichen, die aber leider nur rudimentär genutzt wurden. Das ÖGN-Sekretariat wurde mehr und mehr zur Anlaufstelle für alle Belange der Mitglieder. Das Aus- und Fortbildungsangebot sowie standespolitische Treffen wurden ausgebaut, ebenso der Kontakt zur Industrie.

Kongress-Erfahrungen

Zwei sehr erfolgreiche Kongresse fanden während meiner Präsidentschaft statt. 2009 war in Villach Premiere für einen Kärntner Kongress, der vom Triumvirat Peter Kapeller/Jörg R. Weber/Manfred Freimüller vorbildlich organisiert wurde. 2010 waren wir zum



Dr. Michael Ackerl
FA für Neurologie und Psychiatrie,
7350 Oberpullendorf

zweiten Mal in Linz. Gerhard Ransmayr hat als Kongresspräsident nicht nur für ein wissenschaftliches, sondern auch ein gesellschaftliches Highlight gesorgt.

Die Bankenkrise 2008

Auch die Bankenkrise 2008 ging nicht spurlos an uns vorbei; ich kann mich noch gut daran erinnern, wie ich gemeinsam mit unserem damaligen Kassier Erich Schmutzhard mit einem Großteil unseres Vereinsvermögens durch das vorweihnachtliche Wien gezogen bin, um unser Geld wegen der Einlagensicherung von maximal 100.000 Euro auf verschiedene Banken aufzuteilen. Damals erhielt man sogar noch Zinsen ...

Abb. 1: Mit den Jahren nahm der Umfang von **neurologisch** kontinuierlich zu.



Nationales Zusammenarbeiten

Meine tägliche Arbeit war ausgefüllt vom Bearbeiten von Anfragen, einer intensiven Zusammenarbeit mit den Ärztekammern (es wurde damals ein regelmäßiges Treffen der Ärztekammer mit den wissenschaftlichen Gesellschaften ins Leben gerufen), einem regen Austausch mit dem ÖBIG und dem Ministerium unter dem damaligen Gesundheitsminister Alois Stöger und einem einmal jährlich abgehaltenen Treffen mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger, um Probleme bei der Erstattung und Zulassung von neurologisch relevanten Medikamenten zu klären. Regelmäßige Vorstandssitzungen, Telefonkonferenzen und ein reger Mail-Verkehr innerhalb des Vorstands führten zu raschen und zeitnahen Entscheidungen. Im Rahmen der jährlichen Vorstandsklausuren (in meiner Amtszeit in Rust) wurden entscheidende Weichen gestellt.

Internationale Netzwerke

Auch internationale Kontakte wurden mithilfe unseres „Auslandsbeauftragten“ Wolfgang Grisold sehr gepflegt, es gab Treffen mit der tschechischen und der slowenischen Gesellschaft sowie dem damaligen Präsidenten der AAN, Stephen Sergay. Ebenso hielten die Mitglieder des European Board of Neurology der UEMS ihr Frühlingstreffen in Wien ab. Enge Kontakte gab es natürlich auch zu EFNS und ENS (nunmehr EAN) und natürlich auch zur WFN. Der Erfolg dieser (größtenteils schon von meinen Vorgängern) geknüpften Kontakte spiegelt sich auch zweifelsohne in der EAN-Präsidentschaft von Franz Fazekas und nunmehr ganz aktuell in der WFN-Präsidentschaft von Wolfgang Grisold wider.

Internes

2009 trafen sich Präsident past Franz Fazekas, Präsident elect Eduard Auff und Generalsekretär Bruno Mamoli bei mir in Oberpullendorf. Im Rahmen dieser strategischen Gespräche wurde auch der Weg zu unserer ersten weiblichen Präsidentin, Regina Katzen-schlager, geebnet.

Abb. 2: Erfolgreiche PR-Arbeit der ÖGN



Großes Augenmerk richteten wir auch auf die Öffentlichkeitsarbeit, so wurden in regelmäßigen Abständen Pressekonferenzen und Presseausendungen obligat zu den Jahrestagungen und zwischenzeitlich zu neurologisch relevanten Themen und Terminen anberaumt. Die Agentur „Bettschart und Kofler“ hat uns dabei immer sehr professionell und zuverlässig unterstützt (Abb. 2). Dieses Konzept hat sicher wesentlich dazu beigetragen, unser Fach in der Öffentlichkeit bekannter zu machen. Zudem haben wir einen Journalist*innenpreis ausgelobt, um die besten neurologieassoziierten Berichte in Massenmedien zu prämiieren.

Weiters zu großem Dank verpflichtet bin ich unserer Vorstandsassistentin Tanja Riederer (vormals Weinhart), die gemeinsam mit mir die Online-Arbeit via IT für die damaligen Verhältnisse zur Perfektion gebracht hat. Letztlich hat sie auch während meiner Amtszeit ihren Lebensmittelpunkt von Wien nach Tirol verlegt, um sich von dort aus um ihre Aufgaben zu kümmern; dies wurde aber von den Mitgliedern kaum bemerkt, da die Technologie auf unserer Seite war. Auch von unserem damaligen Association Management, der Firma Admicos, wurde ich durchwegs professionell unterstützt.

Weltkongress für Neurologie in Wien

Größtes Highlight meiner Präsidentschaft war zweifellos die Akquirierung des Weltkongresses für Neurologie für Wien als Austragungsort (Abb. 3). Nachdem die WFN beschlossen hatte, ihre Kongresse in Abständen von zwei Jahren jeweils auf verschiedenen Kontinenten abzuhalten, war für 2013 Europa dran. Nachdem sich der Vorstand auf Vorschlag von Wolfgang Grisold dafür entschieden hatte, an der Ausscheidung teilzunehmen, versuchten wir, uns so gut als möglich auf die Ausscheidung, die im August 2008 am EFNS-Kongress in Madrid stattfand, vorzubereiten. Unsere Mitbewerber waren Valencia und Helsinki. Große Unterstützung erhielten wir auch von Ulrike von Arnold vom Vienna Convention Bureau, da ja die Stadt Wien auch großes Interesse an der Wertschöpfung eines solchen Kongresses zeigte. Wir bereiteten uns daher akribisch auf unsere Rede vor, die in exakt 7 Minuten 3 Kurzvorträge und ein Wien-Video enthalten musste. Unter anderem erhielten wir auch ein Training in der „Schule des Sprechens“ von Tatjana Lackner. Es hat sich ausgezahlt. Ich kann mich ►



noch gut an unsere Siegesfeier in einer Straßenbodega in Madrid erinnern. Die endgültige Entscheidung am WFN-Kongress in Bangkok war nur noch Formsache, da wir ja nun als einziger Europakandidat feststanden. Der Rest ist Geschichte ... 8.000 kamen nach Wien ... Eduard Auff wird sicher darüber berichten.

Zusammenführung der assoziierten Gesellschaften

Das zweite große Projekt meiner Amtszeit war die Zusammenführung der assoziierten Gesellschaften (Parkinson, Schlaganfall, Alzheimer, Kopfschmerz, Epilepsie, klinische Neurophysiologie, Neurorehabilitation und andere) in ein gemeinsames Sekretariat. Nach intensiven Verhandlungen mit den Präsident*innen der einzelnen Gesellschaften konnten entsprechende Verträge geschlossen werden, und ein gemeinsames Association Management entstand, das bis heute Bestand hat und laufend weiter ausgebaut wird. Der anfänglich geprägte Terminus „Neurologie Österreich“ war leider nicht von Dauer, doch das gemeinsame Dach ist geblieben (Abb. 4).

Resümee

Am Ende meiner Amtszeit Mitte 2010 konnte ich „erschöpft, aber glücklich“ ein wohlbestalltes Haus an meinen Nachfolger Eduard Auff übergeben.

In den Jahren 2008 bis 2010 konnte die Neurologie in Österreich, so glaube ich, ein gutes Stück weitergebracht werden, wenngleich eines meiner zentralen Anliegen, eine Koexistenz und Kooperation auf Augenhöhe zwischen intra- und extramural zu erreichen, nur rudimentär erreicht wurde. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Vorstandskolleg*innen, die mich in meiner Amtszeit stets tatkräftig unterstützt haben. Die Gesellschaft selbst expandierte in den weiteren Jahren stark, ohne aber an Qualität einzubüßen. Das ist vor allem dem Engagement aller Vorstandsmitglieder, die ich im Laufe von 20 Jahren Vorstandstätigkeit kennenlernen durfte, zu verdanken. Auch jetzt

Abb. 3: Weltkongress für Neurologie 2013 in Wien

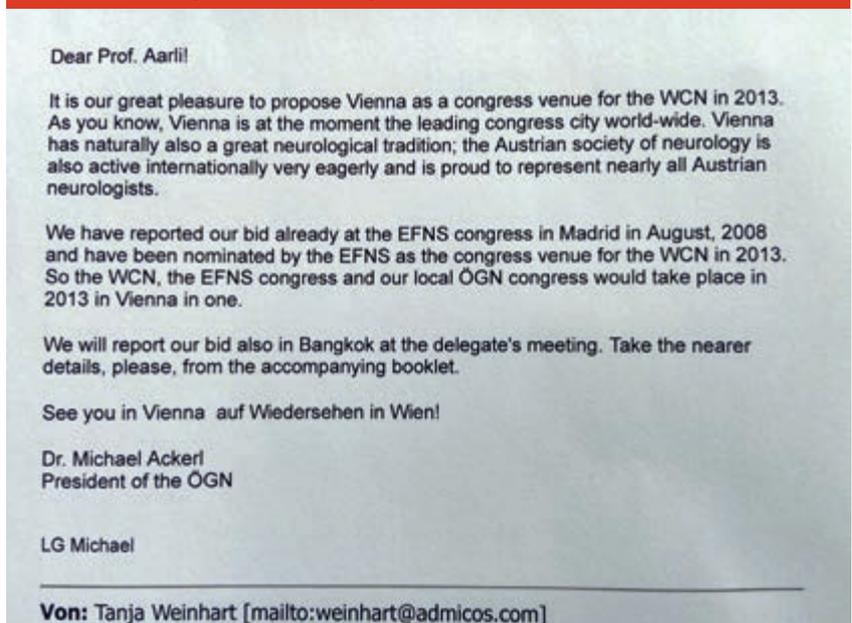
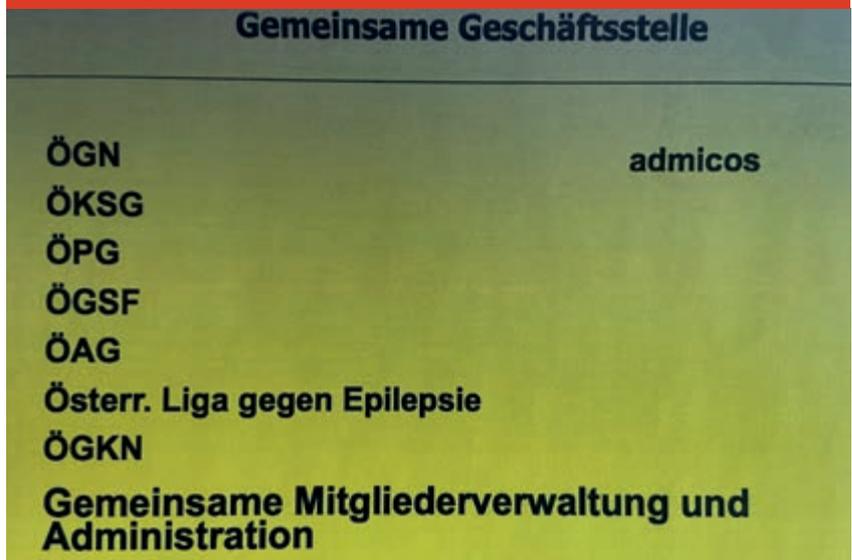


Abb. 4: Ein gemeinsames Dach für die assoziierten Gesellschaften



führt ein junges und engagiertes Team die Geschicke der Gesellschaft mit Begeisterung und Augenmaß, dem ich auf diesem Wege weiterhin viel Erfolg im Dienste der österreichischen Neurologie wünsche.

Nach 8 Jahren Tätigkeit als Chefredakteur von *neurologisch* und UEMS-Delegierter beim EBN habe ich mit Mitte 2020 meine Tätigkeit im Vorstand der ÖGN beendet. Nichtsdestotrotz bin ich nach wie vor sehr

interessiert an der Tätigkeit und dem Prosperieren der Gesellschaft. Die Präsidenten vor mir haben den Grundstein gelegt, die folgenden Präsident*innen haben den erfolgreichen Weg weitergeführt und ausgebaut. Derzeit liegt die Verantwortung bei Thomas Berger und in weiterer Folge Christian Enzinger. Ich wünsche ihnen und den weiteren Nachfolger*innen alles erdenklich Gute. ■

Power mit Präzision



Machen Sie Kesimpta[®] zu Ihrer 1. Wahl bei erwachsenen RMS-Patienten.*

Kesimpta[®]: gutes Sicherheitsprofil und präzise Wirksamkeit dank gezielter Aufnahme direkt über das lymphatische System.



1 Schub in 10 Patientenjahren¹



1 Klick monatlich zuhause mittels Fertigpen²



Kein spezielles Monitoring und keine Prämedikation erforderlich²

* Die aktive RMS (beinhaltet die aktive RRMS und SPMS mit aufgesetzten Schüben).

1. Hauser SL et al., 2020, Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis, N Engl J Med; 383:546-57 2. Fachinformation Kesimpta[®], Stand 03/2021



Prim. Dr. Gerald Pichler MSc
Abteilung für Neurologie,
Geriatrische Gesundheitszentren
Graz



Hartmann Jörg Hohensinner MBA MSc
Pflegedienstleitung
Albert Schweitzer
Klinik Graz

Österreichische Wachkoma Gesellschaft

Meilensteine, Entwicklungen in den letzten 20 Jahren

Die Österreichische Wachkoma Gesellschaft (ÖWG) wurde im Mai 2001 gegründet. Als Ziele wurden u. a. die Beratung und Unterstützung von betreuenden Einrichtungen und pflegenden Angehörigen, die Öffentlichkeitsarbeit und die Vernetzung von Betreuungseinrichtungen definiert. So erfolgte unter dem Gründungspräsidenten Prim. Dr. Johann Donis ein intensiver Erfahrungsaustausch zwischen den ersten beiden Wachkomastationen in Wien und Graz. Mittlerweile gibt es in 8 Bundesländern insgesamt 210 Betten an sogenannten Wachkomastationen. Die Versorgung umfasst hier Menschen mit chronischen Bewusstseinsstörungen, wie dem klassischen

Wachkoma („unresponsive wakefulness syndrome“/UWS), dem „minimally conscious state“ bis hin zu den späten Remissionsphasen nach Gerstenbrand. Ebenso vielfältig gestalten sich die Rahmenbedingungen und die Finanzierungsmodalitäten dieser Einrichtungen. Aus diesem Grunde wurde für die Langzeitpflege dieser Personengruppe eine ÖNORM erarbeitet, die allerdings völlig ungerechtfertigt ihre Gültigkeit verlor.

Förderung von Wissenschaft und Forschung

Im Jahre 2017 wechselte der Vorstand, und es wurde auch der Sitz der Gesellschaft nach

Graz verlegt. Durch eine Änderung der Statuten wurde nun auch die Förderung von Wissenschaft und Forschung ermöglicht. Ausgehend von der Albert Schweitzer Klinik Graz entstand so ein aktives Netzwerk mit der Universität Salzburg, der Technischen Universität Graz und der Universitätsklinik für Neurologie in Graz. Schwerpunkte waren bislang die Erforschung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafes mittels Polysomnografie sowie die Etablierung eines Brain-Computer-Interface. Eine Inzidenzerhebung des UWS erbrachte wichtige Daten für die Versorgungsplanung in Österreich.

Internationale und interdisziplinäre Zusammenarbeiten

Neben der engen Zusammenarbeit mit der Deutschen Wachkoma Gesellschaft und dem Wachkomainstitut der Slowakei stellen die interdisziplinären Jahrestagungen mit bis zu 400 Teilnehmer*innen die Grundsäule der Vernetzung dar. Höhepunkt der ÖWG war sicherlich die im Jahre 2020 erfolgte Assoziierung an die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (Abb.). Ein wesentliches gemeinsames Ziel ist die Erarbeitung eines Positionspapieres, das auf die ehemalige ÖNORM aufbauen kann. Weiters gibt es Überlegungen zur Etablierung einer österreichweiten Datenbank für Menschen mit chronischen Bewusstseinsstörungen. ■

Abb.: von links nach rechts: Hartmann Jörg Hohensinner MBA MSc; Prim. Univ.-Prof. Dr. Mag. Eugen Trinkla FRCP; Prim. Dr. Gerald Pichler MSc



Literatur:

- Schabus M, Pelikan C, Chwala-Schlegel N et al. Oscillatory brain activity in vegetative and minimally conscious state during a sentence comprehension task. *Funct Neurol.* 2011 Jan-Mar; 26(1): 31-6.
- Lechinger J, Bothe K, Pichler G et al. CRS-R score in disorders of consciousness is strongly related to spectral EEG at rest. *J Neurol.* 2013 Sep; 260(9): 2348-56.
- Lechinger J, Chwala-Schlegel N, Fellinger R et al. Mirroring of a simple motor behavior in disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2013 Jan; 124(1): 27-34.
- Pokorny C, Klobassa DS, Pichler G et al. The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients. *Artif Intell Med.* 2013 Oct; 59(2): 81-90.
- Horki P, Bauernfeind G, Klobassa D et al. Detection of mental imagery and attempted movements in patients with disorders of consciousness using EEG. *Front Hum Neurosci.* 2014 Dec 12; 8: 1009. DOI: 10.3389/fnhum.2014.01009.
- Del Giudice R, Blume C, Wislowska M et al. Can self-relevant stimuli help assessing patients with disorders of consciousness? *Conscious Cogn.* 2016 Jun 25; 44: 51-60.

- Horki P, Bauernfeind G, Pichler G et al. Evaluation of induced and evoked changes in EEG during selective attention to verbal stimuli. *J Neurosci Methods.* 2016 Jun 18; 270: 165-76.
- Lechinger J, Wielek T, Blume C et al. Event-related EEG power modulations and phase connectivity indicate the focus of attention in an auditory own name paradigm. *J Neurol.* 2016 May 23.
- Pichler G, Fazekas F. Cardiopulmonary arrest is the most frequent cause of the unresponsive wakefulness syndrome: A prospective population-based cohort study in Austria. *Resuscitation.* 2016 Jun; 103: 94-8. Editorial: The unresponsive wakefulness syndrome – A shift in etiology? Young GB. *Resuscitation.* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.013>.
- Thul A, Lechinger J, Pichler G et al. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *M Clin Neurophysiol.* 2016 Feb; 127(2): 1419-27.
- Wislowska M, del Giudice R, Lechinger J et al. Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific Reports.* 2017; 7: 266.
- Blume C, Lechinger J, Santhi N et al. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients. A clue to consciousness? *Neurology* 2017; 88: 1933-41.

- Ortner R, Allison B, Pichler G et al. Assessment and Communication for People with Disorders of Consciousness. *Jove-Journal of Visualized Experiments.* 2017; Issue 126; DOI 10.3791/53639.
- Wielek T, Lechinger J, Wislowska M et al. Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS ONE.* 13(1): e0190458.
- Kurz EM, Wood G, Kober S et al. Towards using fNIRS recording of mental arithmetic for the detection of residual cognitive activity in patients with disorders of consciousness. *Brain and Cognition.* 2018; 125: 78-87.
- Blume C, Angerer M, Raml M et al. Healthier Rhythm, Healthier Brain? Integrity of Circadian Melatonin and Temperature Rhythms Relates to the Clinical State of Brain-Injured Patients. *European Journal of Neurology.* 2019 Aug; 26(8): 1051-9. DOI: 10.1111/ene.13935.
- Angerer M, Schabus M, Pichler G et al. Actigraphy in brain-injured patients – A valid measurement for assessing circadian rhythms? *BMC Medicine.* 2020; 18: 106. DOI: 10.1186/s12916-020-01569-y.
- Angerer M, Pichler G, Angerer B et al. From Dawn to Dusk – Mimicking Natural Daylight Exposure Improves Circadian Rhythm Entrainment in Patients with Severe Brain Injury. in Review.

Entwicklungen und Highlights aus der Neuroonkologie

Die Neuroonkologie ist ein Fachbereich mit traditionell starkem interdisziplinärem Charakter und konnte in den letzten 20 Jahren einen deutlichen Zuwachs an Wissen verzeichnen.

Die Entwicklungen der letzten 20 Jahre im Bereich der vernetzten Neurowissenschaften, der Neurochirurgie, der Radioonkologie, der Neurologie und der internistischen Onkologie führten zu maßgeblichem Wissenszuwachs, vor allem im Verständnis von neuroonkologischen Erkrankungen, aber auch im Bereich von Diagnostik und Therapie (Neuropathologie, Neuroradiologie, Neuronuklearmedizin). Zu den wichtigsten Themengebieten der Neuroonkologie zählen nach wie vor die primären Hirntumoren, aber auch Hirnmetastasen, Neurotoxizität und Komplikationen onkologischer Therapien, paraneoplastische neurologische Syndrome, neuroimmunologische Phänomene, Neuropalliation und Psychoonkologie.

Meilensteine im Bereich „Gliome“

Vor allem die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Gliome sind bemerkenswert. Ein Highlight ist sicher das mittlerweile weitreichende Verständnis der Tumorentstehung,



**Prim. Assoc. Prof. PD
Dr. Stefan Oberndorfer, FEAN¹**
Neurologie, Universitätsklinikum St Pölten, KLP

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer²
Abteilung für Neurologie mit Stroke Unit und Akutgeriatrie, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz

Für die ARGE-Neuroonkologie der ÖGN

insbesondere durch das wachsende Wissen über Molekularbiologie und Tumorgenetik. Diese Erkenntnisse finden sich auch teilweise in der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021/2022 wieder.

So wurden in den letzten Jahren verschiedene tumorinitiierende und gliomcharakterisierende Mutationen (u. a. IDH1, LOH1p19q, TP53, LOH10q, PTEN) beschrieben, und es wurde ein großes Verständnis der für die Tumorentstehung und für die Therapieresistenz entscheidenden Signaltransduktionswe-

ge (u. a. Rezeptortyrosinkinasen [RTK] wie EGFR und intrazelluläre Signalmoleküle wie mTOR, PI3K-AKT, RAS/RAF/MEK/ERK) und metabolischer Transformationen (u. a. Warburg-Effekt, oxidative Phosphorylierung, Hypoxie) gewonnen. Zusätzlich konnten auch Kommunikationswege zwischen Tumorzellen und dem umgebenden Hirnparenchym (Gliazellen, Neuronen und Immunzellen) entschlüsselt werden.

Durch die Berücksichtigung neuropathologischer Eigenschaften und definierter molekularer Parameter ist nun eine klarere Un- ►

terscheidung von Gliomen möglich (z. B. Astrozytom WHO Grad II, IDH1 mutiert vs. Oligodendrogliom WHO- Grad II, IDH1 mutiert + 1p19q kodeletiert – ein Oligoastrozytom gibt es nicht mehr). Verschiedene molekulare Marker haben nun auch eine prognostische und/oder prädiktive Relevanz, die in Tumorboards unverzichtbar wurden. Die rezenten Veröffentlichungen im Bereich der „glioma networks“ zeigen die komplexen Zusammenhänge in der Kommunikation von Glioblastomzellen untereinander, deren synaptische Verknüpfungen mit Neuronen und den steuernden Einfluss von Tumorzellen auf Gliazellen, Mikroglia und eingewanderte Immunzellen.

Technischer Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik

Weitere Highlights der letzten 20 Jahre sind sicher die rasanten technischen Entwicklungen im Bereich der bildgebenden Diagnostik. Durch die modernen MRT-Technologien (z. B. MRT-Perfusion, MRT-Diffusion sowie Radiomics) und durch die Visualisierung metabolischer Eigenschaften von Gliomen mithilfe der Aminosäure-PET (¹⁸F-FET PET/CT) können nun neben den rein morphologischen Informationen auch zunehmend funktionell-metabolische Erkenntnisse gewonnen werden, welche die individuelle Charakterisierung

dieser heterogenen Tumoren maßgeblich verbessern. Dieser Wissenszuwachs führte dazu, häufige bildgebende „Fehlinterpretationen“ (z. B. Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radionekrose, klinische Pseudoprogression) zu minimieren.

Die Therapie der Gliome ist aufgrund der zunehmenden Ausdifferenzierung in unterschiedlichste Gliomtypen (mittlerweile über 130 unterschiedliche Hirntumoren) bunter geworden. Auch wenn es nach wie vor keine „Durchbrüche“ in der Therapie der Gliome gab, zeigen sich doch stetige positive Entwicklungen (Abb.).

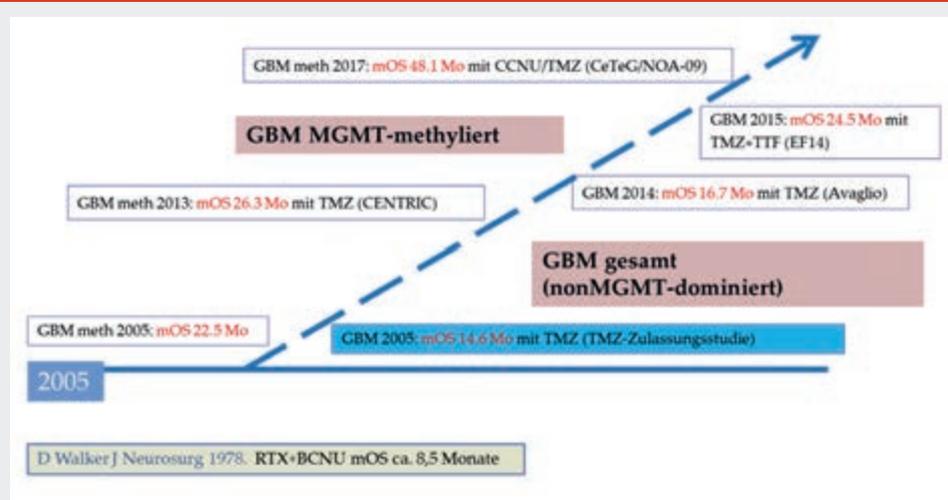
Zielgerichtete und immunonkologische Therapien

In den letzten Jahren zeigten sich auch sehr erfreuliche Entwicklungen im Gebiet der **Hirnmetastasen**. Patient*innen mit zerebraler Metastasierung von Lungen- sowie Brusttumoren und vor allem bei Melanomen zeigen erstaunlich hohe Ansprechraten und damit eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeiten durch zielgerichtete Therapien (z. B. kleinmolekulare Inhibitoren von EGFR, ALK, BRAF usw. sowie monoklonale Antikörper gegen HER2) und immunonkologische Therapieansätze (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab). Damit wurde neben der neurochirurgischen Resektion und neben

den verschiedenen radioonkologischen Techniken ein weiteres Kapitel in der Therapie von Hirnmetastasen aufgeschlagen.

Der Bereich der **Neurotoxizität onkologischer Therapien** ist vor allem durch die zentralen Auswirkungen von Chemotherapien („cancer-related cognitive impairment“) und durch die peripheren Nervenveränderungen („chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie, CIPN) gekennzeichnet. Diesbezüglich wächst das Wissen seit einigen Jahren deutlich an, multimodale und interdisziplinäre Therapiekonzepte verbessern die Lebensqualität der Patient*innen deutlich. Das rasant wachsende Feld der zielgerichteten Therapien (kleinmolekulare Inhibitoren, monoklonale Antikörper), der Immunonkologie (CTLA4- sowie PD-1-/PD-L1-Blockade) und in onkologischen Zentren der CAR-T-Zell-Therapien geprägt. Die damit verbundenen neuroimmunologischen Phänomene im Gehirn (z. B. Enzephalitis/Myelitis, Hypophysitis) bzw. neuromuskulär (z. B. Autoimmunneuropathien wie GBS [Guillain-Barré-Syndrom], Myasthenie-Syndrome) veränderten das Spektrum neuroonkologischer Krankheitsbilder nachhaltig. Hier sind auch neuroimmunologische Phänomene wie Tumor-Fatigue oder die Graft-versus-Host-Erkrankung nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu nennen.

Abb.: Fortschritte in der Glioblastomtherapie der letzten Jahrzehnte



Linke Seite des blauen Pfeils MGMT-methylierte GBM und rechte Seite des blauen Pfeils gesamte GBM-Kohorte, inklusive MGMT nichtmethyliert

Paraneoplastische neurologische Syndrome

Paraneoplastische neurologische Syndrome sind nach wie vor seltene Erkrankungen. In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche eigenständige Syndrome unter Berücksichtigung assoziierter Antikörper dazugekommen. Diese betreffen das Gehirn (z. B. limbische Enzephalitis), den Hirnstamm (z. B. Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom), das Kleinhirn (subakute Kleinhirnatrophie), das Rückenmark (Myelitis), periphere Nerven (z. B. distale sensomotorische Polyneuropathie) und

Muskeln (z. B. Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom).

Insbesondere die Unterscheidung zwischen den „klassischen“ paraneoplastischen Antikörpern gegen intrazelluläre Proteinstrukturen (z. B. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-CV2) und den „neuen“ antineuronalen Antikörpern gegen Oberflächenantigene (z. B. Anti-NMDAR, Anti-AMPA, Anti-VGKC) war richtungsweisend, da Erkrankungen mit antineuronalen Antikörpern häufig sehr gut behandelt werden können.

Komplikationen, patient*innen-zentrierte Kommunikation und Psychoonkologie

Zudem müssen **Komplikationen onkologischer Therapien** (z. B. opportunistische

Infektionen wie PML [progressive multifokale Leukenzephalopathie], PRES [progressive multifokale Leukenzephalopathie], Hirnblutungen/Infarkte, Enzephalopathie/Delir, epileptische Anfälle/Status epilepticus) abgeklärt und behandelt werden.

Die Wachsamkeit der klinischen Neurologie bzw. Neuroonkologie ist hier aufgrund der rasanten Entwicklungen und aufgrund der mitunter schwierigen Zuordnung der Krankheitsbilder besonders gefordert. Ausbildungen in **patient*innenzentrierter Kommunikation** und **Psychoonkologie** sind im Alltag nicht wegzudenken.

Neuropalliation

In der Neuropalliative-Care-Versorgung kristallisierte sich in den letzten Jahren zuneh-

mend die Notwendigkeit einer fachspezifischen Patient*innenbetreuung heraus. Neurologische Krankheitsbilder wie u. a. amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Hirntumoren bedürfen aufgrund ihrer krankheitsspezifischen Besonderheiten in der letzten Phase der Erkrankung ebenfalls einer speziellen neurologischen Expertise. Auch in Österreich formierten sich innerhalb der Neurologie Initiativen, um dem aktuellen Feld der Neuropalliation, gerade auch unter dem Aspekt der Novellierung des Strafrechtes (Paragraf 78 StGB; assistierter Suizid), Rechnung zu tragen. ■

Ausgewählte Referenzen zum Thema:

- Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2021 Oct 11. DOI: 10.1002/cncr.33918. Online ahead of print. PMID: 34633681 Review.
- Bao Z, Wang Y, Wang Q, Fang S, Shan X, Wang J, Jiang T. Intratumor heterogeneity, microenvironment, and mechanisms of drug resistance in glioma recurrence and evolution. *Front Med*. 2021 Aug; 15(4): 551–561. DOI: 10.1007/s11684-020-0760-2. Epub 2021 Apr 24.
- Wang H, Diaz AK, Shaw TJ, Li Y, Niu M, Cho JH, Paugh BS, Zhang Y, Sifford J, Bai B, Wu Z, Tan H, Zhou S, Hover LD, Tillman HS, Shirinifard A, Thiagarajan S, Sablauer A, Pagala V, High AA, Wang X, Li C, Baker SJ, Peng J. Deep multiomics profiling of brain tumors identifies signaling networks downstream of cancer driver genes. *Nat Commun*. 2019 Aug 16; 10(1): 3718. DOI: 10.1038/s41467-019-11661-4.
- Jung E, Alfonso J, Monyer H, Wick W, Winkler F. Neuronal signatures in cancer. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15; 147(12): 3281–3291. DOI: 10.1002/ijc.33138. Epub 2020 Jun 19.
- Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, Silverbush D, Gillespie SM, Arzt M, Tam LT, Espenel C, Ponnuswami A, Ni L, Woo PJ, Taylor KR, Agarwal A, Regev A, Brang D, Vogel H, Hervey-Jumper S, Bergles DE, Suvà ML, Malenka RC, Monje M. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019 Sep; 573(7775): 539–545. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y. Epub 2019 Sep 18.
- Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, Studier-Fischer A, Fankhauser L, Kessler T, Körber C, Kardorf M, Ratliff M, Xie R, Horstmann H, Messer M, Paik SP, Knabbe J, Sahn F, Kurz FT, Acikgöz AA, Herrmannsdörfer F, Agarwal A, Bergles DE, Chalmers A, Miletic H, Turcan S, Mawrin C, Hänggi D, Liu HK, Wick W, Winkler F, Kuner T. Glutamate synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*. 2019 Sep; 573(7775): 532–538. DOI: 10.1038/s41586-019-1564-x. Epub 2019 Sep 18.
- Tu S, Lin X, Qiu J, Zhou J, Wang H, Hu S, Yao Y, Wang Y, Deng Y, Zhou Y, Shao A. Crosstalk Between Tumor-Associated Microglia/Macrophages and CD8-Positive T Cells Plays a Key Role in Glioblastoma. *Front Immunol*. 2021 Jun 29; 12: 650105. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650105. eCollection 2021.
- Platten M, Bunse L, Wick W. Emerging targets for anti-cancer vaccination: IDH. *ESMO Open*. 2021 Aug; 6(4): 100214. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100214. Epub 2021 Jul 13.
- Chen H, Lin F, Zhang J, Lv X, Zhou J, Li ZC, Chen Y. Deep Learning Radiomics to Predict PTEN Mutation Status From Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioma. *Front Oncol*. 2021 Oct 4; 11:734433. DOI: 10.3389/fonc.2021.734433. eCollection 2021.
- Kickingereder P, Bonekamp D, Nowosielski M, Kratz A, Sill M, Burth S, Wick A, Eidel O, Schlemmer HP, Radbruch A, Debus J, Herold-Mende C, Unterberg A, Jones D, Pfister S, Wick W, von Deimling A, Bendszus M, Capper D. Radiogenomics of Glioblastoma: Machine Learning-based Classification of Molecular Characteristics by Using Multiparametric and Multiregional MR Imaging Features. *Radiology*. 2016 Dec; 281(3): 907–918. DOI: 10.1148/radiol.2016161382. Epub 2016 Sep 16.
- Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, Seiz M, Recheis W, Jacobs AH, Stockhammer G, Hutterer M. An individual comparison of MRI, [18F]-FET and [18F]-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS One*. 2014 Apr 23; 9(4): e95830. DOI: 10.1371/journal.pone.0095830. eCollection 2014.
- Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, McCoy M, Göbel G, la Fougère C, Virgolini U, Trinka E, Jacobs AH, Stockhammer G. [18F]-fluoroethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol*. 2013 Mar; 15(3): 341–51. DOI: 10.1093/neuonc/nos300. Epub 2013 Jan 17.
- Stadlbauer A, Eyüpoglu I, Buchfelder M, Dörfler A, Zimmermann M, Heinz G, Oberndorfer S. Vascular architecture mapping for early detection of glioblastoma recurrence. *Neurosurg Focus*. 2019 Dec 1; 47(6): E14. DOI: 10.3171/2019.9.FOCUS19613.
- Stadlbauer A, Buchfelder M, Dörfler A, Oberndorfer S. Advanced MRI in neuro-oncology: can we proceed without inclusion of energy metabolism? *Oncotarget*. 2019 Jun 18; 10(40): 3994–3995. DOI: 10.18632/oncotarget.27015. eCollection 2019 Jun 18.
- King JL, Benhabbour SR. Glioblastoma Multiforme-A Look at the Past and a Glance at the Future. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 9; 13(7): 1053. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071053.
- Genoud V, Migliorini D. Challenging Hurdles of Current Targeting in Glioblastoma: A Focus on Immunotherapeu-
- tic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 28; 22(7): 3493. DOI: 10.3390/ijms22073493.
- van Zeijl MCT, Ismail RK, de Wreede LC, van den Eertwegh AJM, de Boer A, van Dartel M, Hilarius DL, Aarts MJB, van den Berkmoortel FWPJ, Boers-Sonderen MJ, de Groot JB, Hospers GAP, Kapiteijn E, Piersma D, van Rijn RS, Suijkerbuijk KPM, Ten Tije AJ, van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, Haanen JBAG, Wouters MWJM. Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15; 147(12): 3461–3470. DOI: 10.1002/ijc.33162. Epub 2020 Jul 4.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23; 379(8): 722–730. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.
- Grisold W, Soffietti R, Cavalletti C, Oberndorfer S (eds). Effects of cancer treatment on the nervous system. Cambridge Scholar Publishing. 2020–2021 Vol 1 and 2.
- Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, Poretto V, Boso F, Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol*. 2021 Oct 1; 12:706169. DOI: 10.3389/fneur.2021.706169. eCollection 2021.
- Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2021 Sep 11; practneurol-2021-003073. DOI: 10.1136/practneurol-2021-003073. Online ahead of print. PMID: 3451001.
- De Simoni D, Höftberger R. Paraneoplastic neurological syndromes: A current summary. *Internist (Berl)*. 2018 Feb; 59(2): 151–158. DOI: 10.1007/s00108-017-0373-2. PMID: 29327271.
- Oberndorfer S, Hutterer M. Palliative care in glioma management. *Curr Opin Oncol*. 2019 Nov; 31(6): 548–553. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000584.
- Creutzfeldt CJ, Kluger B, Kelly AG, Lemmon M, Hwang DY, Galifianakis NB, Carver A, Katz M, Curtis JR, Holloway RG. Neuropalliative care: Priorities to move the field forward. *Neurology*. 2018 Jul 31; 91(5): 217–226. DOI: 10.1212/WNL.00000000000005916. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950434.

Neurologische Intensivmedizin

Meilensteine, Entwicklungen in der klinischen Neurologie in den letzten 20 Jahren

Technische, biochemische, radiologische und molekularbiologische Entwicklungen haben in der Neurologie ebenso wie in allen anderen Fachgebieten zu einem enormen Wissensgewinn, zu teils komplexen Behandlungsmodalitäten und zur damit verbundenen Notwendigkeit der Spezialisierung geführt. Die neurologische Intensivmedizin ist eine sehr junge Disziplin. Ihre Kompetenz liegt in der Behandlung von Patient*innen mit 2 unterschiedlichen Krankheitsentitäten:

- 1) primär neurologische/neurochirurgische Erkrankungen, die einer Überwachung und Behandlung an einer Intensivstation per se bedürfen und bei denen lebensbedrohliche Komplikationen oder Manifestationen im Rahmen einer extrazerebralen Organbeteiligung zu weiterer Morbidität und Mortalität beitragen können,
- 2) Beurteilung und Prognoseeinschätzung von zerebralen und peripher neurologischen Manifestationen und Komplikationen bei kritisch Kranken nach komplizierten chirurgischen Krankheitsverläufen und bei schweren systemischen Erkrankungen, wie dies auch in der aktuellen COVID-Pandemie erforderlich war (**Abb. 1**).

Während in den Anfangsphasen der neurologischen Intensivmedizin viel Anstrengung im routinemäßigen Erlernen von manuellen Fähigkeiten wie Intubation, Anlage eines zentralvenösen Katheters oder einer arteriellen Leitung im Vordergrund standen, sind heute auch kompliziertere Beatmungssituation, die Bronchoskopie oder die kon-



Priv.-Doz. Dr. Bettina Pfausler
Neurologische Intensivstation,
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Innsbruck



Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber
Neurologische Abteilung,
Klinikum Klagenfurt

tinuierliche Hämofiltration für die Intensivneurolog*innen ein Teil der Routine in der Betreuung von kritisch kranken Patient*innen. Intensivneurolog*in zu sein erfordert jedoch ein fachüberschreitendes Denken und braucht neben der fachspezifischen auch die kontinuierliche Fort- und Weiterbildung im internistischen und anästhesiologischen Bereich der Intensivmedizin.

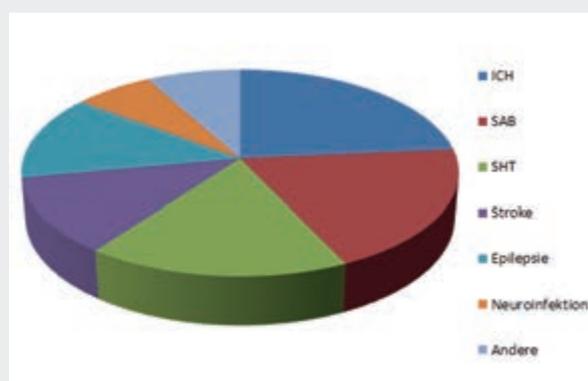
Früherkennung im Fokus

Die moderne neurologische Intensivmedizin versucht heute pathologische Abläufe und metabolische Veränderungen im Gehirn früher zu erkennen, besser zu verstehen und in ein individualisiertes Therapiekonzept zu integrieren. Waren in den späten 1990er-Jahren und Anfang der 2000er-Jahre die transkranielle Dopplersonografie (TCD), die evozierten Potenziale, die zerebrale Bildgebung und die intrakranielle Druckmessung (ICP) das „Werkzeug“ der Intensivneurolog*innen, so werden heute bei ausgewählten Erkrankungen auch die zerebrale Oxygenierung und metabolische Parameter – wie die zerebrale Glukose, Laktat und Pyruvat – für die Therapieoptimierung verwendet (**Abb. 2**). Auch das kontinuierliche EEG-Monitoring und die invasive EEG-Oberflächenableitung tragen zu einem besseren Verständnis der Hirnfunktion und zur Steuerung weiterer Therapieschritte bei.

Hochtechnisierte Medizin

Die moderne Intensivmedizin hat sich über die letzten Jahrzehnte zu einer sehr technisierten Medizin entwickelt. Dennoch darf auch beim*bei der beatmeten Patienten*Patientin die klinisch neurologi-

Abb. 1: Anteilmäßige Erkrankungsbilder an einer neurologischen Intensivstation am Beispiel der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck



ICH = intrazerebrale Blutung; SAB = spontane Subarachnoidalblutung;
SHT = Schädel-Hirn-Trauma; Stroke = ischämischer Schlaganfall intensivpflichtig,
Andere (Guillain-Barré-Syndrom, myasthene Krise, Intoxikationen, Hypoxie)

Abb. 2: Multimodales Neuromonitoring in situ



Abb. 3: Patient*innenmobilisation trotz Beatmung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie



Der frühe Beginn mit der Neurorehabilitation ist integraler Teil der Behandlungsstrategie (**Abb. 3**). Die Mobilisation von schwer kranken Patient*innen mit zum Teil noch invasivem Monitoring und mechanischer Beatmung stellt dabei eine organisatorische und körperliche Herausforderung dar.

In zahlreichen Publikationen konnte gezeigt werden, dass die Betreuung von kritisch kranken neurologischen/neurochirurgischen Patient*innen durch ein neurologisches Team mit spezialisiertem Wissen und Verständnis für diese vulnerable Patient*innengruppe zu einem besseren Outcome beiträgt. Dieser Tatsache wird auch im Additivfach für neurologische Intensivmedizin Rechnung getragen; diese Zusatzqualifikation zu erhalten, sollte daher auch weiter forciert werden.

Abb. 4: Neurointensivmedizin einst (vor ca. 20 Jahren) und heute



Fazit

Die dynamische fachliche Entwicklung, die Interdisziplinarität, engagierte Kolleg*innen, der respektvolle Umgang miteinander und das Wohlwollen für unsere schwer kranken Patient*innen lässt die neurologische Intensivmedizin auch weiterhin optimistisch in die Zukunft blicken und auf weitere wichtige

sche Untersuchungen nicht untergeordnet gesehen werden. Beurteilung der Pupillenweite, Pupillenreaktion, Sehnenreflexe, Babinski-Zeichen etc. gehören zum Routinemanagement. So bieten aber auch hier neue, einfach handhabbare technische Hilfsmittel wie z. B. das Pupillometer (automatisierte quantitative Beurteilung der Pupillenweite und Pupillenreaktion) die Möglichkeit, klinische Untersuchungsbefunde zu objektivieren.

Erkenntnisse im Verständnis der Pathophysiologie und der daraus abgeleiteten Therapie hoffen (**Abb. 4**). ■

Literatur:

- Moheet AM, Livesay SL, Abdelhak T et al. Standards for Neurologic Critical Care Units: A Statement for Healthcare Professionals from The Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2018; 29: 145–160
- Busl KM, Bleck TP, Varelas PN. Neurocritical Care Outcomes, Research, and Technology: A Review. *JAMA Neurol.* 2019; 76: 612–618



20 Jahre

SCHWERPUNKT

NEUROLOGIE IN
ÖSTERREICH

KONGRESS-
HIGHLIGHTS

FÜR DIE PRAXIS



Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Leis, MME
Universitätsklinik für
Neurologie, neurologische
Intensivmedizin und
Neurorehabilitation,
Christian-Doppler-Klinik,
Universitätsklinikum Salzburg



Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic
Abteilung für Neurologie,
Salzkammergut-Klinikum
Bad Ischl und Vöcklabruck

Schmerzmedizin in den letzten 20 Jahren

Chronischer Schmerz erhält trotz der Fortschritte noch immer nicht die Aufmerksamkeit, die er verdient.

Chronische Schmerzen stellen nicht nur eine große Belastung für Betroffene dar, sondern sind auch eine Herausforderung für die Behandler*innen und das Gesundheitssystem. Die Schmerzmedizin entwickelte sich auch in Österreich in den letzten 20 Jahren deutlich weiter. Fortschritte fanden nicht nur im Verständnis der Pathophysiologie und der Erweiterung der Therapieoptionen statt, sondern zeigen sich auch in der Versorgung chronischer Schmerzpatient*innen und im verbesserten Ausbildungsangebot für Ärzt*innen.

Chronischer Schmerz – Epidemiologie und Kosten

Akuter und vor allem chronischer Schmerz sind mitunter die häufigsten Ursachen für eine Konsultation beim*bei der Arzt*Ärztin. Der Anteil an chronischen Schmerzpatient*innen in Österreich variiert je nach Studie von 2 bis 20 %.¹ Laut österreichischem Gesundheitsbericht 2014 und 2019 waren 1,5–1,8 Mio. Österreicher*innen von chronischen Schmerzen betroffen.^{3,4} Beeinträchtigungen der Lebensqualität und signifikante gesundheitliche Probleme treten bei bis zu 7 % der chronisch schmerzkranken Menschen im Verlauf auf. Chronische Schmerzen gehen oft mit Krankenständen, Produktivitätsverlusten und Frühpensionen einher. Diese Umstände verursachen immense Kosten für das österreichische Gesundheitssystem und stellen somit eine enorme Herausforderung für die Gesellschaft dar. Der „Schmerzbericht Wien“ beziffert die medizinischen Behandlungskosten mit 880 Mio. jährlich, wovon 174 Mio. nur dem chronischen unspezifischen Rückenschmerz zuzurechnen sind. Alle internationalen Studien stimmen dahingehend überein, dass der volkswirtschaftliche Schaden die reinen Behandlungskosten um ein Vielfaches übersteigt. Eine der häufigsten Entitäten bei chronischen Erkrankungen in Österreich stellt der Rückenschmerz dar. Der „nichtspezifische Kreuzschmerz“, definiert als Rückenschmerz ohne feststellbare somatische Ursache, macht ca. 80 % aller Kreuzschmerzsyndrome aus. Risikofaktoren für Kreuzschmerzen sind vielfältig. Übergewicht, Rauchen, Alter, schwere körperliche Arbeit, schlechte Ausbildung sowie eine Reihe von psychologischen Faktoren wie Depression, Arbeitslosigkeit, Ängste und Somatisierungsstörungen spielen eine wesentliche

Rolle bei der Entstehung und auch bei der Erhaltung von Rückenschmerzen. Letztere werden auch als „yellow flags“ bezeichnet und sind maßgeblich an der Chronifizierung von Kreuzschmerzen beteiligt. Eine ausführliche Abklärung ist bei den meisten Patient*innen mit akutem Kreuzschmerz nicht erforderlich, da die Symptome auch ohne Diagnostik und Therapie oft selbstlimitierend sind und gefährliche Erkrankungen in weniger als 1 % der Fälle zu finden sind.² Wenn durch eine sorgfältige Anamnese und exakte klinische Untersuchung keine Hinweise auf akut behandlungsbedürftige Verläufe vorliegen, sind zunächst auch keine weiteren diagnostischen Maßnahmen indiziert.²

Abgestuftes Schmerzversorgungsmodell

Eine klar definierte, einheitliche und leitlinienbezogene Vorgehensweise bei der Diagnostik und bei der Therapie kann den Anteil an chronischen Schmerzpatient*innen reduzieren. In vielen EU-Ländern bewährte sich die sogenannte abgestufte Schmerzversorgung zur optimalen Behandlung von chronischen Schmerzen. Die meisten Versorgungsmodelle beinhalten 3 Versorgungsetagen: Basisversorgung, spezialisierte Versorgung und hochspezialisierte Versorgung. Jeder Versorgungsetage werden leitliniengerechte Kompetenzen sowie Rechte und Pflichten zugeordnet, mit dem Ziel, Patient*innen eine zeitgerechte optimale Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Die Basisversorgung erfolgt beim*bei der Haus- oder Facharzt*ärztin und dient, bezugnehmend auf den unspezifischen Rückenschmerz, dazu, den Grad der Chronifizierung anhand eines Flaggenmodells zu diagnostizieren und zu behandeln. Bei entsprechendem Risiko und bei entsprechender Schmerzdauer sollten die Patient*innen auf die nächste Versorgungsstufe überwiesen werden. Psychosoziale bzw. arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren, sogenannte „gelbe, blaue oder schwarze Flaggen“, markieren in diesem Modell Parameter, die auf die Gefahr einer bevorstehenden Chronifizierung hinweisen, und verlangen folglich eine entsprechende therapeutische Vorgangsweise. Die Stufe 2 des idealen Versorgungsmodells sieht eine spezialisierte Versorgung vor, die vorwiegend im Rahmen von Schmerzambulanzen

stattfindet. In den letzten 20 Jahren wurden an vielen Krankenhäusern Schmerzbambulanzen etabliert, derzeit gibt es österreichweit 48 davon.

Die 3. Stufe des abgestuften Versorgungsmodells entspricht einer hochspezialisierten Versorgung in Form von Schmerzzentren, die eine intensive multimodale Schmerztherapie anbieten. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, wie beispielsweise Deutschland, Italien oder Belgien, wo solche Einrichtungen längst flächendeckend angeboten werden, gibt es in Österreich bislang nur sehr vereinzelte Angebote.

Schmerzakademie – Weiterbildung

Durch die Etablierung einer Diplomfortbildung für spezielle Schmerzmedizin konnte das medizinische Fachwissen der behandelnden Ärzt*innen deutlich verbessert werden. Schon über 1.000 Ärzt*innen absolvierten diese Zusatzausbildung in Österreich. Angesichts des enormen Wissenszuwachses in der Schmerzmedizin ist es auch von zunehmender Bedeutung, Handlungsempfehlungen zu erarbeiten und Leitlinien zu verfassen. Ein Meilenstein in jüngster Vergangenheit war die Verabschiedung eines Qualitätsstandards für die Behandlung des unspezifischen Rückenschmerzes.²

Bewegung als Wundermittel gegen chronischen Schmerz

Mehr als die Hälfte der EU-Bürger*innen gilt als bewegungsaktiv, mehr als langsames Gehen im Alltag wird oft nicht forciert. Viele Studien belegen jedoch, dass Bewegung nahezu ein Wundermittel gegen chronische Schmerzen ist: Menschen im erwerbsfähigen Alter entwickeln seltener chronische Schmerzen, wenn sie drei- bis fünfmal pro Woche trainieren. Regelmäßige körperliche Aktivität senkt nachweislich das Risiko für Arthrosen von Hüfte oder Knie, ebenso minimiert sie das Risiko für Schmerzen im unteren Rücken. Die WHO empfiehlt allen Erwachsenen von 18 bis 64 Jahren, auch denjenigen mit einer chronischen Erkrankung oder Behinderung, jede Woche mindestens 150 bis 300 Minuten aktiv zu sein. Gemeint sind damit aerobe Aktivitäten von moderater bis hoher Intensität. Voraussetzung dafür ist die individuelle Bereitschaft zu körperlicher Aktivität. Um die Motivation zu erhöhen, sollten entsprechende Sport- und Bewegungsangebote für Menschen jeden Alters verbessert werden.

Neuropathischer Schmerz – Klassifikation, Diagnostik und Therapie

Bei neurologischen Erkrankungen sind chronische Schmerzen oft neuropathisch bedingt. Die International Association for the Study of Pain (IASP) definierte neuropathischen Schmerz im 1994 erstmals als Schmerz, der durch eine primäre Läsion oder Dysfunktion des Nervensystems ausgelöst oder verursacht wird.⁵ Nachdem mehrere Revisionen folgten, ist neuropathischer Schmerz aktuell als Schmerz definiert, der durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems verursacht wird.⁶ 2016 veröffentlichte die Neuropa-

thic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der IASP einen Klassifizierungsvorschlag, der zwischen möglichem, wahrscheinlichem und definitivem neuropathischem Schmerz unterscheidet.⁷ Bei Vorliegen einer relevanten neurologischen Erkrankung oder Läsion und eines dazu plausiblen neuroanatomischen Verteilungsmusters der Schmerzen spricht man von *möglichem* neuropathischem Schmerz. Finden sich in der körperlichen Untersuchung sensible Defizite und evtl. zusätzliche Plussymptome wie brennender Spontanschmerz, Hyperalgesie oder Allodynie, handelt es sich um *wahrscheinlichen* neuropathischen Schmerz. *Definitiver* neuropathischer Schmerz liegt vor, wenn die erklärende Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems mit einem diagnostischen Test bestätigt wird (z. B. Neurografie, somatosensibel evozierte Potenziale, MRT). Für den Fall, dass sich keine Erkrankung oder Läsion des somatosensorischen Systems findet, die den Schmerz verursachen könnte, wurde 2017 der Terminus noziplastischer Schmerz eingeführt.⁶ Da Nichtopioidanalgetika (NSAR, COX2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol) für die Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht geeignet sind, ist die korrekte Diagnosestellung vor Therapiebeginn wichtig. Hierfür können auch standardisierte Fragebögen wie painDETECT⁸ oder LANSS⁹ als Screeninginstrumente hilfreich sein. Ein medikamentöser Therapieversuch ist nämlich schon bei wahrscheinlichem neuropathischem Schmerz gerechtfertigt.⁷

Die aktuellen Therapielinien empfehlen die Antikonvulsiva Gabapentin oder Pregabalin sowie trizyklische Antidepressiva oder den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetin als Medikamente der ersten Wahl.¹⁰ Die topischen Therapeutika Lidocain- oder Capsaicin-8%-Pflaster werden als zweite Wahl empfohlen, wenn es sich um periphere neuropathische Schmerzen handelt.¹⁰ Hier darf nicht unerwähnt bleiben, dass sich die Bedeutung der Schmerzmedizin auch in der Verleihung des diesjährigen Nobelpreises für Medizin an David Julius für die Entdeckung des Capsaicin-Rezeptors TRPV1 widerspiegelt. Opiode schließlich sind Medikamente der dritten Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Für ihre Langzeitanwendung bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen wurden erstmals 2009 Leitlinien veröffentlicht, eine zweite aktualisierte Fassung erschien im letzten Jahr.¹¹ Vor allem bei einschließenden neuralgiformen Schmerzen können auch die Natriumkanalblocker Carbamazepin und Oxcarbazepin eingesetzt werden, ihr Einsatz wird allerdings durch ihr ungünstiges Nebenwirkungsprofil limitiert. Hier eröffnen möglicherweise die gegenwärtige Entwicklung und klinische Prüfung von selektiven Natriumkanalblockern neue Perspektiven. Cannabinoide werden in den letzten Jahren vermehrt in der Schmerztherapie eingesetzt, und es stehen mittlerweile verschiedene Präparate zur Verfügung, sie werden aber nicht generell, sondern nur im Einzelfall bei Versagen anderer Therapieoptionen empfohlen.¹¹ Für interventionelle bzw. invasive Therapieverfahren ist die Evidenzlage insgesamt ebenfalls gering, allerdings können ausgewählte Patient*innen durchaus von Verfahren wie der Implantation intrathekaler Medikamentenpumpen, der rückenmarksnahen elektrischen Stimulation oder auch einer tiefen Hirnstimulation profitieren. ►

Biopsychosoziales Modell und multimodale Schmerztherapie

Das biopsychosoziale Modell, demzufolge eine Beeinträchtigung der Körper-Seele-Einheit Auswirkungen auf den gesamten Lebenskontext des betroffenen Menschen hat, wurde bereits in den 1970er-Jahren von Engels entworfen.¹² Zur Weiterentwicklung trug auch der österreichisch-amerikanische Neurowissenschaftler und Nobelpreisträger Eric Kandel bei. Mittlerweile setzte es sich als Erklärungsmodell für die Entstehung chronischer Schmerzen durch und bildet damit auch die Grundlage einer multimodalen Schmerztherapie. Die Wichtigkeit einer interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie einschließlich einer Schmerzpsychotherapie bei schwer behandelbaren chronischen neuropathischen Schmerzen wird auch in den aktuellen Therapieleitlinien betont.¹⁰ In Österreich allerdings ist eine solche bislang nur in wenigen Einrichtungen etabliert und kann nicht allen betroffenen Patient*innen angeboten werden.

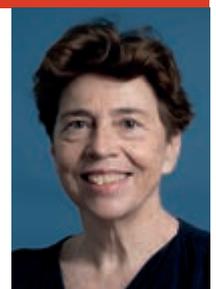
Fazit

Trotz zahlreicher beachtlicher Verbesserungen in der Schmerzmedizin ist es notwendig, die Umsetzung des 3-stufigen Versorgungsmodells auf die politische Agenda zu setzen, damit auch in Österreich allen

chronischen Schmerzpatient*innen eine hochqualitative multimodale Schmerztherapie angeboten werden kann. ■

- 1 Stadt Wien (Hrsg.). Schmerzbericht Wien 2018. Wien, September 2018.
- 2 Update der evidenz- und konsensbasierten österreichischen Leitlinie für das Management akuter, subakuter, chronischer und rezidivierender unspezifischer Kreuzschmerzen 2018 – Kurzbezeichnung Leitlinie Kreuzschmerz 2018, Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Langfassung, 1. Auflage, Version 1, 2018.
- 3 Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014. Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. 2014.
- 4 Statistik Austria, Österreichische Gesundheitsbefragung 2019: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html.
- 5 Merskey H, Bogduk N (Hrsg.). Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle, 1994.
- 6 International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Pain terms. Neuropathic pain. Updated 2017 Dec 14. Online: www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain (abgerufen am 10. 11. 2021).
- 7 Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016; 157(8): 1599–1606.
- 8 Freynhagen R, Baron R, Gockel U et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006 Oct; 22(10): 1911–20. DOI: 10.1185/030079906X132488.
- 9 Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001 May; 92(1–2): 147–57. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00482-6.
- 10 Schlereth T et al. Diagnose und nichtinterventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030114_LL_Neuropathische_Schmerzen_2019.pdf (abgerufen am 10. 11. 2021).
- 11 Häuser W. Der Schmerz. 2020; 34: 204–244. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html> (abgerufen am 10. 11. 2021).
- 12 Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977; 196(4286): 129–36. DOI: 10.1126/science.847460.

Prim. Univ.-Prof. DDr. Susanne Asenbaum-Nan, MBA, MSc
Leiterin der Abteilungen für Neurologie, LK Amstetten und LK Mauer,
Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation



Meilensteine der Neurorehabilitation in Österreich

1. Entwicklung in Österreich

Sieht man sich die Entwicklungen in den letzten 20 Jahren an, waren für die Neurorehabilitation (NR) in Österreich seit der Jahrtausendwende einerseits die Tätigkeit der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation (ÖGNR) und andererseits die sukzessive Etablierung der Stroke Units an den Akutkrankenanstalten prägend.

Die Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation (ÖGNR)

Die ÖGNR kann sich zu Recht als eine der ältesten Gesellschaften für Neurorehabilitation weltweit bezeichnen, wenn nicht sogar als älteste. Auf Anregung von Univ.-Prof. Dr. Heinrich Binder wurde 1985 von den Univ.-Prof. Dr. Erich Scherzer, Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Franz Gerstenbrand, Univ.-Prof. Dr. h. c. Gerhard Barolin und Univ.-Prof.

Dr. h. c. Helmut Lechner die ÖGNER 1985 aus der Taufe gehoben. War anfangs die Abgrenzung der neurologischen Rehabilitation von der physikalischen Medizin von großer Bedeutung, so änderten sich um die Jahrtausendwende die Schwerpunkte. Unter den Präsidenten Univ.-Prof. Dr. Gernot Schnaberth und Univ.-Prof. Dr. Binder sowie dem Sekretär Prim. Dr. Manfred Freimüller gelang es, das Phasenmodell betreffend die **Phaseneinteilung neurologischer Krankheitsprozesse** (Phase A–E) bei Ministerium und Sozialversicherungen einzuführen, inklusive Personalschlüssel.

Gefördert durch Univ.-Prof. Dr. Leopold Saltuari und Binder bzw. Dr. Klemens Fheodoroff konnte gemeinsam mit der ÖGN das für die Aus- und Fortbildung wichtige **Curriculum für Neurorehabilitation** erstellt und ab 2007 durchgeführt werden. Eine überarbeitete Version sollte demnächst gestartet werden.

Seit 2015 ist die Neurorehabilitation nun offizieller Teil der **Facharzt-ausbildung** als Sonderfach-Schwerpunktausbildung.

Auf internationaler Ebene war die ÖGNER **lokaler Organisator** des 6. Weltkongresses der WFNR 2010 sowie 2015 des 3. europäischen Kongresses der EFNR. Beides betonte und stärkte die Bedeutung der österreichischen Neurorehabilitation. Auch war Österreich bei der Entwicklung eines europäischen Curriculums für NR¹ und verschiedenen Guidelines beteiligt.²

Neurorehabilitation in Akutkrankenhäusern

Fand die NR zunächst vorrangig in Sonderkrankenanstalten bzw. Rehabilitationszentren statt, so nahm die NR durch die sukzessive Etablierung der Stroke Units an den neurologischen Akutabteilungen einen wichtigen Aufschwung, da damit zeitgleich die vermehrte Errichtung von angeschlossenen Rehabilitationsbetten der Phase B und C verknüpft war. Naturgemäß bedeutete dies eine Aufwertung der NR in der Akutphase schwerer neurologischer Krankheitsbilder

2. Wissenschaftliche Entwicklungen der NR

Das Konzept der neuronalen Plastizität – als Basis der NR – beruht auf der Kapazität des ZNS zur Modifizierung seiner Funktionen und Morphologie durch Übung und Erfahrung, auch nach einer Schädigung. In den letzten Jahren ist darüber hinaus die Bedeutung neuronaler Netzwerke vermehrt in den Vordergrund getreten. Eine Reihe von unterschiedlichen Forschungsansätzen versucht, diese grund-

legenden Vorstellungen in therapeutisches Vorgehen einfließen zu lassen.

Dies trifft zum Beispiel auf die Verwendung von Stimulationen des ZNS (oder auch des PNS) zu wie z. B. bei der nichtinvasiven Hirnstimulation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation.^{3, 4} Vermehrt werden in den letzten beiden Jahrzehnten robotergestützte Therapien kommerziell angeboten. Auch der Einsatz digitaler Medien wie Training mit „Virtual Reality“⁵ wurde als Therapieansatz gehandelt, ebenso wie das „Motor Imagery“. Unter dem Aspekt finanzieller Ressourcen ist die Telerehabilitation mit Verwendung dieser Methoden ein zukunftsträchtiges Projekt.

Hohes technologisches Know-how liegt in den sogenannten Brain-Computer Interfaces, die eine Steuerung von (motorischen) Funktionen z. B. über EEG-Signale ermöglichen sollen.⁶

Spannende Entwicklungen gab es im Bereich des Neuroimaging. Es konnten unterschiedliche Techniken zur Darstellung der neuronalen Netzwerke entwickelt werden. Zukünftig könnten diese Funktionsanalysen als Grundlagen für einen individualisierten Therapieansatz dienen.^{7–9}

Ausblick

Die zu erwartende demografische Entwicklung und die damit verknüpfte Zunahme neurologischer Erkrankungen bedeuten einen vermehrten Einsatz der NR und benötigen eine zukunftsorientierte Entwicklung therapeutischer Konzepte auf wissenschaftlicher Basis. ■

¹ Sandrini K et al. European core curriculum in neurorehabilitation. *Funct Neurol.* 2017; 32: 63–68.

² Beghi E et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 283145.

³ Koch P, Hummel F. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30:388–97.

⁴ Nardone R et al. Transcranial magnetic stimulation and gait disturbances in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurophysiol Clin* 2020; 50: 213–25.

⁵ Mayr A et al. Early robot-assisted gait retraining in non-ambulatory patients with stroke: a single blind randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018; 54: 819–26.

⁶ Pfurtscheller G et al. The hybrid BCI. *Front Neurosci* 2010; 4: 30.

⁷ Enginger C et al. Longitudinal fMRI studies: Exploring brain plasticity and repair in MS. *Mult Scler.* 2016; 22: 269–78.

⁸ Fischmeister F et al. A New Rehabilitative Mechanism in Primary Motor Cortex After Peripheral Trauma. *Front Neurol.* 2020; 11: 125.

⁹ Koch P et al. The structural connectome and motor recovery after stroke: predicting natural recovery. *Brain.* 2021; 144: 2107–29.

(Kursiv: mit österreichischer Beteiligung)

IMPRESSUM

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Präsident der ÖGN. **Chefredaktion:** Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari, Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP. **Medieninhaber und Verlag:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, A-1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11-0, E-Mail: office@medmedia.at. **Redaktion:** Mag. Nicole Gerfert-Schiefer. **Aboverwaltung:** Alexandra Kogler, Mail: abo@medmedia.at. **Lektorat:** www.onlinelektorat.at • Sprachdienstleistungen. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Projektbetreuung:** Natascha Fial. **Produktion:** Claudia Lumpi. **Coverbild:** Rasmus Richter. **Print:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von Euro 9,50 plus MwSt. zu beziehen. **Druckauflage:** 8.800 Stück im 1. Halbjahr 2021 laut Österreichischer Auflagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von neurologisch:** Kontinuierliche medizinische Fortbildung für Neurologen, Psychiater und Allgemeinmediziner. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit und Wirksamkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß 25 MedienG finden Sie unter www.medmedia.at/home/impresum.





Dr. Claudia Thaler-Wolf
 Fachärztin für Neurologie

20 Jahre ÖGN und niedergelassene Neurologie

In den letzten 20 Jahren hat sich die Kerntätigkeit in der niedergelassenen Facharztpraxis nicht geändert. Sehr wohl geändert haben sich der Qualitätsanspruch, die Akzeptanz durch andere Fachgruppen, die Zuweisungsfrequenz sowie der Anspruch an die rhetorischen Fähigkeiten und die technischen Untersuchungsmöglichkeiten. Der*die niedergelassene Neurolog*in ist bei Auftreten neurologischer Symptome für Patient*innen und zuweisende Hausärzt*innen der*die erste Ansprechpartner*in. Die sorgfältige Anamnese und die klinisch neurologische Untersuchung mit Festlegung einer Verdachtsdiagnose und Bestätigung bzw. Ausschluss derselben durch gezielt eingeleitete Untersuchungen stellt die Kernkompetenz in der Praxis dar, weiters die Betreuung chronisch neurologisch Erkrankter. Die Digitalisierung sämtlicher Untersuchungen (EEG, NLG, EMG, VEP, SSEP, Videookulografie, Neurosonografie) trug einen wesentlichen Beitrag zur Optimierung der Praxisabläufe bei. Diktiersysteme, Standard Operating Guidelines erleichtern die Zusammenarbeit innerhalb der Praxis.

Netzwerke sehr wichtig

Eine besondere Herausforderung stellt die Zusammenstellung und die Führung der Mitarbeiter*innen dar. Netzwerke innerhalb der Gruppe

Abb. 1: EEG – die klassische Domäne der Neurologie

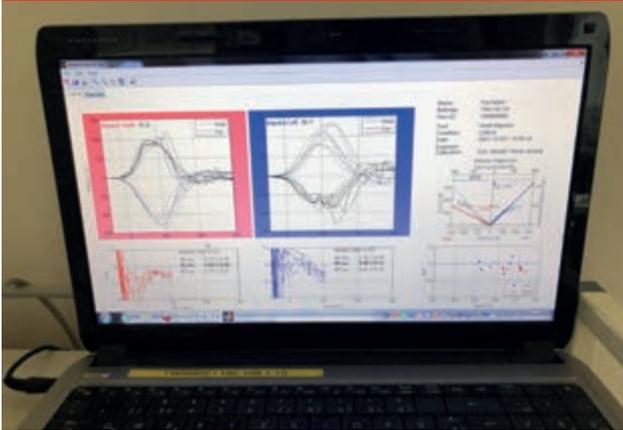


Abb. 2: Videookulografie – Schwindelabklärung



der niedergelassenen Neurolog*innen erleichtern die Zusammenarbeit, sichern die Qualität und ermöglichen auch Kooperationen mit lokalen intramuralen Abteilungen. Teilnahme und Mitwirkung an nationalen, standardisierten Fortbildungen vor allem auf dem Gebiet der MS-Behandlung sind bestens etabliert. Das Fortbildungsprogramm der ÖGN, vor allem in Hybridform, erfreut sich großer Akzeptanz.

Abb. 3: Ergebnis unauffällige Videookulografie



Erfolge aus dem niedergelassenen Bereich

Dr. Michael Ackerl aus Eisenstadt war von 2008 bis 2010 der 5. ÖGN-Präsident. Sein großes Engagement für die ÖGN zeigte sich auch in einer langjährigen Mitarbeit im Redaktionsteam von **neurologisch**.

Dr. Christian Bsteh konnte in seiner Funktion als aktueller Bundesfachgruppenobmann im Jahr 2020 mit der Österreichischen Ärztekammer einen neuen, extramuralen Leistungskatalog akkordieren, der das moderne Leistungsspektrum in der niedergelassenen Praxis widerspiegelt und die Basis für Verhandlungen mit der ÖGK darstellen wird. ■



**Assoc. Prof.
Priv.-Doz. Dr.
Stefan Seidel**
Schlaflabor,
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Wien



**Univ.-Prof. Dr.
Birgit Högl**
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Innsbruck



Dr. Ambra Stefani
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Innsbruck

Schlafmedizin in den letzten 20 Jahren

Vom Schattendasein zur Hauptrolle in der Neurologie

Die neurologische Schlafmedizin hat sich in den letzten 20 Jahren enorm entwickelt. Hervorzuheben gilt es hier die Erforschung der Pathophysiologie vieler Schlafstörungen und der Zusammenhänge zwischen Schlaf und neurodegenerativen Erkrankungen. Die Beiträge der österreichischen Somnolog*innen zum Fortschritt auf dem Gebiet der neurologischen Schlafmedizin sind besonders relevant für Parasomnien, schlafbezogene Bewegungsstörungen, zentrale Hypersomnien, Insomnie sowie die Beschreibung von Schlafstörungen im Rahmen verschiedener neurologischer Erkrankungen. Gerade in den letzten Jahren wird zudem künstliche Intelligenz vermehrt in der schlafmedizinischen Forschung eingesetzt.

REM-Schlaf-Verhaltensstörung („REM sleep behavior disorder“, RBD)

Die RBD wurde in den letzten 20 Jahren zunehmend charakterisiert. Der Stellenwert einer Video-Polysomnografie zur Diagnosestellung ist in den aktuellen Kriterien der American Academy of Sleep Medicine¹ verankert, da die erhöhte Muskelaktivität im REM-Schlaf (REM-Schlaf ohne Atonie, „REM sleep without atonia“, RWA) nachgewiesen werden soll. Zudem soll laut neuen Kriterien der International RBD Study Group (IRBDSG) eine RBD-Episode im Video nachgewiesen werden.² Die SINBAR-Gruppe (Sleep Innsbruck Barcelona) hat zur besseren Quantifizierung des RWA beigetragen, insbesondere ►

durch die Ergänzung der Elektromyografie der oberen Extremitäten, welche zur verbesserten Genauigkeit bei der Diagnosestellung einer RBD führt.^{3–5} Außerdem gab es mehrere Studien zur Videoanalyse bei Patient*innen mit RBD, welche zur klinischen Charakterisierung dieser REM-Parasomnie beitrugen.^{6, 7} Als Screening-Methoden wurden Fragebögen validiert.^{8–10} Da die Genauigkeit dieser allerdings niedrig ist, wurden alternative Methoden (wie Aktigrafie^{11, 12}, 3D-Videoanalyse^{13, 14}) untersucht.

Der genetische Hintergrund der RBD und dessen Beitrag zur RBD-Pathogenese wird intensiv beforscht.¹⁵ Der Verlauf einer isolierten RBD (iRBD) konnte v. a. durch longitudinale Studien¹⁶, Biomarkerstudien (z. B. Bestimmung von pathologischem Alpha-Synuklein in Gewebe wie Riechschleimhaut¹⁷, Liquor oder Haut; Riechstörung; Bildgebung, z. B. Substantia-nigra-Echogenität, Veränderungen im Schädel-MRT und DAT-SPECT)¹⁵ und die Charakterisierung von Patient*innen mit langjähriger RBD¹⁸ weiter geklärt werden. Auf Basis dieser Forschungsergebnisse konnte die früher als „idiopathisch“¹⁹ bezeichnete REM-Parasomnie als isolierte RBD und damit als Prodromalphase einer Alpha-Synukleinopathie identifiziert werden.

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Auf dem Gebiet der schlafbezogenen Bewegungsstörungen, insbesondere beim Restless-Legs-Syndrom (RLS), gab es in den letzten 20 Jahren viele klinisch relevante Fortschritte. Es wurden Skalen zur Einschätzung des Schweregrades entwickelt²⁰, neue Medikamente getestet und eingesetzt^{21–26} (v. a. Dopaminagonisten, Gabapentinoide und Opiate) und die Entwicklung einer Augmentation unter Therapie mit Levodopa und Dopaminagonisten^{27–29} beschrieben und im Verlauf besser geklärt. Somit änderten sich die internationalen Therapieempfehlungen, da die Prävention einer Augmentation integraler Bestandteil der Erstlinientherapie des RLS ist.³⁰ Außerdem

wurden die entscheidenden Mechanismen in der RLS-Pathogenese durch genetische, klinische und bildgebende Studien^{31–34} herausgearbeitet. Insbesondere wurden neue genetische Risikofaktoren beschrieben^{35, 36}, und die zentrale Rolle des Eisenmetabolismus in der RLS-Pathogenese konnte bestätigt werden.^{37, 38} Rezent wurde mithilfe von 3D-Videometrie die kontaktlose Erfassung von periodischen Beinbewegungen im Schlaf untersucht.³⁹

Narkolepsie

Einen Meilenstein auf dem Gebiet der zentralen Hypersomnie stellt sicherlich der Nachweis dar, dass Narkolepsie eine Autoimmunerkrankung ist. Nachdem bereits mehrere Studien Hinweise liefern konnten^{40–43}, wurde eine T-Zell-medierte Autoimmunität gegen Hypocretin erstmals nachgewiesen.⁴⁴ Mithilfe der künstlichen Intelligenz wurden neue Konzepte in der Diagnose und Klassifizierung der zentralen Hypersomnien, insbesondere der Narkolepsie, erarbeitet.⁴⁵

Schlafstörungen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen

Schlafstörungen sind in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig.^{46, 47} Insomnische Beschwerden sind mit einer Fehleinschätzung der Gesamtschlafzeit assoziiert.⁴⁸ Die (chronische) Insomnie ist eine häufige Komorbidität bei Patient*innen mit neurologischen Erkrankungen⁴⁹; das Restless-Legs-Syndrom kann die Lebensqualität von Patient*innen mit Multipler Sklerose beeinträchtigen⁵⁰ und ist bei Kindern mit Migräne assoziiert⁵¹; und die Schlafapnoe stellt einen kardiovaskulären Risikofaktor dar⁵², um einige Beispiele zu erwähnen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang eine neue neurologische Erkrankung, die Anti-IgLON5-Krankheit, welche 2014 erstmalig anhand von Schlafstörungen mit einer prominenten Schlafstadien-Dissoziation anerkannt wurde.⁵³ ■

1 American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition. (AASM, ed.). Darien, IL; 2015.

2 Cesari M, Heidebreder A, St Louis EK et al. Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: Guidelines from the International RBD Study Group. Sleep. October 2021. DOI: 10.1093/sleep/zsab257.

3 Frauscher B, Iranzo A, Gaig C et al. Normative EMG Values during REM Sleep for the Diagnosis of REM Sleep Behavior Disorder. Sleep. 2012; 35(6): 835–847. DOI: 10.5665/sleep.1886.

4 Iranzo A, Frauscher B, Santos H et al. Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. Sleep Med. 2011; 12(3): 284–288. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.04.021.

5 Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M et al. Diagnostic Value of Isolated Mentalis Versus Mentalis Plus Upper Limb Electromyography in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Patients Eventually Developing a Neurodegenerative Syndrome. Sleep. 2017; 40(4): zsx025. DOI: 10.1093/sleep/zsx025.

6 Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E et al. Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. Mov Disord. 2007; 22(10): 1464–1470. DOI: 10.1002/mds.21561.

7 Stefani A, Santamaria J, Iranzo A, Hackner H, Schenck CH, Högl B. Nelotanserin as symptomatic treatment for rapid eye movement sleep behavior disorder: a double-blind randomized study using video analysis in patients with dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease dementia. Sleep Med. 2021; 81: 180–187. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.02.038.

Mit Narkolepsie kann es herausfordernd sein, wachzubleiben.

Sunosi einmal täglich: 9 Stunden verbesserte Wachheit¹

75 mg und 150 mg Dosierungen vs. Placebo



Sophie leidet an exzessiver Tagesschläfrigkeit. Sie macht sich Sorgen, dass dies Folgen für ihre Karriere haben kann.



EINFACH WACHER!

¹ Thorpy MJ, et al. Ann Neurol. 2019;85(3):359-370.

Sunosi 75 mg und 150 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Solriamfetol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern aus Hyprolose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Filmüberzug aus Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwendungsgebiete:** Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. **Gegenanzeigen:** Schwere

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte. Myokardinfarkt innerhalb des vergangenen Jahres, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwerwiegende Arrhythmien oder andere schwerwiegende Herzprobleme. Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer MAO-Hemmer-Behandlung. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Kopfschmerz. **Häufig:** Übelkeit, verminderter Appetit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Zähneknirschen, Schwindelgefühl, Palpitationen, Husten, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Obstipation, Erbrechen, Hyperhidrosis, Gefühl der Fähigkeit, Brustkorbbeschwerden, Blutdruck erhöht. **Gelegentlich:** Agitiertheit, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Dyspnoe, Brustkorbschmerz,

Durst, Herzfrequenz erhöht, Gewicht erniedrigt. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verkaufsabgrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika, zentral wirkende Sympathomimetika, ATC-Code: N06BA14. **Weitere Angaben:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung): Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, Irland. Stand der Information: Oktober 2021.

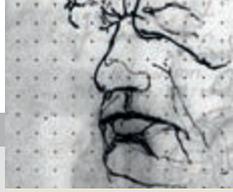


SCHWERPUNKT

NEUROLOGIE IN
ÖSTERREICHKONGRESS-
HIGHLIGHTS

FÜR DIE PRAXIS

- 8 Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – A new diagnostic instrument. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2386–2393. DOI: 10.1002/mds.21740.
- 9 Postuma RB, Arnulf I, Högl B et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Mov Disord.* 2012; 27(7): 913–916. DOI: 10.1002/mds.25037.
- 10 Frauscher B, Ehrmann L, Zamarian L et al. Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. *Mov Disord.* 2012. DOI: 10.1002/mds.25223.
- 11 Stefani A, Heidebreder A, Brandauer E et al. Screening for idiopathic REM sleep behavior disorder: usefulness of actigraphy. *Sleep.* 2018; 41(6): zsy053.
- 12 Filardi M, Stefani A, Holzkecht E, Piza F, Plazzi G, Högl B. Objective rest-activity cycle analysis by actigraphy identifies isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Eur J Neurol.* 2020. DOI: 10.1111/ene.14386.
- 13 Waser M, Stefani A, Holzkecht E et al. Automated 3D video analysis of lower limb movements during REM sleep: a new diagnostic tool for isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2020; 43(11): zsa1100. DOI: 10.1093/sleep/zsaa100.
- 14 Cesari M, Kohn B, Holzkecht E et al. Automatic 3D Video Analysis of Upper and Lower Body Movements to Identify Isolated REM Sleep Behavior Disorder: A Pilot Study. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. 2021:Submitted.
- 15 Miglis MG, Adler CH, Antelmi E et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol.* 2021; 20(8): 671–684. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00176-9.
- 16 Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14(8): 744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.
- 17 Stefani A, Iranzo A, Holzkecht E et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behavior disorder. *Brain.* 2021; 144(4): 1118–1126. DOI: 10.1093/brain/awab005.
- 18 Iranzo A, Stefani A, Serradell M et al. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2017; 89(3): 242–248. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004121.
- 19 Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration – An update. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(1): 40–55. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.157.
- 20 Högl B, Gschliesser V. RLS assessment and sleep questionnaires in practice – Lessons learned from Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2007. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.04.008.
- 21 Dohin E, Högl B, Ferini-Strambi L et al. Safety and efficacy of rotigotine transdermal patch in patients with restless legs syndrome: a post-hoc analysis of patients taking 1 – 3 mg/24 h for up to 5 years. *Expert Opin Pharmacother.* 2013. DOI: 10.1517/14656566.2013.758251.
- 22 Oertel WH, Beneš H, Garcia-Borreguero D et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: A randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2010; 11(9): 848–856. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.02.014.
- 23 Oertel WH, Beneš H, Garcia-Borreguero D et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med.* 2008. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.04.010.
- 24 Trenkwalder C, Beneš H, Grote L et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord.* 2007; 22(5): 696–703. DOI: 10.1002/mds.21401.
- 25 Trenkwalder C, Beneš H, Grote L et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70239-4.
- 26 Happe S, Klösch G, Saletu B et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology.* 2001; 57(9): 1717–1719. DOI: 10.1212/wnl.57.9.1717.
- 27 Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: Results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010; 257(2): 230–237. DOI: 10.1007/s00415-009-5299-8.
- 28 Högl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12(4): 351–360. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.007.
- 29 Garcia-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L et al. Systematic Evaluation of Augmentation during Treatment with Ropinirole in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease): Results from a Prospective, Multicenter Study over 66 Weeks. *Mov Disord.* 2012; 27(2): 277–283. DOI: 10.1002/mds.24889.
- 30 Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.01.017.
- 31 Tuovinen N, Stefani A, Mitterling T et al. Functional connectivity and topology in patients with restless legs syndrome: a case-control resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021; 28(2): 448–458. DOI: 10.1111/ene.14577.
- 32 Stefani A, Mitterling T, Heidebreder A et al. Multimodal Magnetic Resonance Imaging reveals alterations of sensorimotor circuits in restless legs syndrome. *Sleep.* 2019; 42(12). DOI: 10.1093/sleep/zsz171.
- 33 Tribl GG, Asenbaum S, Klösch G et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology.* 2002; 59(4): 649–650. DOI: 10.1212/wnl.59.4.649.
- 34 Happe S, Zeitlhofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2003; 250(3): 362–365. DOI: 10.1007/s00415-003-0987-2.
- 35 Schormair B, Zhao C, Bell S et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16(11): 898–907. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30327-7.
- 36 Tilch E, Schormair B, Zhao C et al. Identification of Restless Legs Syndrome Genes by Mutational Load Analysis. *Ann Neurol.* 2020; 87(2): 184–193. DOI: 10.1002/ana.25658.
- 37 Ferré S, Garcia-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. *Neurosci A Rev J bringing Neurobiol Neurol psychiatry.* 2019; 25(2): 113–125. DOI: 10.1177/1073858418791763.
- 38 Haschka D, Volani C, Stefani A et al. Association of mitochondrial iron deficiency and dysfunction with idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34(1): 114–123. DOI: 10.1002/mds.27482.
- 39 Seidel S, Garn H, Gall M et al. Contactless detection of periodic leg movements during sleep: A 3D video pilot study. *J Sleep Res.* 2020; 29(5): e12986. DOI: 10.1111/jsr.12986. Epub 2020 Feb 4.
- 40 Hallmayer J, Faraco J, Lin L et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet.* 2009; 41(6): 708–711. DOI: 10.1038/ng.372.
- 41 Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y et al. DQB1 Locus Alone Explains Most of the Risk and Protection in Narcolepsy with Cataplexy in Europe. *Sleep.* 2014; 37(1): 19–25. DOI: 10.5665/sleep.3300.
- 42 Ollila HM, Ravel JM, Han F et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet.* 2015; 96(1): 136–146. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.010.
- 43 Ramberger M, Högl B, Stefani A, Mitterling T, Reindl M, Lutterotti A. CD4+T-cell reactivity to orexin/hypocretin in patients with narcolepsy type 1. *Sleep.* 2017; 40(3): zsw070. DOI: 10.1093/sleep/zsw070.
- 44 Latorre D, Kallweit U, Armentani E et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature.* 2018; 562(7725): 63–68. DOI: 10.1038/s41586-018-0540-1.
- 45 Stephansen JB, Olesen AN, Olsen M et al. Neural network analysis of sleep stages enables efficient diagnosis of narcolepsy. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1–15. DOI: 10.1038/s41467-018-07229-3.
- 46 Zeitlhofer J, Seidel S, Klösch G et al. Sleep habits and sleep complaints in Austria: current self-reported data on sleep behaviour, sleep disturbances and their treatment. *Acta Neurol Scand.* 2010; 122(6): 398–403. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01325.x.
- 47 Seidel S, Klösch G, Kosheleva A et al. Help-seeking behavior of young and middle-aged Austrians with chronic insomnia: Results from the 2017 national sleep survey. *Sleep Epidemiology.* 2021. doi.org/10.1016/j.sleep.2021.100002.
- 48 Trimmel K, Eder HG, Böck M et al. The (mis)perception of sleep: factors influencing the discrepancy between self-reported and objective sleep parameters. *J Clin Sleep Med.* 2021; 17(5): 917–924. DOI: 10.5664/jcs.m.9086.
- 49 Mayer G, Happe S, Evers S et al. Insomnia in neurological diseases. *Neurol Res Pract.* 2021; 3(1): 15. DOI: 10.1186/s42466-021-00106-3.
- 50 Monschein T, Schestak C, Schillerwein-Kral C et al. Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: Risk factors and effect on sleep quality – a case-control study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 51: 102916. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102916.
- 51 Seidel S, Böck A, Schlegel W et al. Increased RLS prevalence in children and adolescents with migraine: a case-control study. *Cephalalgia.* 2012; 32(9): 693–699. DOI: 10.1177/0333102412446207.
- 52 Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol.* 2006; 253(6): 746–752. DOI: 10.1007/s00415-006-0110-6.
- 53 Sabater L, Gaig C, Gelpi E et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(6): 575–586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.



GESELLSCHAFTS-
NACHRICHTEN

SCHWERPUNKT

NEUROLOGIE IN
ÖSTERREICH

KONGRESS-
HIGHLIGHTS

FÜR DIE PRAXIS

Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder, Wien



Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
Medizinische Universität
Innsbruck, Universitätsklinik für
Neurologie



Liebe Leser*innen!

Schlaganfälle sind häufig und immer noch einer der Hauptgründe für Behinderung und Invalidität im Erwachsenenalter. Die Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall beträgt aktuell 25 %, es erleidet also jede*r Vierte im Laufe seines*ihres Lebens einen Schlaganfall. Die gute Nachricht ist, dass durch die verbesserte Primärprävention viele Schlaganfälle verhindert oder zumindest ins höhere Lebensalter verschoben werden können. Die Versorgungsqualität über alle Handlungsfelder des Schlaganfalls nimmt zunehmend an Bedeutung zu, dies spiegelt sich in massiven Fortschritten der einzelnen Bereiche wider – wie die bereits erwähnte Prävention, Bewusstseinsbildung und prähospitalen Versorgung, Akutbehandlung sowie postakute Nachsorge, ambulante/stationäre Rehabilitation und Sekundärprävention.

Als **Meilenstein** ist die **endovaskuläre Schlaganfalltherapie** zu nennen, die seit Oktober 2014 evidenzbasiert ist und zwischenzeitlich durch mehr als ein Dutzend randomisiert kontrollierte Studien in ihrer Wirksamkeit belegt ist. Weiters wurde in den letzten Jahren erstmals die wissenschaftliche Grundlage für eine **strukturierte Schlaganfall-Nachsorge** geschaffen. Die **Österreichische STROKE-CARD-Studie** ist die erste große randomisiert kontrollierte Studie, die erfolgreich ein Nachsorgekonzept getestet hat. Dies war die Grundlage für die Schaffung einer spezifischen ambulanten medizinischen Einzelleistung (MEL) – „Strukturierte Nachsorge nach Schlaganfall und TIA“.

In dieser Ausgabe von **neurologisch** werden aktuelle Aspekte des Schlaganfalls – von

Versorgungsstrukturen über klinisch relevante Themen bis hin zur Schlaganfallselbsthilfe – beleuchtet.

Den Beginn macht **Wilfried Lang** mit einem Bericht über den Status quo der Österreichischen Schlaganfallversorgung, welcher gemeinsam mit dem Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) sowie der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) Ende letzten Jahres veröffentlicht wurde.

Bis zu 13 % aller Schlaganfälle sind sogenannte juvenile Schlaganfälle, treten also bei Personen unter 55 Jahren auf. Dies hat vielfältige Ursachen. **Michael Knoflach** fasst in seinem Artikel Ursachen sowie diagnostische und therapeutische Aspekte in diesem Schlaganfallkollektiv zusammen.

Im Bereich der Akuttherapie gibt es laufend neue Entwicklungen. Die aktuellen Highlights zum Thema endovaskuläre Therapie werden von **Wolfgang Serles** in seinem Artikel beleuchtet. Auch die Akuttherapie betreffend folgt ein Bericht von **Marek Sykora** über eine kürzlich publizierte Arbeit über Thrombolysen bei sehr leichten Schlaganfällen.

Die zerebrale Amyloidangiopathie stellt immer noch eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Hier gibt **Thomas Gatteringer** einen aktuellen Überblick über Definition, Diagnostik, Klinik und therapeutische Überlegungen.

Nicht selten sind auch schlaganfallassoziierte epileptische Anfälle. Über die Häufigkeit, Diagnostik und Behandlung wird uns **Sebastian Mutzenbach** in seinem Artikel berichten.

Eine TIA ist ein neurologischer Notfall, da

das Rezidivrisiko, vor allem innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignisbeginn, sehr hoch ist. Dieses Jahr wurde die europäische Guideline zum Management der TIA erneuert, diese und andere fasst **Julia Ferrari** in ihrem Artikel zusammen.

Eine besondere Herausforderung stellen auch die sogenannten „Papageien“ und „Chamäleons“ dar, also falsch positive bzw. falsch negative Schlaganfalldiagnosen, weshalb **Patrik Michel** versucht, in seinem Artikel hier Klarheit zu verschaffen.

Nach einem Schlaganfall ist es wichtig, zu verhindern, dass es zu einem neuerlichen Ereignis kommt. Die Rolle der Sekundärprävention ist eine ganz wesentliche, wie z. B. der Einsatz von Statinen nach einem Schlaganfall. Über die wissenschaftliche Evidenz der Lipidtherapie beim Schlaganfall inklusive neuen, vielversprechenden Therapieansätzen berichtet uns **Stefan Kiechl** in seinem Artikel. Auch werden interessante Beiträge betreffend wissenschaftliche Projekte, z. B. von **Markus Kneihsl** und **Stefan Krebs**, in diesem Heft präsentiert.

Zum Schluss wird es noch eine spannende Zusammenfassung über die psychosoziale Situation von Schlaganfallpatient*innen, den Selbsthilfekonzepten und die Schlaganfallselbsthilfe als wichtigen Puzzlestein einer ganzheitlichen, integrativen Schlaganfallversorgung, beschrieben von **Sigrid Schwarz**, geben.

Wir wünschen viel Freude beim Lesen und wünschen allen ein besinnliches Weihnachtsfest!

Julia Ferrari und Stefan Kiechl

Jetzt 19 DFP-Punkte holen!



Nach Lesen des Schwerpunkt-Themas auf www.oegn.at mit Ihrer Mitgliedsnummer einloggen, den DFP-Fragebogen ausfüllen und absenden. Viel Erfolg wünscht Ihr **neurologisch**-Team!

- ▶ Der „**Stroke Action Plan for Europe**“ (SAP-E) definiert **Zielwerte** für Indikatoren der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in allen Handlungsfeldern der Schlaganfallversorgung für das Jahr **2030** und sieht eine Zertifizierung der Stroke Units vor.
- ▶ Die **Prävention** verschob das **Schlaganfallalter** in den letzten Jahren immer weiter ins höhere Lebensalter; der **Schweregrad der Ereignisse** nahm signifikant ab.
- ▶ Die österreichischen Daten zeigen, dass die **Wahrscheinlichkeit**, in Österreich **an einer Stroke Unit behandelt** zu werden, **nicht** für alle Altersgruppen und nicht in jeder Region **gleich** ist.



Status quo der Schlaganfallversorgung in Österreich

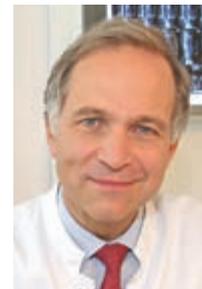
Rahmenbedingungen

Im Dezember 2020 wurde der Bericht „Status quo der österreichischen Schlaganfallversorgung“ veröffentlicht.¹ Dieser Bericht beinhaltet bemerkenswerte Perspektiven. Erstmals wird Versorgungsqualität über alle Handlungsfelder des Schlaganfalls betrachtet: Prävention, Bewusstseinsbildung und prähospitaler Versorgung, Akutbehandlung sowie postakute Nachsorge, ambulante/stationäre Rehabilitation und Sekundärprävention. In allen Bereichen werden Qualitätsindikatoren angegeben. Die Qualitätsindikatoren beschreiben nicht nur Strukturen und Prozesse, sondern beinhalten auch objektive, valide und reliable Messungen der Ergebnisqualität.

Seit dem Jahr 2015 besteht die Möglichkeit, Patient*innenpfade auf Basis einer pseudonymisierten Rekonstruktion von Krankenhausaufnahmen zu beschreiben. Damit besteht beispielsweise die Möglichkeit, die Patient*innen, die in einem Jahr mit der Diagnose „ischämischer Schlaganfall“ aufgenommen wurden, in beide Richtungen zeitlich zu verfolgen: Aufnahmen im Jahr bzw. in den Jahren vor dem qualifizierenden Ereignis sowie auch Gründe für eine weitere, nichtgeplante Akutaufnahme im Folgejahr bzw. in den Folgejahren. Dieses Wissen ist insbesondere für die strukturierte Schlaganfallnachsorge von Bedeutung. Erste Auswertungen zeigen, dass ca. 29 % der Patient*innen, die aufgrund eines ischämischen Schlag-

anfalls versorgt werden, eine oder mehrere weitere ungeplante Aufnahmen im Folgejahr haben. Die Methodik der pseudonymisierten Beschreibung der stationären Behandlungspfade wird in einer ersten wissenschaftlichen Arbeit am Beispiel des „Schlaganfalls“ beschrieben.²

Im Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) sowie in der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) stehen nun mehr Datenbanken zur Verfügung. Es gibt den minimalen Datensatz (Basisdatensatz Schlaganfall) im Sinne der Routinedokumentation, der bei jeder Akutaufnahme in einem Krankenhaus anzugeben ist, sobald eine der Diagnosen TIA (G45) oder Schlaganfall (ischämisch, I63; hämorrhagisch, intrazerebral, I61, bzw. subarachnoidal, I60) gestellt wird. Dieser beinhaltet nicht die ergebnisrelevanten Informationen hinsichtlich Schweregrad des Ereignisses bei Aufnahme und relevante Komorbiditäten. Letztere Daten sind nur bei den Patient*innen vorhanden, die an einer Stroke Unit versorgt werden. Das Österreichische Stroke-Unit-Register (Austrian Stroke Unit Registry, ASUR) beinhaltet detaillierte Angaben zur Charakterisierung des akuten Ereignisses, zu Therapie, Komplikationen und zum Verlauf. Eine weitere Datenquelle ist die seit 2014 bestehende prospektive Dokumentation aller Patient*innen mit TIA und ischämischen Schlaganfall der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck und der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses der



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang
Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien



Dr. Martin Heidinger
Gesundheitssystem, Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz

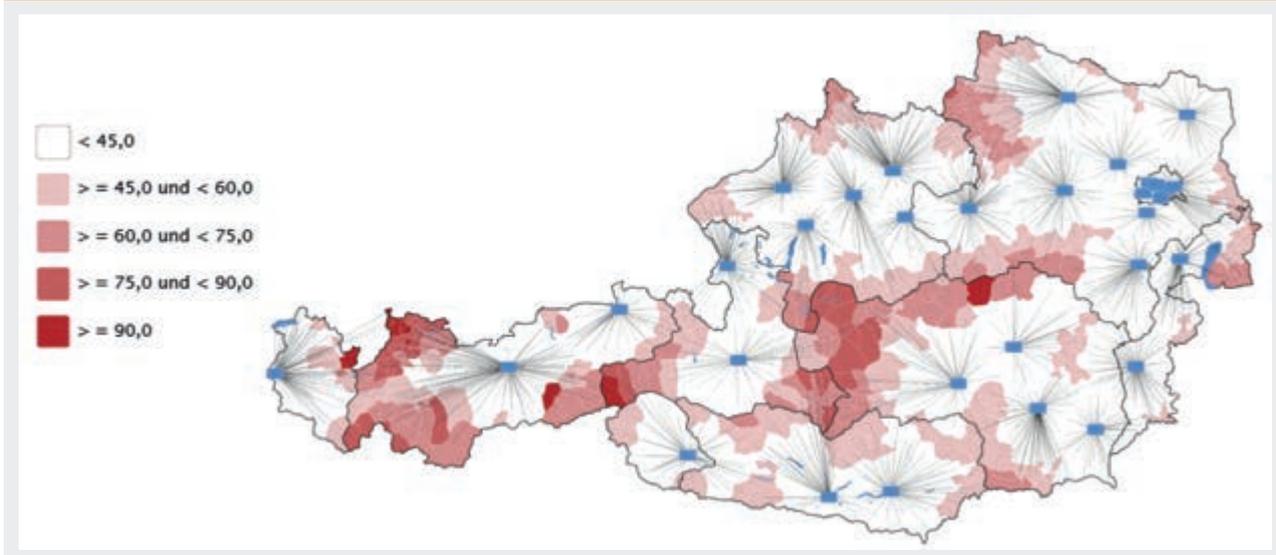


Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin
Präsident der World Stroke Organization 2018–2020

Abb.: Stroke-Unit-Standorte und Erreichbarkeiten im Individual-Straßenverkehr in Minuten (Stand 2020; Quelle: Gesundheit Österreich)



Barmherzigen Brüder Wien (Stroke-Card-Projekt im Rahmen von VASCage).

In den letzten Jahren wurde erstmals die wissenschaftliche Grundlage für eine strukturierte Schlaganfallnachsorge geschaffen.³ Dies war die Grundlage für die Schaffung einer MEL „Strukturierte Nachsorge nach Schlaganfall und TIA“ nach dem Stroke-Card-Konzept. Es handelt sich um eine einmalige, ambulante, multiprofessionell (Medizin, Pflege, Rehabilitationsteam) durchgeführte Nachsorge mit vielfältigen Zielen (Reduktion der Risikofaktoren, Erkennen und Behandeln von Komplikationen, Erfassen von kardiovaskulären Warnzeichen, Beratung und Patient*innen-„Empowerment“). Die Anwendung dieses Protokolls reduzierte relevante vaskuläre Endpunkte (Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod) um mehr als 33 % und verbesserte sowohl Mobilität als auch Lebensqualität nach einem Jahr.^{4, 5} Mit Jänner 2022 wird diese Leistung der Schlaganfallnachsorge an Stroke Units refundiert. Diese Struktur schafft die Möglichkeit, die 3-Monats- und (fakultativ) 1-Jahres-Outcomes aller – an Stroke Units – behandelten Patient*innen mit den Diagnosen TIA/

ischämischer Schlaganfall zu erfassen.

Der „Stroke Action Plan for Europe“ (SAP-E) definiert Zielwerte für Indikatoren der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in allen Handlungsfeldern der Schlaganfallversorgung für das Jahr 2030.⁶ Prinzipiell können mit den vorhandenen Datensets alle Qualitätsindikatoren in Österreich beschrieben werden. Der SAP-E sieht eine formale Zielvereinbarung der europäischen Länder vor und ist aktuell von Österreich noch nicht unterschrieben. Der wissenschaftliche Diskurs über die Zielwerte ist in zweifacher Hinsicht bedeutsam, zum einen, da er die Notwendigkeit der Dokumentation zeigt, zum anderen, da wir alle bestrebt sind, langfristig die Versorgungsqualität an Ergebnisparametern zu messen.

In Anbetracht der aktuellen SARS-COVID-19-Pandemie traten die „Noncommunicable Diseases“ (NCD) etwas in den Hintergrund. Noch vor SARS-COVID-19 gab es von der WHO Impulse, dass alle Nationen einen Katalog von Maßnahmen erstellen, um dem globalen Impact der NCD für Mortalität und Morbidität der Weltbevölkerung gerecht zu werden. Es gibt eine Zeit nach SARS-CO-

VID-19, und Maßnahmen zum Schlaganfall sind auf globaler und nationaler Ebene weiterhin ein wichtiges Thema.⁷

Ergebnisse

Schlaganfallprävention in Österreich zeigt deutliche Erfolge

In Österreich erreicht die Hospitalisierungsrate bei ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen (IS bzw. ICB) einen Wert von nahezu 100 % (98 %, wie Ergebnisse des Tiroler Schlaganfallpfades zeigen⁸). Über den Basisdatensatz Schlaganfall werden ca. 92 % aller Schlaganfälle erfasst.² Epidemiologische Untersuchungen können auf dieser Datenbasis zu den alters- und geschlechtsbezogenen Inzidenzen/100.000 Personen/Jahr für IS und ICB berechnet werden. Angaben zu Inzidenzen der TIA sind sicherlich nur eingeschränkt möglich. Besonders wertvoll sind Verläufe über die Zeit. So kann gezeigt werden, dass die Inzidenz des IS über alle Altersgruppen hinweg sowie in einzelnen Altersgruppen von 2015 bis 2019 signifikant abnahm (global um 11,7 %). Auch die Inzidenz der ICB nahm signifikant ab (23,7 %).² ►



Es ist nicht möglich, diesen beträchtlichen Fortschritt einzelnen Maßnahmen der Prävention zuzuordnen, aber es kann postuliert werden, dass Verbesserungen der Hypertoniebehandlung und ein Wechsel von Vitamin-K-Antagonisten zu den NOAK (nicht-Vitamin-K-abhängige, orale Antikoagulantien) eine Rolle spielen. Dies ist aber nicht der einzige Datenhinweis für eine Verbesserung der vaskulären Prävention in Österreich: Der Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls nahm über die letzten 16 Jahre kontinuierlich, signifikant ab, wie Ergebnisse des Österreichischen Stroke-Unit-Registers zeigen.⁹ Darüber hinaus nahm das Manifestationsalter eines ersten ischämischen Schlaganfalls über die vergangenen Jahre (2005–2018) deutlich zu, und zwar im Mittel um 4,4 Jahre bei Männern und 3,0 Jahre bei Frauen. Dieser Anstieg ist doppelt so hoch wie die Zunahme der Lebenserwartung in Österreich über den Betrachtungszeitraum (2,3 Jahre für Männer und 1,7 Jahre für Frauen). Das bedeutet, dass das Schlaganfallalter durch die Prävention in immer höhere Lebensalter verschoben wird und der Schweregrad der Ereignisse signifikant abnimmt.

Prähospitale Versorgung: Schlaganfall erkennen – Schweregrad einschätzen

Auf Initiative der Qualitätssicherungskommission Bund – Länder des Bundesministeriums entwickelte die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft gemeinsam mit Vertreter*innen der Rettungsorganisationen eine einfache Skala zur prähospitalen Erfassung und Beschreibung eines Schlaganfalls, die in Ergänzung zum etablierten FAST-Test (Face – Arm – Speech – Time) noch zwei weitere Merkmale erfasst: die Parese des Beins sowie den Herdblick und zusätzlich die Ausprägung der Merkmale Sprachstörung, Parese des Arms und des Beins graduiert (Punkte von 0–2). Insgesamt ergibt sich ein Wert von 0 bis 9 (Austrian Prehospital Stroke Scale, APSS). Ab einem Wert von 1 besteht ein Schlaganfall,

ab einem Wert von 4 ein schwerer Schlaganfall, der mit hoher Wahrscheinlichkeit eine mechanische Embolektomie erfordert, wie eine externe Validierung des APSS zeigte.¹⁰ In einem Versorgungsraum wie Wien ist es sinnvoll und für das Ergebnis der Behandlung bedeutsam, dass Patient*innen mit einem schweren Schlaganfall in einem Zeitfenster von ca. 5 Stunden nach Möglichkeit primär in ein Zentrum mit der Möglichkeit einer mechanischen Embolektomie gebracht werden. In Versorgungsregionen, in denen Stroke Units geografisch weit verteilt sind und die Fahrt in ein Zentrum mit Embolektomiemöglichkeit eine deutlich längere Zeit erfordert als die Fahrt in eine nahegelegene Stroke Unit (ohne mechanische Embolektomie), mag diese Differenzierung aktuell noch nicht so bedeutsam sein, aber viele Daten weisen darauf hin, dass sich dies in naher Zukunft ändern wird. Es ist daher bedeutsam, das Rettungspersonal im Umgang mit dem APSS zu schulen. In einzelnen Regionen Österreichs (Tirol, Niederösterreich und Wien) finden diese Schulungen bereits statt.

Akutbehandlung: von der Prozess- qualität zur Ergebnisqualität

Gegenwärtig stehen die Indikatoren der Prozessqualität im Vordergrund: Wie hoch sind die Anteile der Personen, die eine systemische Thrombolyse oder eine mechanische Embolektomie erhalten? Wie hoch ist die Rate der Aufnahmen an Stroke Units? Wie wichtig es ist, Betrachtungen auf dieser Ebene anzustellen, zeigen Auswertungen des Ministeriums.² In einer ausführlichen Metaanalyse konnten Langhorne und Mitarbeiter¹¹ 2020 zeigen, dass die organisierte Schlaganfallversorgung auf einer Stroke Unit Mortalität und Morbidität reduziert, und zwar unabhängig von Geschlecht, Alter, Schweregrad des Schlaganfalls bei Aufnahme und Art des Schlaganfalls.

Die österreichischen Daten zeigen aber, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Stroke Unit in Österreich behandelt zu werden, nicht für alle Altersgruppen gleich ist. Personen über

80 Jahre haben eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, an einer Stroke Unit aufgenommen zu werden. Es bestehen auch signifikante regionale Versorgungsunterschiede. Dies muss verändert werden, da nach dem österreichischen Recht alle Patient*innen, unabhängig von Alter, Wohnort und anderen Faktoren, das Recht auf eine evidenzbasierte Behandlung wie die Behandlung nach dem Stroke-Unit-Konzept haben. Positiv zu vermerken ist, dass auch im Beobachtungszeitraum 2015 bis 2019 der Anteil der Patient*innen, der mit einem zerebrovaskulären Ereignis auf einer Stroke Unit behandelt wird, kontinuierlich und signifikant ansteigt.² Auf europäischer Ebene wird eine Versorgungsrate von über 90 % im Jahr 2030 angestrebt.⁶

Die Erhöhung der Lyserate von ca. 3 % im Jahr 2002 auf über 20 % im Jahr 2019¹² ist eine Erfolgsgeschichte und wurde auch auf europäischer Ebene gewürdigt. Österreich zählt zu den Top-3-Ländern in Europa. Aber rezente Auswertungen zeigen, dass die Nutzen-Risiko-Relation einer systemischen Thrombolyse bei TIA/ischämischen Ereignissen mit einzelnen Symptomen (NIHSS Score 0 und 1) ungünstig ist.¹³ Es reicht nicht, ausschließlich Prozesse zu beschreiben, die Messung der Ergebnisqualität ist wichtig, und in diese Richtung bewegt sich die Schlaganfallversorgung in Österreich: Mit Implementierung der strukturierten Schlaganfallnachsorge an Stroke Units in Österreich wird eine Erfassung des 3-Monats- und (fakultativ) des 1-Jahres-Outcomes möglich sein.

Schlaganfallnachsorge: Nehmen wir die Herausforderung an!

An dieser Stelle mag es erlaubt sein, eine Geschichte zu erzählen: 2008 waren 4 der Personen der Schlaganfall-Gesellschaft (Michael Brainin, Stefan Kiechl, Wilfried Lang und Johann Willeit) beim Bundesminister für Gesundheit, Alois Stöger, und berichteten, wie wichtig die Schlaganfallnachsorge sei und dass eine einmalige, ambulante Schlaganfallnachsorge nach 3 Monaten ausreichen

würde, Rezidivschlaganfälle und andere vasculäre Ereignisse zu reduzieren. Er nahm sich viel Zeit und fand die Idee gut, aber nicht leicht umsetzbar, da die Evidenz fehlte. Das war der Ausgangspunkt für die weltweit umfangreichste Nachsorgestudie (2014–2018), bei der ca. 2.200 Patient*innen zwischen „Usual Care“ und einer einmaligen, strukturierten, ambulanten Nachsorge (Stroke-Card-Konzept) randomisiert wurden. Diese Studie erbrachte die Evidenz und in weiterer Folge die Implementierung der MEL „Stroke Card“ ab 2022.

Wir haben nun die Möglichkeit, die Ergebnisqualität nach 3 Monaten zu optimieren, und können mit der Möglichkeit der pseudonymisierten Verknüpfung der stationären Krankengeschichten die ungeplanten Akutaufnahmen nach stattgehabten zerebrovasculären Ereignissen (TIA, ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall) untersuchen. Erste Auswertungen zeigen eine hohe Rate ungeplanter Rehospitalisierung im ersten Jahr nach einem Ereignis (ca. 29 %). Die Gründe für die erneuten Aufnahmen sind vielfältig (zerebrale Rezidiveignisse, kardiale Ereignisse, Frakturen, Pneumonie u. a.; Heidinger et

al. in Vorbereitung). Als günstig bei den Auswertungen erweist es sich, dass wir in der Lage sind, die Ergebnisse auf Österreich-Ebene mit den Nachsorgeergebnissen im Rahmen des Stroke-Card-Projekts vergleichen zu können. Es findet sich eine sehr gute Übereinstimmung, wie erste Auswertungen zeigen. Auch dieses Beispiel zeigt, wie wichtig es ist, Datensätze, die auf unterschiedlichen Ebene erhoben wurden, miteinander zu vergleichen.

Es erwies sich als gut, dass die Österreichische Gesellschaft für Neurologie in Absprache mit der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft das Modul „Schlaganfallmedizin“ in die Ausbildung zur Neurologie integrierte. Nur mit Hilfe der gut ausgebildeten Kolleg*innen wird es möglich sein, die Herausforderungen der Schlaganfallnachsorge anzunehmen.

Benchmarking als Möglichkeit der Stroke-Unit-Zertifizierung?

Der Stroke Action Plan for Europe (SAP-E) sieht eine Zertifizierung der Stroke Units vor. Viele Länder haben strukturierte Verfahren

der Zertifizierung. Es wird in den Gesellschaften (ÖGSF, ÖGN) notwendig sein, sich dieses Themas anzunehmen. Eine Möglichkeit besteht darin, das „Benchmarking“ wieder einzuführen. Stroke Units, die eine vollständige Datenerfassung im Österreichischen Stroke-Unit-Register durchführen und das Konzept der Schlaganfallnachsorge implementieren, werden in der Lage sein, die Werte der relevanten Qualitätsindikatoren zu bestimmen, und haben die Möglichkeit, die Prozesse bei „Benchmarking“-Konferenzen zu verbessern.

Danksagungen

5 Firmen unterstützen das Österreichische Stroke-Unit-Register jährlich, um statistische Analysen mit professioneller Unterstützung durch Dr. Dominika Mikšová durchführen zu können (in alphabetischer Reihenfolge: Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo und Pfizer/BMS). Die Firmen unterstützen auch die Öffentlichkeitsarbeit zum Thema Schlaganfall. Die erwähnten Auswertungen sollen – nach Drucklegung – der Öffentlichkeit mitgeteilt werden. ■

1 Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK), Heidinger M et al. Status Quo der österreichischen Schlaganfall-Versorgung. Wien, 2020

2 Heidinger M, Lang W, Kiechl S, Willeit P, Kleyhons R, Tuerk S. Reconstruction of Pseudonymized Patient-Trajectories in Austria's stroke cohort – Novel methodological approach using medical record linkage of Austrian in-patient routine documentation to establish a nationwide stroke cohort of 102 107 pseudonymized patients with acute stroke between 2015 and 2019 – submitted

3 Boehme C, Toell T, Lang W, Knoflach M, Kiechl S. Longer term patient management following stroke: A systematic review. *Int J Stroke*. 2021 Oct; 16(8): 917-926.

4 Toell T, Boehme C, Mayer L, Krebs S, Lang C, Willeit K, Prantl B, Knoflach M, Rumpold G, Schoenherr G, Griesmacher A, Willeit P, Ferrari J, Lang W, Kiechl S, Willeit J. Pragmatic trial of multifaceted intervention (STROKE-CARD care) to reduce cardiovascular risk and improve quality-of-life after ischaemic stroke and transient ischaemic attack -study protocol. *BMC Neurol*. 2018 Nov 6; 18(1): 187.

5 Willeit P, Toell T, Boehme C, Krebs S, Mayer L, Lang C, Seekircher L, Tschiderer L, Willeit K, Rumpold G, Schoenherr G, Griesmacher A, Ferrari J, Knoflach M, Lang W, Kiechl S, Willeit J; STROKE-CARD study group. STROKE-CARD care to prevent cardiovascular events and improve quality of life after acute ischaemic stroke or TIA: A randomised clinical trial. *EclinicalMedicine*.

2020 Jul 28; 25: 100476.

6 Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, Kutluk K, Mikulik R, Wardlaw J, Richard E, Nabavi D, Molina C, Bath PM, Stibrant Sunnerhagen K, Rudd A, Drummond A, Planas A, Caso V. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec; 3(4): 309-336.

7 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18; 383(9913): 245-54.

8 Willeit J, Geley T, Schöch J, Rinner H, Tür A, Kreuzer H, Thiemann N, Knoflach M, Toell T, Pechlaner R, Willeit K, Klingler N, Praxmarer S, Baubin M, Beck G, Berek K, Dengg C, Engelhardt K, Erlacher T, Fluckinger T, Grandner W, Grossmann J, Kathrein H, Kaiser N, Matosevic B, Matzak H, Mayr M, Perfler R, Poewe W, Rauter A, Schoenherr G, Schoenherr HR, Schinnerl A, Spiss H, Thurner T, Vergeiner G, Werner P, Wöll E, Willeit P, Kiechl S. Thrombolysis and clinical outcome in patients with stroke after implementation of the Tyrol Stroke Pathway: a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2015 Jan; 14(1): 48-56.

9 Bernegger B, Mikšová D, Posekany A, Krebs S, Ferrari J, Greisenegger S, Gatteringer T, Lang W, Kiechl S, Sykora M, on behalf of the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Time Trends in Stroke Severity in the years 2005 to 2020. Results from the Austrian Stroke Unit Registry – submitted

10 Krebs S, Roth D, Knoflach M, Baubin M, Lang W, Beisteiner R, Purrucker J, Poli S, Sykora M. Design and Derivation of the Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) to Predict Severe Stroke with Large Vessel Occlusion. *Prehosp Emerg Care*. 2021 Nov-Dec; 25(6): 790-795.

11 Langhorne P, Ramachandra S; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke: Network Meta-Analysis. *Stroke*. 2020 Dec; 51(12): e349-e350.

12 Marko M, Posekany A, Szabo S, Scharer S, Kiechl S, Knoflach M, Serles W, Ferrari J, Lang W, Sommer P, Greisenegger S; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Trends of r-tPA (Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator) Treatment and Treatment-Influencing Factors in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Apr; 51(4): 1240-1247.

13 Sykora M, Krebs S, Simader F, Gatteringer T, Greisenegger S, Ferrari J, Bernegger A, Posekany A, Lang W; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke*. 2021 Feb 10: 1747493021991969.

- ▶ Etwa 10 % aller Schlaganfälle treten vor dem 50. Lebensjahr auf. Die **Inzidenz des juvenilen Schlaganfalls** steigt stetig an – die Ursachen hierfür sind unklar.
- ▶ Bei der Nachbetreuung dieser Patient*innen ist besonders auf psychologische und neuropsychologische Defizite zu achten.
- ▶ Trotz der **hohen Wahrscheinlichkeit einer guten funktionellen Erholung** können viele der juvenilen Schlaganfallpatient*innen nicht mehr langfristig ins Berufsleben reintegriert werden.
- ▶ Therapeutisch steht auch beim juvenilen Schlaganfall eine lebenslange Blutverdünnung sowie eine konsequente Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren im Vordergrund.



Ursachen, Diagnostik und Therapie des juvenilen Schlaganfalls

Der juvenile Schlaganfall, also der Schlaganfall im jungen bis mittleren Erwachsenenalter, ist klar vom pädiatrischen Schlaganfall abzugrenzen. In der Literatur gibt es noch keine einheitliche Definition, meistens wird der Altersbereich zwischen 18 und 50 bzw. 55 Jahren für diese Bezeichnung herangezogen. Nach dieser Definition sind 7 bzw. 13 % aller Schlaganfälle als juvenil zu bezeichnen (populationsbasierte Daten aus dem Tiroler Schlaganfallpfad). Das Geschlechterverhältnis ist beim juvenilen Schlaganfall weitgehend ausgeglichen. Die Inzidenz des juvenilen Schlaganfalls steigt über die letzten Jahrzehnte langsam, aber stetig an und hält je nach Definition bei zwischen 10 bis 20 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Ursachen hierfür sind unklar. Eine vermehrte Vigilanz der Bevölkerung und der Ärzt*innen für Schlaganfallsymptome in jüngerem Lebensalter ist nicht ausschließlich dafür verantwortlich, da z. B. die Inzidenz der intrazerebralen Blutung über die letzten Jahre nicht zunahm. Einen wichtigen Anteil hat wohl die Zunahme der Prävalenz von vaskulären Risikofaktoren im Jugend- und frühen Erwachsenenalter, besonders die Fettleibigkeit mit den bekannten Konsequenzen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.

Ursachen

Die **Abbildung 1** zeigt die **Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Schlaganfallätiologien** nach TOAST-Kriterien. 1/6

aller Schlaganfallursachen entfallen jeweils auf Mikroangiopathie, Makroangiopathie, kardiale Embolien sowie andere seltene Ursachen. 1/3 aller Schlaganfallursachen bleiben in diesem Lebensalter ungeklärt. Auch innerhalb des juvenilen Schlaganfalls ändert sich die Häufigkeit der Schlaganfallätiologien mit zunehmendem Lebensalter. Unter dem 30. Lebensjahr werden ca. 50 % aller ischämischer Schlaganfälle als kryptogen klassifiziert. Mit zunehmendem Lebensalter nehmen die Schlaganfälle auf atherosklerotischer Basis zu.



Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Knoflach
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Rund 1/3 aller Schlaganfälle entwickeln sich auf **atherosklerotischer Basis** (d. h. auf Basis von Mikro- oder Makroangiopathie). Auch wenn vaskuläre Risikofaktoren beim juvenilen Schlaganfall deutlich seltener sind als beim Schlaganfall im höheren Lebensalter

Abb. 1: Ursachen eines juvenilen Schlaganfalls nach TOAST-Kriterien (Daten der SiFab-1 Studie)

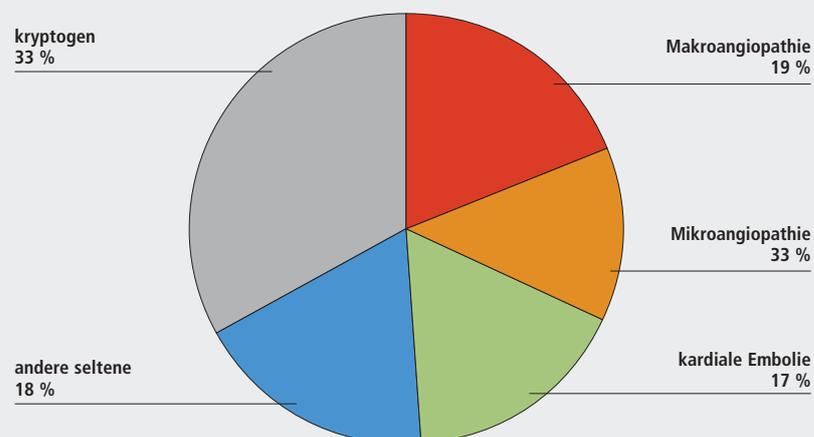
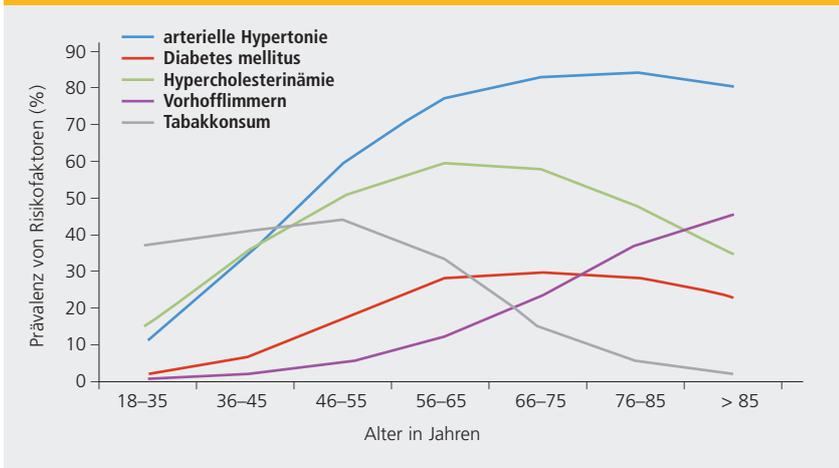


Abb. 2: Prävalenz von Risikofaktoren mit zunehmendem Alter (Daten aus dem Österreichischen Schlaganfallregister)



(Abb. 2), sind arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Tabakkonsum, Diabetes mellitus und schwerer Alkoholkonsum deutlich prävalenter als in der Normalbevölkerung. Am Beispiel des Österreichischen Schlaganfallregister wird klar, dass ca. 40 % aller 40-Jährigen, bei denen ein juveniler Schlaganfall auftritt, an Hypertonie und Hypercholesterinämie leiden sowie Tabak konsumieren. Die Arteriosklerose per se ist ein nahezu physiologischer Alterungsprozess der Gefäße, und bei Fehlen einer genetischen Prädisposition bzw. von vaskulären Risikofaktoren ist das Risiko, eine zerebro- oder kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, im Laufe des Lebens gering. Wenn vaskuläre Risikofaktoren jedoch bereits seit dem Kindes- oder Jugendalter bestehen, kann die Arteriosklerose rasch voranschreiten und schon im frühen Lebensalter zu klinischen Manifestationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder zu einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit führen. Dies wird am Beispiel der homozygoten familiären Hypercholesterinämie offensichtlich, wo bereits Herzinfarkte im Jugendalter auftreten können. Andersherum konnte jedoch auch im Rahmen der Framingham Heart Study gezeigt werden, dass, wenn bis zum 50. Lebensjahr kein vaskulärer Risiko-

kofaktor bestand, die Wahrscheinlichkeit, im restlichen Leben eine kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung zu bekommen, mit unter 10 % ausgesprochen gering ist. Wenn im 50. Lebensjahr jedoch bereits zwei oder mehr der wichtigsten Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Tabakkonsum) in einer starken Ausprägung bestehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung im restlichen Leben über 50 %.

Auch **kardiale Embolien** stellen im jungen Lebensalter eine wichtige Schlaganfallursache dar. Wie häufig das persistierende Foramen ovale nun wirklich eine Schlaganfallursache darstellt, ist schwer zu erheben. Viele Studien verwenden den Terminus „kryptogen mit persistierendem Foramen ovale“, um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen. Wichtig ist, an dilatative Kardiomyopathien zu denken, die bereits im Lungenröntgen suspekt werden können und echokardiografisch bewiesen werden. Häufige Ursachen hierfür sind infektiös nach einer Myokarditis, toxisch im Rahmen von chronischem Alkoholkonsum oder onkologisch im Rahmen einer Chemotherapie, immunologisch im Rahmen von systemischen Kollagenosen oder Vaskulitiden bzw. endokrinologisch im Rah-

men von Schilddrüsenerkrankungen oder auch im Rahmen eines Phäochromozytoms. Besonders im jüngeren Lebensalter können angeborene Herzvitien zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen. Eine ischämische Kardiomyopathie, die eine häufige Ursache im höheren Erwachsenenalter darstellt, ist bei jungen Patient*innen eher selten, das gilt ebenso für Vitaminmangelzustände oder Unterernährung. Herzmuskelbeteiligungen bei neuromuskulären Erkrankungen sind ebenso selten. Auch wenn Vorhofflimmern im jungen Lebensalter selten ist, stellt dies bei 10 % aller kardialen Emboliequellen die Ursache dar. Seltene kardiale Emboliequellen sind Endokarditiden, der akute Myokardinfarkt oder auch das Vorhandensein eines Vorhofmyxoms.

Die sogenannten „**anderen seltenen Ursachen**“, die ebenfalls ca. 1/6 aller juvenilen Schlaganfallursachen darstellen, sind wohl der Grund für die Unsicherheit, die häufig bei behandelnden Ärzt*innen sowie bei den Patient*innen zurückbleibt. Viele der anderen seltenen Ursachen sind schwer bzw. erst im Verlauf zu diagnostizieren. Somit bleibt immer die Unsicherheit, ob es sich um eine andere seltene Ursache oder um einen wirklich kryptogenen Schlaganfall handelt. Die häufigste der seltenen Ursachen stellen Dissektionen der Hals- oder Hirngefäße dar. Auch wenn gesamt gesehen nur 1 bis 2 % aller Schlaganfälle auf eine Dissektion zurückzuführen sind, ist diese zu ca. 10 % die Ursache von juvenilen Schlaganfällen. Die Genese von spontanen Dissektionen ist weiterhin unklar. Lediglich 1 % aller Dissektionen sind auf eine monogenetische Erkrankung, wie z. B. ein vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom oder ein Marfan-Syndrom, zurückzuführen. Ob eine subklinische Bindegewebskrankung die Ausbildung einer Dissektion fördert, ist derzeit Ziel von mehreren Forschungsprojekten. Eine Dissektion wird durch Nachweis eines intramuralen Wandhämatoms bewiesen. ►



Abb. 3: Abklärung beim juvenilen Schlaganfall

Juveniler ischämischer Schlaganfall		
Anamnese <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskuläre Risikofaktoren und koronare Herzerkrankung • Toxika, besonders Amphetamine, Kokain • Familienanamnese • Kopf-/Nackenschmerz, Polymyalgie • Herzrhythmusstörungen/Palpitationen • Thrombosen in Vorgeschichte, Immobilisierung (z. B. lange Reise) • ungeschützter Geschlechtsverkehr, genitale Aphthen/Ulzera (Lues, HIV) • Gewichtsverlust (Tumorerkrankungen, Vaskulitis) • Haut- oder Schleimhautveränderungen (Mb. Osler, Aphthen, Gelenke, Angiokeratome, ...) • Augenveränderungen (Uveitis, Visus) • Zeichen einer systemischen Erkrankung (Polyneuropathie, Niere, ...) 	Körperliche Untersuchung <ol style="list-style-type: none"> 1. neurologischer Status, Blutdruckdifferenz zwischen Armen, Auskultation Herz/Lunge, Begutachtung Haut und Schleimhäute 2. evtl. dermatologische und ophthalmologische Vorstellung 	Parenchym und Gefäßdarstellung <ol style="list-style-type: none"> 1. MRT oder CT, extra- und intrakranielle Gefäßsonografie, MR- oder CT-Angiografie inkl. Aortenbogen 2. wiederholtes MRT (z. B. Dissektionssequenzen) CT-Angiografie des Aortenbogens, Transkranielle Dopplersonografie mit Bubbles 3. Evtl. Ganzkörper-FDG-PET, konventionelle Angiografie
	Labor <ol style="list-style-type: none"> 1. Routinelabor inkl. vaskuläre Risikofaktoren, BSG, (evtl. Gerinnungsscreening) 2. Lues, HIV, Toxika, Vaskulitis-Screening, Anti-PL-Antikörper 3. Liquor (Infektion, Inflammation) und/oder spezifische Laborparameter 	Kardiale Abklärung <ol style="list-style-type: none"> 1. 12-Kanal-EKG, (transösophageale) Echokardiografie, EKG-Monitoring an Stroke Unit 2. Holter-EKG 3. ggf. Langzeitableitung

MRT = Magnetresonanztomografie; CT = Computertomografie; FDG-PET = Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie

Dies kann erst mehrere Tage nach Beginn der Symptomatik mit fettunterdrückten T1-MRT-Sequenzen eindeutig nachgewiesen werden. Wichtig zu wissen ist, dass bei intrakraniellen Dissektionen in ca. 50 % der Fälle kein Wandhämatom MR-tomografisch darzustellen ist. Hier kann die Diagnose durch eine rasche Änderung der Morphologie der Stenose oder durch die typische Kombination aus Stenosen mit fusiformer Aneurysmabildung vermutet werden. Abgesehen vom Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom sowie von paraneoplastischen Gerinnungsstörungen, bei denen arterielle Embolien durchaus auftreten können, ist der Stellenwert eines Gerinnungsscreenings derzeit unklar und wird von vielen Fachgesellschaften beim ischämischen Schlaganfall nicht mehr empfohlen. An hämato-onkologische Erkrankungen wie Polycythaemia vera, essenzielle Thrombozythämie oder auch akute Leukämie ist sicherlich zu denken. Auch seltene Ursachen wie paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie oder Sichelzellanämie sollten nicht übersehen werden. Auch die Gruppen der Vaskulitiden, Vaskulopathien und Kollagenosen stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Mögliche Ursachen einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit sind besonders beim juvenilen Schlag-

anfall konsequent abzuklären. Hier können immunologische Ursachen, wie eine Takayasu-Arteriitis oder auch eine Riesenzellarteriitis dahinterstehen. An infektiöse Vaskulitiden, z.B. im Rahmen einer basalen Meningitis, oder an eine Syphilis ist zu denken. Besonders bei intrakraniellen fokalen Gefäßstenosen der basalen Hirngefäße (fokale zerebrale Arteriopathie) wird der Stellenwert von Varizella-Zoster-Viren sehr kontroversiell diskutiert. Das Vorliegen einer Moyamoya-Krankheit kann meist erst durch den klinischen Verlauf bewiesen werden. Andere betroffene Organsysteme können auf Systemerkrankungen mit Beteiligung der Hirngefäße, wie z. B. Kollagenosen oder auch eine Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegener'sche Granulomatose), hinweisen. Bei Beteiligung von anderen Organsystemen ist auch an einen Morbus Fabry zu denken. Bei typischer Bildgebung sowie Klinik kann eine genetische Testung auf das CADASIL-Syndrom bzw. auf dessen rezessive Variante CARASIL erfolgen. Weitere seltene Ursachen stellen zerebrale Vasokonstriktionssyndrome, der Migräneschlaganfall sowie das MELAS-Syndrom dar. Schlaganfälle assoziiert mit Drogenkonsum stellen auch in der älteren Gruppe des juvenilen Schlaganfalls keine Seltenheit dar. Auch

wenn das Fehlen einer klaren Schlaganfallursache immer eine gewisse Unsicherheit hinterlässt, stellt sich der kryptogene Schlaganfall prognostisch gesehen eher günstig dar, da die Rezidivrate verglichen mit anderen Schlaganfallursachen gering ist.

Diagnostische Abklärung

Basis der Abklärung eines juvenilen Schlaganfalls sind eine ausführliche Anamnese sowie eine neurologische und internistische Untersuchung (Abb. 3). Neben einer familiären Belastung sollte auch – bevorzugt in einem Vieraugengespräch – nach Drogenkonsum und ungeschütztem Geschlechtsverkehr, oralen und genitalen Aphthen bzw. Ulzera gefragt werden. Häufig wird bei der körperlichen Untersuchung die Begutachtung des gesamten Integuments vernachlässigt. Dabei können eine Livedozeichnung (auf ein Sneddon-Syndrom hinweisend) bzw. auch Angiokeratome, auf einen Morbus Fabry hinweisend, oder auch typische Hautveränderungen im Rahmen von Kollagenosen (z. B. Schmetterlingserythem bei systemischem Lupus erythematoses) übersehen werden. Auch auf Stigmata einer Bindegewebserkrankung, wie z. B. Akromegalie, überdehnbare

Gelenke und blasse, durchscheinende Haut, ist bei der körperlichen Ursache zu achten. Gegebenenfalls kann noch ein dermatologisches Konsil einberufen werden. Auch ein ophthalmologisches Konsil mit der Fragestellung nach einer Cornea verticillata, nach einer Linsenluxation und nach Hinweisen auf einen Fundus hypertonicus bzw. nach typischen Veränderungen für eine Vaskulitis oder Vaskulopathie der kleinen Gefäße kann wichtige Hinweise auf die Genese des Schlaganfalles liefern. Die Basis Labordiagnostika umfasst ein Routinelabor inkl. der klassischen vaskulären Risikofaktoren sowie inkl. einer Blutsenkgeschwindigkeit. Der Stellenwert eines Gerinnungsscreenings wird in letzter Zeit von vielen Fachgesellschaften kritisch diskutiert. In einem weiteren Schritt kann ein Vaskulitisscreening inkl. Antiphospholipid-Antikörper erfolgen. Ferner sollten eine Serologie auf Lues und HIV sowie ein Screening nach Amphetaminen und Kokain erfolgen. Sollte auch dieses erweiterte Screening unauffällig bleiben, kann in Einzelfällen eine Lumbalpunktion bzw. die Abnahme anderer spezifischer Laborparameter erwogen werden. Exemplarische Beispiele für spezifische Laborparameter wären: Lipoprotein (a) stellt ein Risiko für Myokardinfarkt und Aortenklappenstenosen sowie Schlaganfall und Rezidivschlaganfall im jungen Lebensalter dar. Dieses Eiweiß wirkt proatherosklerotisch, antifibrinolytisch und proinflammatorisch. Eine Phase-III-Studie mit einem spezifischen Antisense-Oligonukleotid als potenzielle zukünftige Behandlung läuft derzeit. Homozystein ist ein Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie für venöse Thrombosen. In großen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vitaminsubstitution zwar zu einer Senkung von Homozystein führt, jedoch nicht zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen. Die Januskinase-2-Mutation (JAK2V617F) weist auf ein myeloproliferatives Syndrom hin, das, wenn auch noch latent bzw. subklinisch verlaufend, dennoch zu einem erhöhten Risiko von venösen und arteriellen Thrombosen

führen kann. Auch hier gibt es potenzielle hämatoonkologische Behandlungsmöglichkeiten. Eine FACS-Analyse auf die Oberflächenmarker CD-55 und CD-59 kann auf eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie hinweisend sein. Der typische dunkle Morgenharn aufgrund von intermittierenden Hämolyse findet sich lediglich bei einem ¼ der Patient*innen. Hinweise sind eine LDH-Erhöhung sowie positive Hämolyseparameter. Auch hier gibt es potenzielle hämatoonkologische Behandlungsmöglichkeiten. Bei klinischem Hinweis auf einen Morbus Fabry können die Alpha-Galaktosidase-Aktivität sowie der Lyso-Gl-3-Spiegel bestimmt werden.

Bei einem juvenilen Schlaganfall sollte im Laufe der Abklärung mindestens einmal eine Magnetresonanztomografie des Gehirns erfolgen. Chronische Marklagerveränderungen und deren Verteilung sowie die Verteilung des Ischämieusters können richtungweisend für die weitere Abklärung und Diagnostik sein. Neben einer Gefäßdarstellung der supraaortalen Gefäße mit Hilfe einer Schnittbildtechnik muss ebenso eine Sonografie erfolgen, in der auch sehr gut eine subklinische Atherosklerose nachgewiesen und quantifiziert werden kann. Bei unklarer Schlaganfallursache sollte durch eine CT-Angiografie eine ausgeprägte Sklerose des Aortenbogens ausgeschlossen werden. Je nach klinischem Erscheinungsbild kann auch ein MRT mit spezifischen Dissektionssequenzen bzw. zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung wiederholt werden. Eine transkranielle Dopplersonografie mit Bubbles bzw. Kontrastmittel kann neben kardialen auch extrakardiale Shunts darstellen. Für die spezifische Fragestellung kann eine konventionelle Angiografie (besonders zur Beurteilung einer Kleingefäßvaskulitis) erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf eine Vaskulitis oder auf eine zugrundeliegende Tumorerkrankung kann ein Ganzkörper-FDG-PET in der Diagnostik weiterhelfen. Auch eine ausführliche kardiologische Abklärung inkl. Echokardiografie, die meist transösophageal durchgeführt werden

sollte, ist notwendig. Bei entsprechender Vortestwahrscheinlichkeit kann auch im jüngeren Lebensalter ein Langzeit-EKG-Monitoring indiziert sein.

Prognose

Erfreulicherweise zeigen juvenile Schlaganfallpatient*innen eine hohe Wahrscheinlichkeit einer guten funktionellen Erholung und sind nach drei Monaten zu über 80 % im täglichen Leben selbständig. Dies steht jedoch in einem deutlichen Gegensatz dazu, dass 25 bis 50 % der Patient*innen nach ihrem Schlaganfall nicht wieder zu arbeiten anfangen und dass jene, die ihren vorherigen Beruf wiederaufnehmen, eine hohe Dropout-Rate von 50 % in den darauffolgenden 5 Jahren zeigen. Die Ursachen hierfür sind noch nicht ausreichend erforscht. Zu vermuten ist, dass subklinische neuropsychologische Defizite sowie eine residuelle depressive oder Fatigue-Symptomatik die Ursache hierfür darstellen. Eine repräsentative Befragung von juvenilen Schlaganfallpatient*innen aus Australien (Shaping Better Care) fand primär Probleme in Beziehungen (Belastung der Beziehung durch die Defizite), im sozialen Bereich (soziale Isolation sowie mangelndes Verständnis von Freunden und Angehörigen), im emotionalen Bereich (Angst und Frustration) sowie körperliche Beschwerden (Steifigkeit, Ermüdbarkeit und Gedächtnisprobleme). Die Mortalität ist nach einem juvenilen Schlaganfall mit 2 bis 5 % im ersten Jahr deutlich erhöht und liegt bei ca. 1,5 % in den folgenden Jahren. Auch das Rezidivrisiko ist mit 4 bis 5 % im ersten Jahr deutlich erhöht und bleibt auch über die folgenden Jahrzehnte mit 1 bis 2 % pro Jahr hoch. Das Risiko von anderen arteriellen Komplikationen (z. B. Myokardinfarkt) beträgt 0,5 bis 1 % pro Jahr. Prädiktoren für ein Rezidiv sind beim juvenilen Schlaganfall schlecht untersucht. Die wenigen größeren Studien, die jedoch nur einen limitierten Nachverfolgungszeitraum hatten, konnten folgende Faktoren darstellen: eine hohe Anzahl an vaskulä- ►



ren Risikofaktoren, das Absetzen von Blutdruckmedikamenten oder Thrombozytenfunktionshemmung, eine positive Familienanamnese für Schlaganfall und das Vorhandensein einer Migräne mit Aura oder von Antiphospholipid-Antikörpern.

Auch je nach Schlaganfallätiologie ist das Rezidivrisiko unterschiedlich. Am höchsten ist das Risiko bei makroangiopathischer bzw. kardialembolischer Genese. Die anderen seltenen Ursachen nach TOAST-Klassifikation zeigen ein mittleres Risiko. Das niedrigste Risiko besteht bei kryptogenen Schlaganfällen und nichtatherosklerotischen Arteriopathien (allen voran bei der Dissektion). Kein Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko wurde im Zusammenhang mit dem Alter beim juvenilen Schlaganfall, mit dem Geschlecht bzw. mit dem Faktor, ob das Initialereignis eine TIA oder ein Schlaganfall war, gefunden.

Therapie

Grundsätzlich gibt es keine spezifischen Therapiestudien beim juvenilen Schlaganfall, sodass die Akutbehandlung sowie die Sekundärprävention in Analogie zum ischämischen Schlaganfall im Allgemeinen erfolgen. Eine häufige Frage ist, ob die Thrombozytenfunktionshemmung lebenslang eingenommen werden muss oder zu einem gewissen Zeitpunkt abgesetzt werden kann. Diese Frage ist grundsätzlich mit „Nein“ zu beantworten. In epidemiologischen Langzeitstudien bleiben das Schlaganfallrisiko sowie das Risiko von anderen kardiovaskulären Ereignissen über mindestens 20 Jahre erhöht (längere Daten liegen uns derzeit nicht vor). Ferner konnte das Absetzen einer Thrombozytenfunktionshemmung bei einer Studie (allerdings nur mit 4 Jahren durchschnittlicher Follow-up-Dauer) als unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv nachgewiesen werden. Bei einzelnen Befundkonstellationen kann dennoch ein Absetzen der Thrombozytenfunktionshemmung disku-

tiert werden, besonders, wenn die Schlaganfallursache behoben wurde. Gängige Guidelines unterstützen dieses Vorgehen bei Zustand nach Dissektion der Halsgefäße, wenn sich das Gefäß nach einem Jahr vollständig normalisierte. Analog könnte man dies auch bei einer komplett abgeheilten Vaskulitis oder bei einem suffizient operierten Vorhofmyxom diskutieren. Im Rahmen der Neurorehabilitation sind wie bei allen Schlaganfallpatient*innen eine intensive Anfangsphase und eine lange Erhaltungsbehandlung anzustreben. Ein besonderes Augenmerk sollte hier auf neuropsychologische Defizite gelegt werden. In der Beratung und in der Betreuung der Patient*innen ist es wichtig, bereits bei der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus vor dem Risiko einer Post-Stroke-Depression bzw. vor einer depressiven Anpassungsstörung zu warnen. Gerade bei juvenilen Schlaganfallpatient*innen sollte das Thema Sex angesprochen werden. Medikamente, die häufig in der Sekundärprävention eingesetzt werden, wie z. B. Betablocker oder Diuretika, können zu sexueller Dysfunktion führen. Wann nach einem Schlaganfall sexuelle Aktivitäten wieder sicher aufgenommen werden können, ist unklar. Aus kardiologischer Sicht (Richtlinien nach einem Myokardinfarkt) werden Patient*innen freigegeben, wenn diese zwei Stockwerke ohne Pause rasch bewältigen. Bei herzgesunden, normotensiven Patient*innen kommt es im Rahmen eines Orgasmus zu einer Herzfrequenz um 130/min und zu einem systolischen Blutdruck bis zu 170 mmHg. In der bereits oben erwähnten Befragung von juvenilen Schlaganfallpatient*innen in Australien stellten sich Informationsdefizite dar, besonders im Bereich der Schlaganfallursache und wie sich die Patient*innen zu verhalten haben, um einen weiteren Schlaganfall zu verhindern. Die Patient*innen schätzten neben der Visite bei einem*iner Neurologen*Neurologin besonders knappe und übersichtliche Informa-

tionen über den Schlaganfall im Allgemeinen sowie eine Liste an Tipps, wie in Zukunft zu verfahren ist.

Fazit

Zusammenfassend ist der juvenile Schlaganfall mit ca. 10 % aller Schlaganfälle nicht selten. Die ätiologische Abklärung muss meist sehr ausführlich sein und erfolgt stufenweise. Bei seltenen Ursachen müssen besonders die behandelbaren Ursachen abgeklärt werden. Erfreulicherweise zeigen junge Schlaganfallpatient*innen eine gute funktionelle Erholung. In der Nachbetreuung dieser Patient*innen ist besonders auf psychologische und neuropsychologische Defizite zu achten. Gerade im ersten Jahr sind hier oft mehrere neurologische Beratungen und auch eine psychologische Unterstützung notwendig. Grundsätzlich unterscheidet sich die medikamentöse Behandlung nicht vom ischämischen Schlaganfall im Allgemeinen und beinhaltet eine lebenslange Sekundärbehandlung mit einer konsequenten Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren. ■

Literatur:

- Ekker M et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurology*. 2018; 17(9): 709–801.
- Keating J et al. Young Stroke Survivors' Preferred Methods of Meeting Their Unique Needs. *Neurology*. 2021; 96(13): e1701–e1710.
- Knoflach M et al. Functional recovery after ischemic stroke – a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012; 78(4): 279285.
- Lloyd-Jones DM et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113(6): 791–8.
- Pezzini A et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2014; 129(16): 1668–76.
- Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016; 1(1): 28–40.
- Rolfs A et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013; 44(2): 340–349.
- Rutten-Jacobs L et al. Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events after Young Stroke: The FUTURE Study. *Annals of Neurology*. 2013; 74(4): 592–601.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter.
LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse
Ihrer älteren nVHF-Patienten entwickelt.¹

Sagen Sie ja zu LIXIANA®:
Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten



*LIXIANA® 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.



¹ Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; J Am Heart Assoc 2016;5(5). pii: e003432



- ▶ **Priorisierung der lokalen Schlaganfallzentren** mit schnellen Transferzeiten und verbesserter Kommunikation mit den Thrombektomiezentren ist zielführend.
- ▶ Endovaskuläre Therapie des **Arteria-basilaris-Verschlusses** versus Best medical Treatment: Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann ein **Nutzen der endovaskulären Therapie** nicht ausgeschlossen werden.
- ▶ Es besteht aufgrund der derzeitigen Studienlage kein Grund, **Patient*innen mit einem proximalen Gefäßverschluss**, die **direkt in ein Thrombektomiezentrum eingeliefert** werden, eine **intravenöse Thrombolys**e vorzuenthalten.



Update endovaskuläre Schlaganfalltherapie

RACECAT-Studie: präklinisches Schlaganfallmanagement

Im Bereich des präklinischen Schlaganfallmanagements wurde die RACECAT-Studie in Katalonien durchgeführt und bei verschiedenen Konferenzen in Teilen vorgestellt, allerdings noch nicht publiziert. Circa 1.400 Patient*innen mit einem RACE-Score > 4, die mehr als 30 Minuten von einem Thrombektomiezentrum entfernt waren, wurden randomisiert entweder zu einem lokalen Schlaganfallzentrum (Drip and Ship) oder direkt zu einem Thrombektomiezentrum (Mothership) transferiert. Unter Anwendung des präklinischen RACE-Scores von mehr als 4 Punkten fanden sich 60–70 % ischämische Schlaganfälle, in der Mothership-Gruppe zeigte sich ein großer Gefäßverschluss bei 48 % aller Patient*innen, und bei 40–50 % der ischämischen Schlaganfälle, also ca. bei einem Drittel aller Patient*innen, wurde eine endovaskuläre Therapie durchgeführt. Der primäre Outcome in der Intention-to-treat-Analyse zeigte ein neutrales Ergebnis. Das heißt, dass im endovaskulären Netz von Katalonien mit 7,5 Millionen Einwohner*innen der Transfer über ein peripheres Schlaganfallzentrum zum Thrombektomiezentrum (mit der Möglichkeit einer früheren Anwendung der intravenösen Lyse) dem direkten Transfer zu einem Thrombektomiezentrum und Lyse kurz vor der Thrombektomie ebenbürtig war. Als Konsequenz dieser Ergebnisse erfolgte in Katalonien eine Priorisierung der lokalen Schlaganfallzentren mit schnellen

Transferzeiten (Verkürzung der Door-in-/Door-out-Zeiten im peripheren Schlaganfallzentrum) und verbesserter Kommunikation mit den Thrombektomiezentren.

BASICS-Studie: Therapie des Arteria-basilaris-Verschlusses

Im Mai 2021 wurde die lang erwartete BASICS-Studie zur endovaskulären Therapie des Arteria-basilaris-Verschlusses versus Best medical Treatment veröffentlicht. Zwischen 2011 und 2019 konnten nur 300 Patient*innen (29 % der für die Studie geeigneten Patient*innen wurden außerhalb der Studie behandelt, davon 79 % endovaskulär) mit Basilarisverschluss innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen werden, 154 in der endovaskulären und 146 in der Kontrollgruppe. Der primäre Outcome (mRS 0–3 vs. 4–6) zeigte trotz eines Vorteils für die endovaskuläre Gruppe (mRS 0–3 bei 44,2 % vs. 37,7 % in der Best-medical-Therapy-Gruppe) keinen signifikanten Unterschied (Risk Ratio [95%-KI] = 1,18 [0,92–1,50]). Eine intravenöse Thrombolys wurde bei 79 % in beiden Gruppen durchgeführt, die endovaskuläre Therapie wurde im Median 4,4 Stunden nach Symptombeginn begonnen. Obwohl symptomatische Blutungen mit 4,5 % vs. 0,7 % häufiger in der endovaskulären Gruppe auftraten, waren diese, ebenso wie die Mortalität nach 90 Tagen sowie sekundäre Outcomes wie mRS



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Serles
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

0–2 und eine mRS-Shift-Analyse nach 3 Monaten, nicht signifikant unterschiedlich. Eine verlässliche Subgruppenanalyse war aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht aussagekräftig. Die Autor*innen betonen, dass aufgrund der genannten Schwächen der Studie ein Nutzen der endovaskulären Therapie nicht auszuschließen ist.

Alleinige Thrombektomie versus Thrombektomie plus intravenöse Thrombolys

Zur Frage der alleinigen Thrombektomie versus Thrombektomie kombiniert mit intravenöser Thrombolys bei großen Gefäßverschlüssen im vorderen Stromkreislauf für Patient*innen, die direkt an ein Thrombektomiezentrum geliefert werden, sind mittlerweile 4 von 5 randomisierten Studien publiziert. Präliminäre Daten der SWIFT-DIRECT-Studie sowie eine Metaanalyse aus diesen 5 Studien wurden am virtuellen ESOC-Kongress 2021 vorgestellt.

Diese Trials wurden als Nichtunterlegenheits- bzw. Äquivalenzstudien beider Therapiemodalitäten angelegt (in MR CLEAN-NO IV als

sekundärer Endpunkt). Dabei wird a priori ein Irrelevanz-Bereich (Non-Inferiority Margin) festgelegt, der eine gerade noch akzeptable Ungleichheit definiert. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die Risikodifferenz beider Gruppen bezüglich der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0–2) bzw. der funktionellen Verbesserung (Shift-Analyse) nach 90 Tagen definiert.

Die Vorteile einer zusätzlichen Thrombolysen werden in einer verbesserten prä- und peri- bzw. postinterventionellen Reperfusion und einem dadurch verbesserten Outcome vermutet. Als Nachteile können die mögliche Thrombusfragmentierung und distale Thrombusmigration, eine potenzielle Zeitverzögerung sowie eine erhöhte Rate an (insbesondere intrazerebralen) Blutungen gesehen werden. In der DIRECT-MT-Studie (2020/China; rt-PA 0,9 mg/kg KG; jeglicher Thrombektomie-Device zugelassen) und der DEVT-Studie (2021/China; rt-PA 0,9 mg/kg KG; jeglicher Thrombektomie-Device zugelassen) zeigte sich eine Äquivalenz beider Therapien, nicht jedoch in der SKIP-Studie (2021/Japan; rt-PA 0,6 mg/kg KG; jeglicher Thrombektomie-Device zugelassen).

Im November 2021 wurde die MR CLEAN-NO IV mit 539 Patient*innen in 3 europäischen Ländern (Niederlande, Belgien und Frankreich) publiziert. Der mediane mRS nach 90

Tagen betrug 3 (273 Patient*innen) in der Gruppe mit alleiniger Thrombektomie versus 2 (266 Patient*innen) mit einer kombinierten Therapie. Dies war allerdings statistisch nicht signifikant, sowohl was eine Überlegenheit (Adjusted common OR [95%-KI] = 0,84 [0,62–1,15]; p = 0,28) als auch eine Äquivalenz beider Therapieformen betraf (da das 95%ige Konfidenzintervall die untere Grenze des vorher definierten Non-Inferiority Margins [cOR von 0,8] inkludierte). Zwar war die Mortalität mit 20,5 % vs. 15,8 % in der alleinigen Thrombektomiegruppe tendenziell höher, konnte aber nicht durch eine höhere Blutungsrate erklärt werden (symptomatische intrazerebrale Blutungen 5,9 % vs. 5,3 %). Bei 22 % bzw. 21 % wurde die Aspiration als First-Line-Strategie angewendet. Im Vergleich zu den asiatischen Studien waren die wesentlich kürzeren Zeiten bis zur Verabreichung der Thrombolysen (rt-PA 0,9 mg/kg KG) und bis zur Leistenpunktion auffällig. Als nachteilig für die alleinige Thrombektomiegruppe wurde das etwas höher Alter (72 vs. 69 Jahre) sowie der höhere Anteil an Karotis-T-Verschläüssen und an Patient*innen mit Vorhofflimmern angesehen.

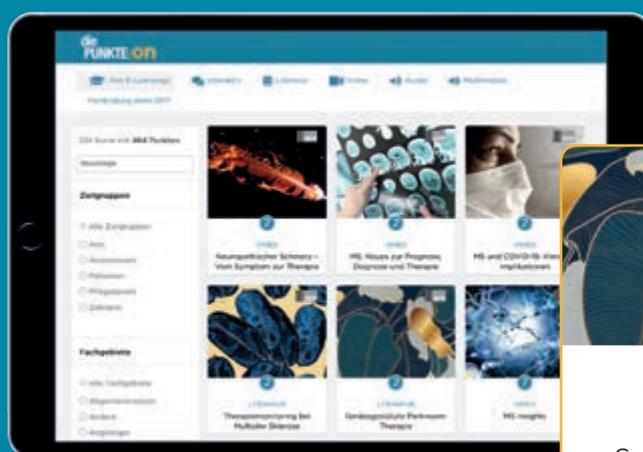
Von der Non-Inferiority-SWIFT-DIRECT-Studie aus Europa und Nordamerika mit 407 Patient*innen (rt-PA 0,9 mg/kg KG bzw. ausschließliche Anwendung des Solitaire-

Stent-Retrievers mit Ballonokklusion) berichteten Jan Gralla und Urs Fischer am virtuellen ESOC-Kongress 2021, dass bei einem Irrelevanz-Bereich von 12 % die alleinige Thrombektomie der kombinierten Therapie nicht äquivalent war. Der primäre Endpunkt zeigte sogar tendenziell einen Vorteil für die kombinierte Therapie (mRS 0–2 bei 57 % vs. 65 %). Die mRS-Shift-Analyse nach 90 Tagen und die Mortalität waren nicht unterschiedlich. Die postinterventionelle Reperfusion war in der kombinierten Therapiegruppe signifikant höher, allerdings auch die symptomatischen intrazerebralen Blutungen.

Diese Ergebnisse wurden im Wesentlichen in der ebenso vorgestellten Metaanalyse aus den 5 randomisierten Studien bestätigt. Es zeigte sich, dass eine Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz beider Methoden nur bei A-priori-Definition eines großzügigeren Irrelevanzbereichs (> 5 %) gegeben ist. Zusammenfassend besteht derzeit kein Grund, Patient*innen mit einem proximalen Gefäßverschluss, die direkt in ein Thrombektomiezentrum eingeliefert werden, die intravenöse Thrombolysen vorzuenthalten. Ob es Subgruppen gibt (z. B. Lokalisation des Verschlusses, Schwere des Infarkts oder Zeitintervall), die von einem individuellen Approach profitieren könnten, werden zukünftige Analysen zeigen. ■

die
PUNKTE:ON

Mit diesem Thema online
DFP-Punkte sammeln:



www.diepunkteon.at/mp2021

2
DFP-PUNKTE
LITERATUR
Gerätegestützte
Parkinson-Therapie

Unterstützt von
ARZTEKAMMER
FÜR WIEN



- ▶ Die **Anwendung der Thrombolyse bei Minor Stroke** ist kontrovers.
- ▶ Aktuelle Untersuchungsergebnisse anhand des österreichischen Schlaganfallregisters zeigen die **erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Outcome nach Thrombolyse bei NIHSS 0–1**.
- ▶ Die **Mechanismen** der frühen neurologischen Verschlechterung und des schlechten Outcomes sind **unklar**.



Anwendung der Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall mit Aufnahme NIHSS 0–1

Bis zu 50 % der Schlaganfallaufnahmen präsentieren sich mit leichten neurologischen Symptomen (NIHSS \leq 5).¹ Aus Sicherheitsbedenken sind diese Patient*innen traditionell von der Thrombolysegabe ausgeschlossen, da diese den potenziellen Nutzen überwiegen könnten. Bei bis zu 30 % der Minor-Stroke-Patient*innen besteht nach drei Monaten ein funktionelles Defizit.^{2–4} Große nichtrandomisierte Studien zeigten einen Nutzen der Thrombolyse bei Patient*innen mit NIHSS \leq 5.^{5–6} Es konnte in der randomisierten PRISMS-Studie kein funktioneller Nutzen der Thrombolyse bei Patient*innen mit Non-disabling Stroke im Vergleich zu Aspirin, sondern ein Schaden aufgrund erhöhter sICH-(Symptomatic-Intracranial-Hemorrhage-)Raten nachgewiesen werden.⁷ Die Anwendung der Thrombolyse bei Minor Stroke bleibt somit kontrovers.

Studiendesign und Population

Für die Analyse wurden anonymisierte Daten (Basisdaten, Risikofaktoren, Ätiologie, Akuttherapie und funktionelles Outcome nach drei Monaten) aus dem österreichischen Schlaganfallregister extrahiert. Klinische Syndrome wurden nach der Oxfordshire Stroke Classification Project Criteria⁸ und Ursache nach Trial of ORG 10172 (Acute Stroke Treatment) klassifiziert.⁹ Details über das Register wurde bereits in vorangegangenen



Univ.-Prof. Dr. Marek Sykora, PhD, MSc¹

FA Dr. Stefan Krebs²

Stroke Unit, Abteilung für Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Arbeiten publiziert.¹⁰ Alle Analysen wurden von einem nationalen Review Board geprüft und überwacht.¹¹ Alle untersuchten Stroke Units verfügen über CT- und MRT-Diagnostik. Eingeschlossen wurden Schlaganfallpatient*innen mit Alter $>$ 18 und Aufnahme des NIHSS 0–5, die keine mechanische Thrombektomie erhielten. Folgende Variablen wurden untersucht: Alter, Geschlecht, Thrombolyse, NIHSS bei Aufnahme und Entlassung, mRS, Risikofaktoren, Ätiologie nach TOAST und sICH nach ECASS-3-Kriterien.¹² Die Gruppen NIHSS 0–1 und NIHSS 2–5 wurden miteinander verglichen. Endpunkte waren sICH-Auftritt, frühe neurologische Verschlechterung im mehr als 4 NIHSS in den ersten 48 h und mRS und Mortalität in den ersten drei Monaten.

Ergebnisse

136.895 Schlaganfallpatient*innen wurden zwischen 2003 und 2019 an Stroke Units

aufgenommen. 87.169 Patient*innen (64,6 %) hatten leichte Symptome mit NIHSS 0–5. Nach Ausschluss von thrombektomierten Patient*innen und Patient*innen mit unvollständigen Datensätzen wurden 80.634 in die Analyse aufgenommen. Outcome-Daten nach drei Monaten waren in 29.723 der Fälle vorhanden. Basisdaten und Risikofaktoren unterschieden sich signifikant zwischen NIHSS 0–1 ($n = 35.113$) und NIHSS 2–5 ($n = 45.521$). NIHSS 0–1 der Schlaganfallpatient*innen waren jünger, hatten weniger Risikofaktoren, weniger Vorbehinderung und weniger kardioembolische Ursachen und mehr unklare Ursachen.

Lysierte Schlaganfallpatient*innen mit Aufnahme NIHSS 0–1

703 (2 %) wurden mit Thrombolyse behandelt. Diese Gruppe war jünger, hatte mehr Insulte in der vorderen Zirkulation und weniger lakunäre Ereignisse, ätiologisch mehr kardioembolische oder makroangiopathische

Ursachen, weniger Vorbehinderung und Risikofaktoren und einen leicht höheren NIHSS als diejenigen, die nicht lysiert wurden (n = 34.402).

Lysierte Schlaganfallpatient*innen mit Aufnahme NIHSS 2-5

6.316 (13,9 %) aus der NIHSS-2-5-Gruppe wurden mit Thrombolyse therapiert. Diese waren verglichen zur nichtlysierten Gruppe (n = 39.176) jünger, hatten mehr Insulte in der vorderen Zirkulation und weniger lakunäre Ereignisse, weniger mikroangiopathische Ursachen, mehr unklare Ursachen, weniger Vorbehinderung, weniger Risikofaktoren und gering höheren NIHSS.

Sicherheitsendpunkte für Thrombolyse bei NIHSS 0-1

sICH ereignete sich in 10 Fällen (1,4 %) nach Thrombolyse sowie bei 61 Fällen (0,2 %) ohne Thrombolyse ($p < 0,001$). Frühe neurologische Verschlechterung bestand in 64 Fällen (9,9 %) nach Thrombolyse und 422 (1,3 %) ohne Thrombolyse ($p < 0,001$). Funktionelle Verschlechterung in den ersten drei Monaten war in 107 Fällen (42,3 %) nach Thrombolyse und in 229 Fällen (32,9 %) ohne Thrombolyse vorhanden ($p = 0,003$). Mortalität war signifikant höher nach Thrombolysegabe (12 (4,7 %) versus 339 (2,6 %), $p < 0,001$). Nach Adjustierung war die Thrombolyse in der NIHSS-0-1-Gruppe mit sICH (adjusted OR 9,32, 95%-KI 4,53-19,15), früher neurologischer Verschlechterung um mindestens 4 Punkte (adjusted OR 8,84, 95%-KI 6,61-11,83) Verschlechterung im mRS (adjusted OR 1,55, 95%-KI 1,17-2,05) und Mortalität (adjusted OR 10,55, 95%-KI 3,95-28,21) assoziiert.

Effektivität der Thrombolyse bei NIHSS 0-1

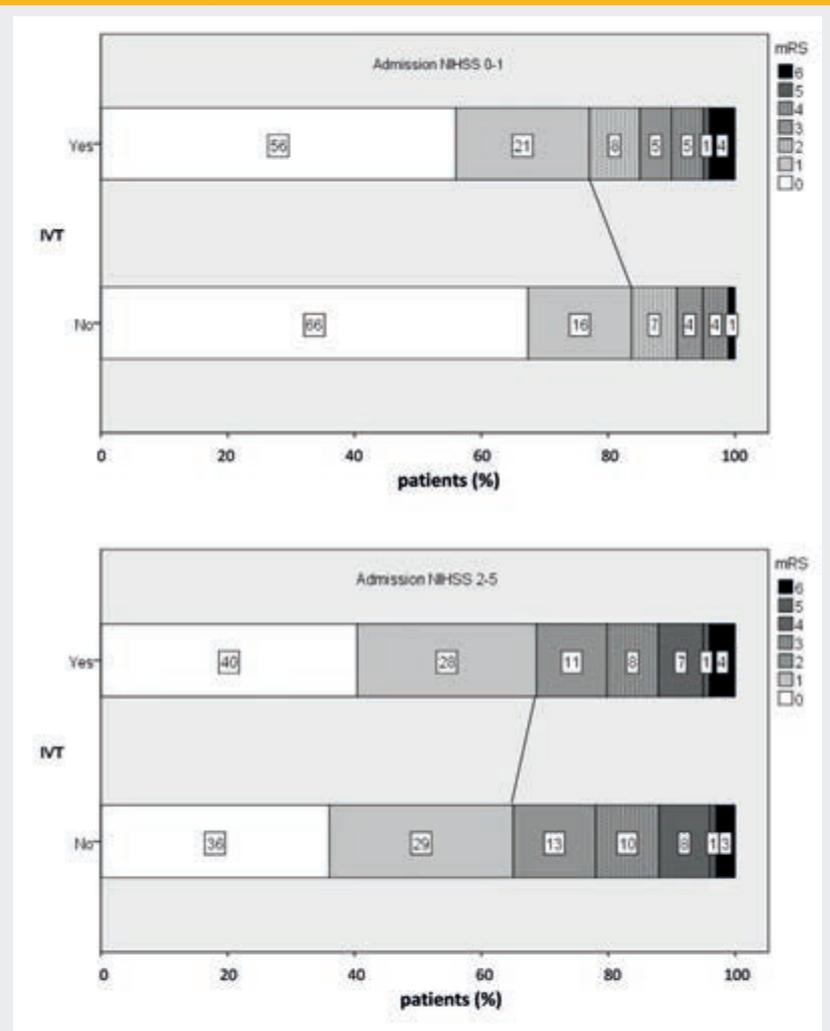
373 (57,6 %) der Patient*innen nach Thrombolyse und 25.089 (75,8 %) ohne Thrombolyse erreichten bei Entlassung NIHSS 0

($p < 0,001$). 253 versus 12.857 hatten ein vollständiges Follow-up. 191 (75,5 %) erreichten nach Lyse und 10.386 (80,8 %) ohne Thrombolyse mRS 0-1 nach drei Monaten ($p = 0,09$). Nach Adjustierung war die Thrombolyse mit schlechterem Outcome (NIHSS 0 bei Entlassung: adjusted OR 0,43, 95%-KI 0,36-0,5 und mRS 0-1: adjusted OR 0,57, 95%-KI 0,4-0,81) assoziiert.

Sicherheitsendpunkt bei NIHSS 2-5

Ein sICH trat in 126 (2 %) der Fälle nach Thrombolyse und nach 149 (0,4 %) der Fälle ohne Thrombolyse auf ($p < 0,001$). Eine frühe neurologische Verschlechterung um zumindest 4 Punkte kam in 262 Fällen (4,5 %) nach Thrombolyse und in 1.046 Fällen (2,8 %) ohne Thrombolyse vor ($p < 0,001$). ▶

Abb.: Funktionelles Outcome nach 3 Monaten nach Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall NIHSS 0-1 und NIHSS 0-2.



IVT = intravenöse Thrombolyse; mRS = modified Rankin Score



Eine funktionelle Verschlechterung bis zum 3-Monats-Follow-up zeigte sich in 1.265 Fällen (54,9 %) nach Thrombolyse und in 8.299 Fällen (58,1 %) mit Standardtherapie ($p = 0,017$). In den ersten drei Monaten verstarben 133 (5,8 %) nach Lyse und 878 (6,1 %) nach Standardtherapie ($p = 0,5$). Nach Adjustierung war die Lysetherapie in der NIHSS-2–5-Gruppe positiv assoziiert mit sICH (adjusted OR 5,75, 95%-KI 4,45–7,45), frühe neurologische Verschlechterung um 4 Punkte (adjusted OR 1,70, 95%-KI 1,47–1,98) und negativ assoziiert mit einer mRS-Erhöhung (adjusted OR 0,83, 95%-KI 0,76–0,92). Mortalität war in den ersten drei Monaten positiv assoziiert (adjusted OR 1,72, 95%-KI 1,15–2,57).

Effektivität der Thrombolyse bei NIHSS 2–5

Nach Lyse wurden 1.953 (33,3 %) und 9.178 (24,4 %) nach Standardtherapie mit NIHSS 0 entlassen ($p < 0,001$). In der Thrombolysegruppe erreichten 1.542 (66,9 %) und ohne Lyse 8.227 (57,6 %) ein mRS 0–1 nach drei Monaten ($p < 0,001$).

Nach Adjustierung war die Thrombolyse positiv assoziiert mit NIHSS 0 bei Entlassung (adjusted OR 1,42, 95%-KI 1,33–1,51) und mRS 0–1 nach drei Monaten (adjusted OR 1,21, 95%-KI 1,108–1,34).

Diskussion

Die erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Outcome nach Thrombolyse bei NIHSS 0–1 ist das Hauptresultat. In der PRISMS-Studie war das mit einem erhöhten Auftritt von sICH verbunden.⁷ Die in dieser Arbeit beschriebene sICH-Rate war niedriger als in der PRISMS-Studie, aber im Rahmen früherer großer Kohortenstudien.^{5, 13} Trotz-

Aktuelle Untersuchungsergebnisse anhand des Schlaganfallregisters

Die Ausgangssituation ist folgende: Bis zu 30 % der Patient*innen mit nichtbehinderten oder milden Symptomen haben trotzdem einen schlechten funktionellen Outcome. Ziel unserer Arbeit war es, die Effekte der Thrombolyse bei sehr niedrigem NIHSS zu untersuchen. Dafür wurden Daten (Risikofaktoren, Syndrom, Ätiologie, frühe neurologische Verschlechterung, symptomatische Hirnblutung [sICH], modified Rankin Scale) von Schlaganfallpatient*innen mit milder Symptomatik (NIHSS 0–5) aus dem Schlaganfallregister extrahiert. Es wurden Patient*innen mit Aufnahme NIHSS 0–1 gegen 2–5 und Thrombolyse versus Standardtherapie verglichen.

Die Ergebnisse auf einen Blick: 703 (2 %) von 35.113 Patient*innen mit NIHSS 0–1 erhielten eine Thrombolyse, während in der Gruppe NIHSS 2–5 6.316 (13,9 %) von 45.521 lysiert wurden. Lysetherapie war in der NIHSS-0–1-Gruppe mit einer frühzeitigen neurologischen Verschlechterung (adjusted OR 8,84 95%-KI 6,61–11,83), sICH (adjusted OR 9,32, 95%-KI 4,53–19,15) und niedrigerem exzellentem Outcome (mRS 0–1) nach drei Monaten assoziiert. Lysierte Patient*innen mit NIHSS 2–5 waren mit früher neurologischer Verschlechterung assoziiert (adjusted OR 1,7 95%-KI 1,47–1,98), sICH (adjusted OR 5,75, 95%-KI 4,45–7,45) und besserem exzellentem Outcome (mRS 0–1) (adjusted OR 1,21, 95%-KI 1,08–1,34) nach drei Monaten.

Zusammenfassung: Thrombolyse in Schlaganfällen mit sehr leichter Symptomatik (NIHSS 0–1) erhöht möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres funktionelles Outcome nach drei Monaten.

Originalarbeit: Sykora M, Krebs S, Simader F, Gatteringer T, Greisenegger S, Ferrari J, Bernegger A, Posekany A, Lang W. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. *Int J Stroke*. 2021 Feb 10: 1747493021991969. DOI: 10.1177/1747493021991969. Online ahead of print. PMID: 33568019.

dem scheint die Rate nicht proportional zur Rate der neurologischen Verschlechterung zu sein. Die Mechanismen der frühen neurologischen Verschlechterung und des schlechten Outcomes sind noch unklar. Eine Metaanalyse beschreibt eine frühe neurologische Verschlechterung in 14 % der Fälle.¹⁴ Neben den bekannten Ursachen wie sICH und Ödem sind die Ursachen in mehr als 50 % der Fälle unklar.^{15, 16} Ursachen könnten ein Reperfusionsschaden, Hyperglykämie, Thrombusmigration oder Reembolisierung sein. Frühere Studien zeigten eine Assoziation zwischen proximalen Gefäßverschlüssen^{16, 17}, großen

Gefäßverschlüssen^{17, 18}, kardioembolischen Ereignissen¹⁹ oder fluktuierenden Symptomen²⁰ und früher neurologischer Verschlechterung nach Lyse. Große Gefäßverschlüsse und kardioembolische Ereignisse waren häufiger in der lysierten NIHSS-0–1-Gruppe, jedoch sind die Daten über Gefäßverschlüsse sehr lückenhaft. Der Benefit der Thrombolyse überwiegt in der allgemeinen Schlaganfallpopulation im Vergleich zur frühen neurologischen Verschlechterung und sICH. Dies konnte in unseren Daten in der NIHSS-2–5-Gruppe gezeigt werden. Obwohl in dieser Gruppe die frühe neurologische Verschlech-

Conclusio

Die Thrombolyse in Schlaganfällen mit sehr milder Symptomatik (NIHSS 0–1) ist nicht wie erwartet mit einem besseren funktionellen Outcome vergesellschaftet. Im Gegenteil, es zeigen sich Hinweise, dass diese eventuell schädlich sein könnte. Weitere Untersuchungen sind nötig.

terung und die sICH-Rate höher waren, erreichten sie nach Thrombolyse ein funktionell besseres Ergebnis. Das wurde bereits in vorangegangenen Studien gezeigt.^{5, 21} Möglicherweise liegt der Grund für die unterschiedlichen Resultate der Lyse bei NIHSS 0–1 und NIHSS 2–5 darin, dass bei NIHSS 2–5 der größte Teil der Patient*innen an klaren, behinderten Symptomen litt. Die Entscheidung zur Lyse ist bei NIHSS 0–1 viel weicher und basiert auf nicht beschriebenen Faktoren (z. B. Hirnstamm oder Kleinhirnsymptome, Gefäßverschlüsse, fluktuierende Symptome), bei denen es häufiger zu schlechterem Outcome und neurologischer Verschlechterung kommt.^{20, 22–26} Hypothetisch könnte

in der Lysegruppe ein höherer Anteil dieser Faktoren vorhanden sein. Sollte dies der Fall sein, würden alle Patient*innen von der Thrombolyse profitieren. Möglicherweise ist die Thrombolyse in diesen Fällen zu schwach und die frühe neurologische Verschlechterung ist der natürliche Verlauf des Schlaganfalls oder eine Lysekomplikation. Die Hauptlimitation der Studie ist ein Indikationsbias. Andere sind das retrospektive De-

sign und die fehlende Randomisierung. Weiters ist das Follow-up nicht verpflichtend und der Datensatz unvollständig. Außerdem existieren keine Informationen über andere funktionelle Defizite neben dem NIHSS. Neben Berücksichtigung dieser Einschränkungen ist diese Studie aus einem großen, multizentrischen, prospektiven Datensatz, welche die Wirklichkeit sehr gut widerspiegelt. ■

1 Dharmoon MS, Moon YP, Paik MC et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2009; 40: 2805–2811.

2 Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2011; 42: 3110–3115.

3 Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007; 38: 2531–2535.

4 Ali SF, Siddiqui K, Ay H et al. Baseline predictors of poor outcome in patients too good to treat with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2016; 47: 2986–2992.

5 You S, Saxena A, Wang X et al. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol* 2018; 3: 22–27.

6 Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W and Ferrari J; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014; 45: 765–769.

7 Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 156–166.

8 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J and Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–1526.

9 Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.

10 Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* 2010; 74: 136–141.

11 Gatttringer T, Enzinger C, Fischer R et al. IV thrombolysis in patients with ischemic stroke and alcohol abuse. *Neurology* 2015; 85: 1592–1597.

12 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.

13 Romano JG, Smith EE, Liang L et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015; 72: 423–431.

14 Seners P, Turc G, Oppenheim C and Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 87–94.

15 Seners P and Baron JC. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke. *J Neurol* 2018; 265: 216–225.

16 Seners P, Turc G, Tisserand M et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors. *Stroke* 2014; 45: 2004–2009.

17 Simonsen CZ, Schmitz ML, Madsen MH et al. Early neurological deterioration after thrombolysis: clinical and imaging predictors. *Int J Stroke* 2016; 11: 776–782.

18 Kim JM, Moon J, Ahn SW, Shin HW, Jung KH and Park KY. The etiologies of early neurological deterioration after thrombolysis and risk factors of ischemia progression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 383–388.

19 Awadh M, MacDougall N, Santosh C, Teasdale E, Baird T and Muir KW. Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41: 1990–1995.

20 Smith EE, Abdullah AR, Petkova I, Rosenthal E, Koroshetz WJ and Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2497–2499.

21 Lan L, Rong X, Li X et al. Reperfusion therapy for minor stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019; 9: e01398.

22 Heldner MR, Jung S, Zubler C et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 755–760.

23 Rajasee V, Kidwell C, Starkman S et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67: 980–984.

24 Mazya MV, Cooray C, Lees KR et al. Minor stroke due to large artery occlusion. When is intravenous thrombolysis not enough? Results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur Stroke J* 2018; 3: 29–38.

25 Sommer P, Posekany A, Serles W et al. Is functional outcome different in posterior and anterior circulation stroke? *Stroke* 2018; 49: 2728–2732.

26 Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD and Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56: 1015–1020.



- ▶ Die **definitive Diagnose** einer zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) kann nur **histopathologisch** (Obduktion oder unterstützend bioptisch) erfolgen.
- ▶ Da die CAA je nach Art und Ausmaß der morphologischen Veränderungen mit einem erhöhten (Rezidiv-)Hirnblutungsrisiko in Verbindung steht, muss der **Einsatz von blutverdünnenden Medikamenten stets kritisch hinterfragt** und individuell eingeschätzt werden.
- ▶ Bei der CAA ist eine **sorgfältige Blutdruckkontrolle und -einstellung** auf Werte < 130/80mmHg die wichtigste und einfachste prophylaktische Maßnahme zur **Vermeidung von Blutungskomplikationen**.



Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)

Einleitung

Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist durch **Beta-Amyloid-Proteinablagerungen in kleinen und mittelgroßen kortikalen und leptomeningealen Hirngefäßen** charakterisiert. Dadurch kommt es zu einer zunehmenden Fragilität der Gefäßwände, und schlussendlich kann es zur Komplikation eines Blutaustritts subarachnoidal oder intrazerebral kommen. Zudem können Verschlussprozesse kleiner Arteriolen zu ischämischen Komplikationen wie Marklagerläsionen und (kortikalen) Mikroinfarkten führen.

Die sporadische CAA ist **stark altersabhängig** und manifestiert sich typischerweise jenseits des 70. Lebensjahres.

Klinisch kann sich die Erkrankung vor allem durch ein **akutes Schlaganfallsyndrom** bei Auftreten einer **akuten lobären Hirnblutung**, aber auch durch **transiente fokale neurologische Episoden („amyloid spells“)** oder durch eine **kognitive Beeinträchtigung und Demenz** bemerkbar machen. Zusätzlich können CAA-Veränderungen auch inzidentell im zerebralen MRT entdeckt werden (morphologische Charakteristika).

Die Beta-Amyloid-assoziierte Vaskulitis stellt eine seltene Form einer inflammatorischen Kleingefäßvaskulitis dar, auf die in diesem Artikel nicht näher eingegangen wird.

Auch seltene genetisch bedingte juvenile Formen der CAA werden hier nicht näher erörtert.



Assoz. Prof. Priv.-Doz. DDR. Thomas Gatteringer¹

Univ.-FA Dr. Sebastian Eppinger²

Klinische Abteilung für Allgemeine Neurologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Diagnostik

Die definitive Diagnose einer CAA kann nur histopathologisch (Obduktion oder unterstützend bioptisch) erfolgen. In den letzten Jahren wurden jedoch **praktikable In-vivo-MRT-Kriterien definiert** und weiterführend modifiziert, die zumeist eine zuverlässige Diagnose der Erkrankung klinisch und bildgebend erlauben. Die sogenannten **modifizierten Boston-MRT-Kriterien** (Tab., Abb. 1) beinhalten neben akuten oder chronischen lobären Hämatomen vor allem auch das Vorhandensein kortiko-subkortikal gelegener Mikroblutungen (im Gegensatz zu zentralen Mikroblutungen, wie sie für eine hypertensive Arteriosklerose typisch sind) sowie einer kortikalen superfiziellen (Hämo-)Siderose (CSS). Rezente Studien konnten zeigen, dass vor allem die konvexale Subarachnoidalblutung (cSAB) bzw. die CSS in blutungssensitiven MRT-Sequenzen (SWI oder T2*) sehr sensitiv für das Vorliegen einer CAA sind. Weiters wurden Mikroblutungen in peripherer zerebellärer Anordnung zunehmend mit einer CAA in Verbindung gebracht.

Auch in der zerebralen Computertomografie können Hinweise für das Vorliegen einer zugrundeliegenden CAA bei Vorhandensein eines lobären intrazerebralen Hämatoms gefunden werden; typische Charakteristika sind: fingerförmige Ausläufer des Hämatoms bzw. eine begleitende subarachnoidale Blutungskomponente (**Edinburgh-CT-Kriterien, Abb. 2**).

Weitere hinweisende diagnostische Informationen können auch die **Lumbalpunktion** (Reduktion von Amyloid-Beta-1-40 Protein im Gegensatz zu parenchymalen Amyloid-Plaques bei Morbus Alzheimer, die vorwiegend aus Amyloid-Beta-1-42 Protein bestehen) sowie das **zerebrale Positronenemissionstomogramm** (Amyloidmehrspeicherungen; Tracer Florbetapir und 11C-Pittsburgh Compound B) liefern.

Klinik

1. Lobäres intrazerebrales Hämatom

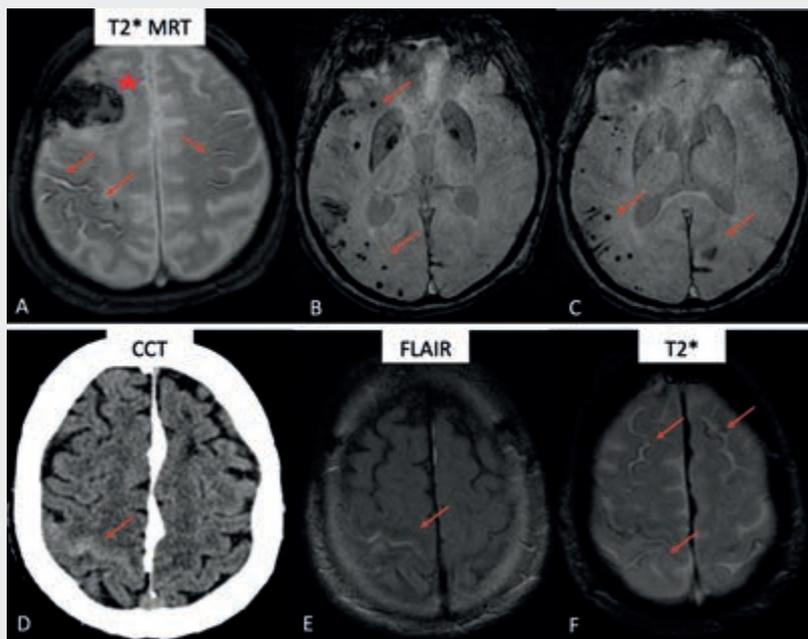
Ja nach Ausmaß und Lokalisation des intrazerebralen Hämatoms treten unterschiedliche, plötzliche fokale neurologische Ausfalls-

Tab.: Modifizierte Boston-Kriterien^{1, 2}

Definitive CAA	Obduktion zeigt: <ul style="list-style-type: none"> lobäre, kortikale oder kortiko-subkortikale Blutung schwere CAA mit Vaskulopathie Fehlen anderer diagnostischer Läsionen
Wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie	Klinische Information und Pathologie (evakuiertes Hämatom /kortikale Biopsie) zeigen: <ul style="list-style-type: none"> lobäre, kortikale oder kortiko-subkortikale Blutung CAA-Veränderungen in Biopsie Fehlen anderer diagnostischer Läsionen
Wahrscheinliche CAA (klinisch/MRT)	Klinische Daten/MRT zeigen: <ul style="list-style-type: none"> multiple Hämatome in lobären, kortikalen oder kortiko-subkortikalen Regionen (Kleinhirnblutungen erlaubt) <i>oder</i> einzelnes lobäres, kortikales oder kortiko-subkortikales Hämatom <i>und</i> fokale oder disseminierte (≥ 4 Sulci betroffen) superfizielle Siderose Alter ≥ 55 Jahre Ausschluss anderer Ursachen für die Blutung und superfizielle Siderose
Mögliche CAA (klinisch/MRT)	<ul style="list-style-type: none"> einzelnes lobäres, kortikales oder kortiko-subkortikales Hämatom <i>oder</i> fokale oder disseminierte (≥ 4 Sulci betroffen) superfizielle Siderose Alter ≥ 55 Jahre Ausschluss anderer Ursachen für die Blutung und superfizielle Siderose

Anmerkungen: Mikroblutungen werden ebenso als Blutungen gewertet. In den Originalkriterien wird auch das CCT zum Nachweis einer wahrscheinlichen oder möglichen CAA angeführt. Da in dieser Modalität chronische Blutungszeichen (v. a. Mikroblutungen oder superfizielle Siderose) nicht dargestellt werden können, sondern dafür blutungs-sensitive MRT-Sequenzen benötigt werden, wird das CT hier nicht angeführt/vorgeschlagen.

Abb. 1: CAA-Features im MRT (Boston-MRT-Kriterien)



Typische MRT-Charakteristika der CAA: **A:** Lobäres Hämatom frontal rechts (Stern). Zusätzlich zeigt sich eine disseminierte kortikale superfizielle Hämosiderose (Pfeile). **B und C:** Kortiko-subkortikale Mikroblutungen vorwiegend rechtshemisphäriell. In **D** (CCT), **E und F** (MRT) zeigt sich eine konvexale Subarachnoidalblutung. Neben der akuten SAB kommt in **F** eine kortikale Hämosiderose zur Darstellung.

erscheinungen bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen auf. Typisch für ein CAA-assoziiertes lobäres intrazerebrales Hämatom ist eine okzipitale und temporale Lokalisation. Wichtige Differenzialdiagnosen wie Lobähämatome bei **arteriovenöser Malformation** (jüngere Patient*innen → Gefäßdarstellung), **Sinusvenenthrombose** mit hämorrhagischer Infarzierung, vor allem im Versorgungsgebiet der Labbé'schen Vene (jüngere Patient*innen, prothrombotische Risikofaktoren → Venografie), **Einblutungen in einen ischämischen Infarkt oder Tumor** (zusätzliche bildgebende Hinweise für die jeweilige Entität) oder **traumatische (Kon-tusions-)blutungen** (Traumaanamnese, fronto- oder temporobasale Lokalisation, Contre-Coup) müssen berücksichtigt werden. Weiters ist anzumerken, dass Lobähämatome auch bei hypertensiver arteriosklerotischer Schädigung auftreten können. Typische Hämatomlokalisierungen infolge einer arteriellen Hypertension sind jedoch speziell die Basalganglien, der Thalamus, aber auch der Hirnstamm (Pons). Bei CAA-assoziiertem Hämatom finden sich typischerweise chronische bildgebende Zeichen einer CAA im MRT (**Tab., Abb. 1**).

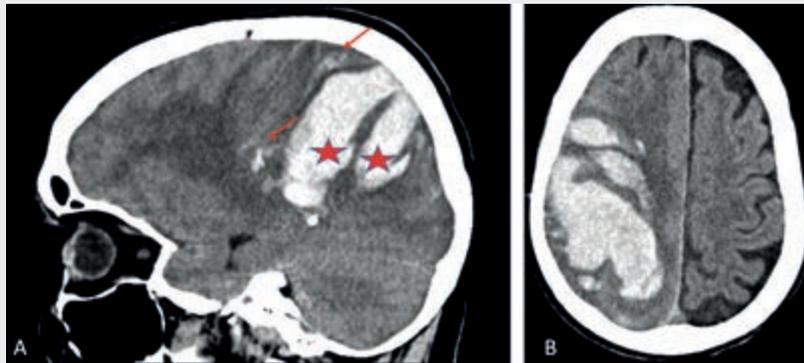
2. Transiente fokale neurologische Episoden („amyloid spells“)

Die CAA kann sich auch durch **transiente fokale neurologische Episoden (sogenannte „amyloid spells“)** bemerkbar machen. Diese sind durch zumeist **stereotyp auftretende fokale neurologische Ausfallssymptome** (Positiv- oder Negativsymptome) charakterisiert, die typischerweise einen **wandernden Charakter** aufweisen. Häufig findet sich ein sogenanntes *cheiro-orales Syndrom*; dabei kommt es zu einer wandernden Gefühlsstörung, die sich von den Fingerspitzen bis ins Gesicht/perioral ipsilateral ausbreitet. Semiologisch erinnern diese transienten fokalen neurologischen Episoden an eine „cortical spreading depolarization/depression“ (wie bei Migräne-Aura).

Als morphologisches Korrelat für diese klinischen Episoden, die in der Regel einige Minuten andauern und häufig rezidivieren, können fast immer eine cSAB, eine CSS oder seltener eine Mikroblutung detektiert werden ►

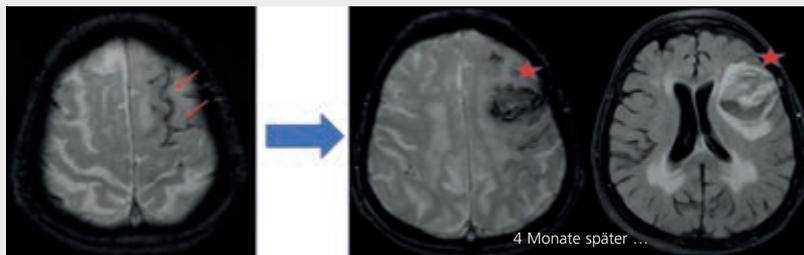


Abb. 2: CAA-Features im CCT (Edinburgh-CT-Kriterien)^{2, 3}



Typische morphologische Charakteristika einer CAA gemäß den Edinburgh-CT-Kriterien für lobäre intrazerebrale Hämatome: Fingerförmige Ausläufer der intrazerebralen lobären Blutung in der akut durchgeführten CCT lassen sich bei diesem Patienten sowohl in sagittaler (A, Sterne) als auch axialer Schichtführung erkennen (B). Weiters zeigen sich subarachnoidale Blutungskomponenten (A, Pfeile).

Abb. 3: „Amyloid spells“ bei superfizieller kortikaler Häm siderose mit nachfolgendem lobären Hämatom an dieser Stelle



Eine 77-jährige Patientin präsentierte sich mit mehreren über Minuten anhaltenden stets gleichartigen Episoden von wandernden Kribbelparästhesien, sich von den Fingerspitzen rechts über den rechten Arm in das Gesicht rechts (v. a. perioral) ausbreitend. Als morphologisches Korrelat fand sich in T2*-MRT Sequenzen eine kortikale superfizielle Häm siderose frontal links (rote Pfeile), klinisch sog. Amyloid Spells entsprechend. Daneben fanden sich zahlreiche kortiko-subkortikale Mikroblutungen (hier nicht dargestellt). Vier Monate später kam es im Bereich der kortikalen superfiziellen Häm siderose zum Auftreten eines lobären Hämatoms (Stern, T2* und FLAIR-MRT-Sequenz).

(Abb. 3). Klinisch bedeutsam ist, dass derartige Episoden nicht als TIA fehlinterpretiert werden dürfen, da solche Patient*innen ein hohes nachfolgendes Hirnblutungsrisiko aufweisen, das sich nach Einleitung einer thrombozytenaggregationshemmenden/antikoagulatorischen Therapie deutlich erhöhen würde. Rezente Studien konnten zeigen, dass es, wie exemplarisch in **Abbildung 3** dargestellt, im Bereich der ehemaligen cSAB bzw. der CSS, die sich durch fokale neurologische Episoden bemerkbar machen, häufig im Verlauf zum Auftreten eines Lobärhämatoms kommt.

Vor diesem Hintergrund scheint es in der Praxis wichtig, dass bei (älteren) Patient*innen, die sich mit wiederkehrenden, wandernden fokalen neurologischen Ausfallssymptomen präsentieren, eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden sollte, da vor allem chroni-

sche CAA-Veränderungen (CSS, Mikroblutungen), aber auch eine cSAB nach einigen Tagen im CT nicht (mehr) detektiert werden können.

Die Therapie von transienten fokal neurologischen Episoden ist bis dato unklar. Eingesetzt wurden in Fallserien sowohl Antikonvulsiva als auch Kalziumantagonisten bzw. andere Migräneprophylaktika. EEG-Untersuchungen bleiben bei diesen Patient*innen jedoch in den allermeisten Fällen ohne Nachweis spezifischer epileptischer Veränderungen.

Somit stellen vor allem das Erkennen der „amyloid spells“ (und deren differenzialdiagnostische Abgrenzung insbesondere zu transienten ischämischen Attacken sowie der Ausschluss von Stenosen und Kardioemboliequellen, Migräne-Aura und epileptischen Anfällen) und das Vermeiden blutverdünnender

Medikamente die wichtigsten Therapiemaßnahmen dar.

3. Kognitive Dysfunktion und Demenz

Durch kumulierende mikroangiopathische bzw. CAA-Veränderungen (Lobärhämato-me, Mikroblutungen, CSS sowie auch ischämischer Marklagerläsionen) kommt es typischerweise im Verlauf zum Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung und Demenz. Das Risiko, nach CAA-assoziiertem intrazerebralem Hämatom eine Demenz zu entwickeln, ist deutlich höher als nach hypertensive bedingter Hirnblutung (25 % versus 10 % nach einem Jahr).

Das neuropsychologische Profil entspricht eher dem Profil einer vaskulären kognitiven Beeinträchtigung und Demenz als jenem einer Alzheimer'schen Erkrankung. Somit stehen vor allem eine exekutive Dysfunktion, Konzentrationsstörungen, eine psychomotorische Verlangsamung etc. stärker als Gedächtnisstörungen im Vordergrund.

Therapeutische Überlegungen

Aktuell steht keine kausale Therapie für die Heilung oder für das Stoppen des Fortschreitens der CAA zur Verfügung.

Da die CAA je nach Art und Ausmaß der morphologischen Veränderungen mit einem erhöhten (Rezidiv-)Hirnblutungsrisiko in Verbindung steht, muss der Einsatz von blutverdünnenden Medikamenten stets kritisch hinterfragt und individuell eingeschätzt werden. Das Risiko, nach einer CAA-assoziierten Hirnblutung eine erneute Hirnblutung zu erleiden, liegt bei ca. 10 %/Jahr (im Vergleich zu ca. 2 % bei Z. n. hypertensiver Stammganglienblutung). Das Risiko ist besonders bei Patient*innen mit transienten fokal neurologischen Episoden in Zusammenhang mit hämorrhagischen Imagingmarkern (cSAB, CSS) deutlich erhöht – ebenso bei Vorliegen mehrerer stattgehabter Hirnblutungen oder multipler Mikroblutungen. Vor allem bei disseminierter CSS ist das nachfolgende Hirnblutungsrisiko deutlich erhöht.

Der Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern stellt bei gegebener Indikation (entsprechendes Risiko ischämischer kardio/ze-

rebrovaskulärer Endpunkte bei KHK, PAVK oder Z. n. Schlaganfall) weniger ein Problem dar als der Einsatz von oralen Antikoagulantien.

Asymptomatische Mikroblutungen allein sollten bei gegebener Indikation keine Kontraindikation für den Einsatz einer Thrombolysetherapie oder Antikoagulationstherapie darstellen. Beachtet werden sollte jedoch, dass ab >10 Mikroblutungen das Risiko für intrazerebrale Einblutungen im Kontext einer systemischen Thrombolysetherapie beim akuten Schlaganfall signifikant erhöht ist.

In Zukunft werden randomisierte Studien, die den Einsatz von NOAK bei Patient*innen mit stattgehabter Hirnblutung und Vorhofflimmern untersuchen, weiteren Aufschluss über das optimale Management in dieser Konstellation geben.

In der Zwischenzeit stellt auch der interventionelle Herzschluss eine praxisrelevante Alternative bei Patient*innen mit Vorhofflimmern und mit hohem Hirnblutungsrisiko

dar. Ein interdisziplinäres Management zwischen erfahrenen Kardiolog*innen und Neurolog*innen ist jedoch essenziell, da eine gerinnungsaktive Therapie im Rahmen des Herzschlusses peri- und postinterventionell angezeigt ist. Am Universitätsklinikum Graz überblicken wir eine Kohorte von ca. 30 Patient*innen, die aufgrund eines hohen Hirnblutungsrisikos einen Herzschluss bei Vorhofflimmern erhielten. Dank eines individualisierten peri- und postinterventionellen Gerinnungsmanagements kam es bis dato zu keinem Auftreten relevanter hämorrhagischer oder thromboembolischer Komplikationen.

Auch bei der CAA ist eine sorgfältige Blutdruckkontrolle und -einstellung auf Werte < 130/80mmHg die wichtigste und einfachste prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung von Blutungskomplikationen. In der sogenannten PROGRESS-Studie konnte der Nutzen der Blutdrucksenkung nicht nur bei Patient*innen mit Z. n. hypertoniebedingtem

intrazerebralem Hämatom, sondern v. a. auch für Patient*innen mit Hirnblutung infolge einer zerebralen Amyloidangiopathie klar nachgewiesen werden.

Abschließend bleibt anzumerken, dass der Einsatz von Statinpräparaten bei CAA-Patient*innen keine Kontraindikation darstellt, insbesondere dann nicht, wenn Statine bei ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen indiziert sind. ■

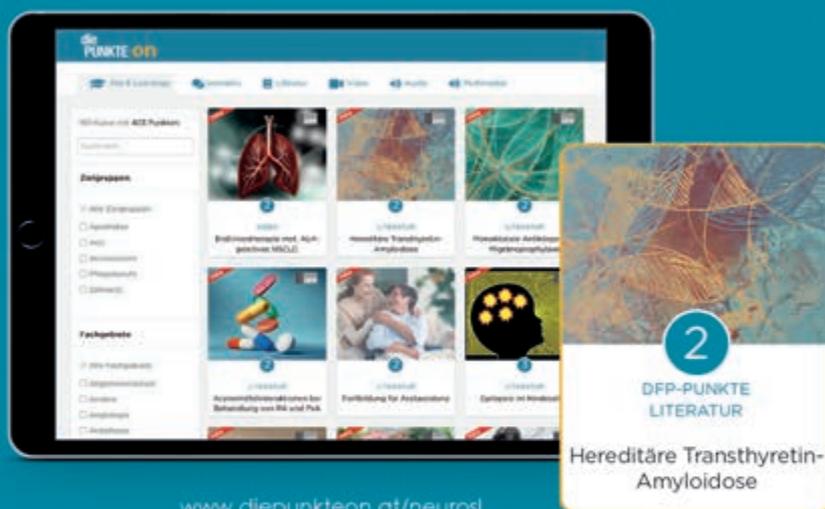
¹ Linn et al. Prevalence of superficial siderosis in patient with cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 2010; 74(17): 1346-50.

² Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. Lancet Neurol. 2018 Mar; 17(3): 232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1 Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331631; PMCID: PMC5818029.

³ Salman Ra-S, Rodrigues M. Prädiktionsmodell auf Basis von Computertomografie und APO-E-Genetik. neurologisch. 2018; 1: 84-85. <https://www.medmedia.at/neurologisch-ausg/praediktionsmodell-auf-basis-von-ct-und-apo-e-genetik/>

die
PUNKTE:ON

Mit diesem Thema online
DFP-Punkte sammeln:



www.diepunkteon.at/neuro1

MedMedia

www.diepunkteon.at/app

kompetent | effizient | innovativ

- ▶ Es sind Studien erforderlich, um die **Mechanismen der Epileptogenese nach einem Schlaganfall** zu klären und zuverlässige Biomarker zu identifizieren.
- ▶ Es gilt festzustellen, ob eine **verlängerte Video-EEG-Überwachung während der ersten 72 Stunden nach dem Schlaganfall** Vorteile gegenüber einem routinemäßigen, kurzzeitigen EEG zur Erkennung von Anfällen nach dem Schlaganfall bieten kann.
- ▶ Langfristige, prospektive, multizentrische Studien mit großen Patient*innenkohorten und Schlaganfallregistern sind erforderlich, um eine **Praxisleitlinie zur Diagnose und Behandlung der PSE** zu erarbeiten.



Schlaganfallassoziierte epileptische Anfälle und Post-Stroke-Epilepsie

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für Behinderungen in den Industrieländern.^{1, 2} Bei geschätzten drei bis sechs Millionen Schlaganfällen jährlich ist jeder sechste Erwachsene davon betroffen.³ Aufgrund des epidemiologischen Wandels ist in den nächsten Jahren mit einer deutlichen Zunahme an Schlaganfällen zu rechnen.⁴ Die Fortschritte in der Schlaganfallbehandlung haben zu einem drastischen Rückgang der Sterblichkeitsrate bei Schlaganfällen geführt, jedoch hat die Zahl der Schlaganfallüberlebenden mit Behinderung weltweit zugenommen.⁵ Schlaganfallüberlebende haben ein erhöhtes Risiko für neu aufgetretene epileptische Anfälle, zusätzlich stellt der Schlaganfall die Hauptursache für erworbene Epilepsie bei Erwachsenen dar.⁶ Epileptische Anfälle können das Outcome und die Lebensqualität nach dem Schlaganfall negativ beeinflussen,^{7, 8} und die Kosten im Krankenhaus erhöhen.⁹ Epileptische Anfälle nach Schlaganfall werden gemäß der International League Against Epilepsy (ILAE) in akut symptomatische Anfälle (ASA) innerhalb von 7 Tagen und unprovokierte Anfälle nach 7 Tagen unterteilt.¹⁰ Schlaganfälle stellen eine der wichtigen Ursachen für akut symptomatische Anfälle dar (Abb. 1). Erstere haben ein niedriges Rezidivrisiko, zweitere hingegen führen bei 70 % zu einem neuerlichen Anfall und erfüllen bereits die Kriterien einer beginnenden Epilepsie.¹¹

Frühe und späte Anfälle nach einem Schlaganfall

Die Unterscheidung zwischen frühen und späten Anfällen nach einem Schlaganfall ist unerlässlich, da sie die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen unterstreicht. Frühe Anfälle nach einem Schlaganfall spiegeln eine akute und möglicherweise reversible zerebrale Schädigung wider (akut symptomatisch oder provoziert), während späte (unprovokierte) Anfälle für langanhaltende Veränderungen im Gehirn nach dem Schlaganfall sprechen, die mit einem hohen Rezidivrisiko und einer Post-Stroke-Epilepsie verbunden sind (Abb. 2). Die zeitliche Grenze, um einen Anfall als unprovokiert zu betrachten, liegt meist zwischen einer und zwei Wochen nach dem Schlaganfall, in Analogie zum Konzept der frühen und späten posttraumatischen Anfälle.¹² Die Unterscheidung, welche Anfälle noch in die Akutphase und welche in die Spätphase gehören – und damit eine beginnende Epilepsie darstellen –, ist nicht immer einfach und stellt Kliniker*innen immer wieder vor eine Herausforderung.¹³ Eine entscheidende Studie in Rochester, Minnesota, zeigte, dass ein Anfall innerhalb von sieben Tagen nach einem Schlaganfall mit einem Zehn-Jahres-Risiko für einen nachfolgenden unprovokierten Anfall von 33 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 20,7–49,9), während ein Anfall sieben Tage nach einem Schlaganfall mit einem



Priv.-Doz. Dr. med. J. Sebastian Mutzenbach
Christian-Doppler-Klinik
– Uniklinikum Salzburg,
Universitätsklinik für Neurologie,
neurologische Intensivmedizin und
Neurorehabilitation der PMU



Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP
Christian-Doppler-Klinik – Uni-
klinikum Salzburg, Universitätsklinik
für Neurologie, neurologische
Intensivmedizin und Neurorehabili-
tation der PMU und Neuroscience
Institute Salzburg, Europäisches
Referenznetzwerk für seltene und
komplexe Epilepsien EpiCARE

Zehn-Jahres-Risiko von 71,5 % (95%-KI: 59,7–81,9)¹⁴ einhergeht. Aufgrund dieser Unterschiede in der Patient*innenprognose sind derzeit sieben Tage als Grenzwert für die Einstufung eines Anfalls in akut symptomatisch und unprovokiert nach Schlaganfall empfohlen.¹⁰ Nach den neuesten Diagnosekriterien kann ein einzelner Anfall mit einem Rückfallrisiko von > 60 % innerhalb der nächsten zehn Jahre als Epilepsie diagnostiziert werden.¹¹ Wie die Rochester-Studie gezeigt hat, haben Patient*innen mit einem einzigen späten Anfall nach Schlaganfall ein solches Risiko. Daher ist ein unprovokierter Anfall nach einem Schlaganfall mit einer

Abb. 1: Ursachen von akut symptomatischen Anfällen

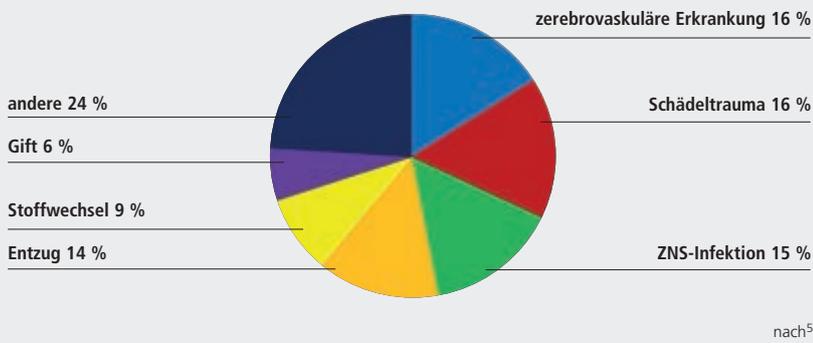
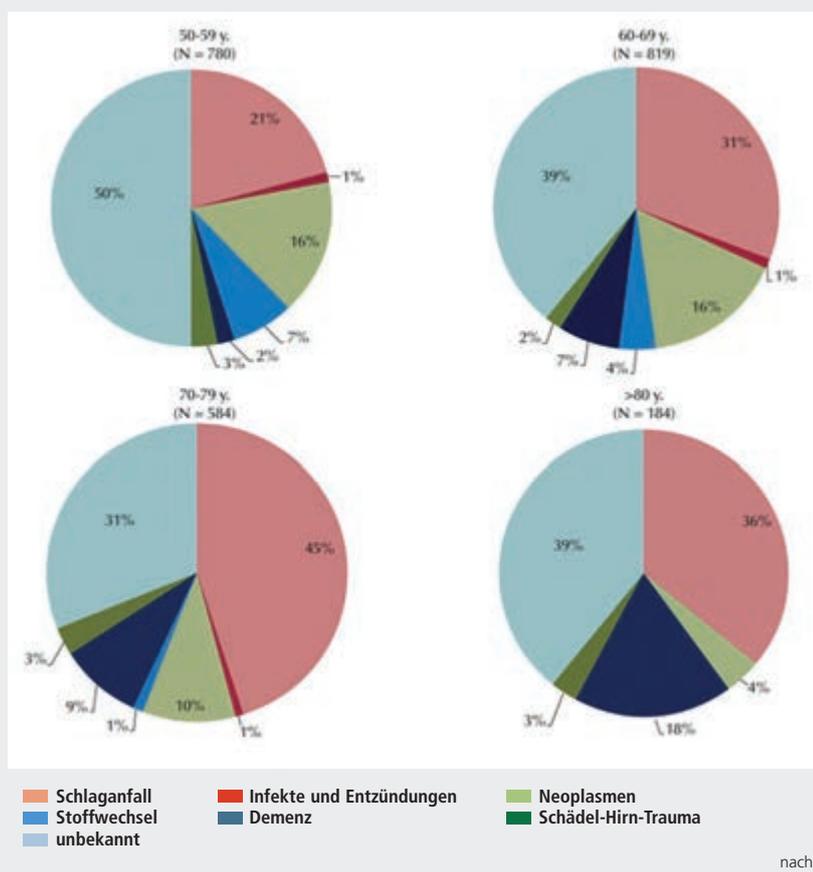


Abb. 2: Verteilung der wichtigsten Ursachen von Epilepsiesyndromen entsprechend den Altersgruppen



Epilepsie gleichzusetzen („post-stroke epilepsy“, PSE).¹³

Pathophysiologie

Es wird angenommen, dass ASA nach einem Schlaganfall das Ergebnis einer akuten biochemischen Dysfunktion und der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter sind, die zu vorübergehenden Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit und elektrisch reizbarem

Gewebe führen.¹⁵ Zu den proexzitatorischen zellulären Veränderungen, die auf eine akute ischämische neuronale Schädigung folgen, gehören die Akkumulation von intrazellulärem Kalzium und Natrium sowie erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentrationen, die zu einer Depolarisierung des Transmembranpotenzials führen und die Anfallsschwelle senken können.¹⁵ Wiederkehrende epileptiforme neuronale Entladungen wurden in

neuronalen Netzwerken überlebender Neuronen beobachtet, und in der ischämischen Penumbra treten nach experimentellem Verschluss der mittleren Hirnarterie vorübergehende Depolarisationen auf.¹⁶

Der Mechanismus der Anfallsauslösung durch eine intrazerebrale Blutung (ICB) ist weniger eindeutig geklärt. Es wurde angenommen, dass Blutprodukte im Parenchym und Derivate des Häm- und Eisenstoffwechsels eine fokale zerebrale Reizung begünstigen. Bemerkenswerterweise ist die hämorrhagische Transformation eines ischämischen Hirninfarkts mit einem deutlich höheren Risiko für akute symptomatische Anfälle verbunden als ein ischämischer Schlaganfall allein, was die Rolle der Blutextravasation bei der Entwicklung abnormaler epileptiformer Aktivität weiter unterstützt.¹⁷

Unprovokierte Anfälle spiegeln sich in der strukturellen Veränderung des neuronalen Netzwerkes auf dem Boden der zerebrovaskulären Schadens wider.¹⁸ Während der Epileptogenese nach einem Schlaganfall erfährt das Gehirn molekulare und zelluläre Veränderungen, die seine Erregbarkeit erhöhen und schließlich zum Auftreten wiederkehrender spontaner Anfälle führen. Diese fortschreitenden neuronalen Veränderungen umfassen selektiven neuronalen Zelltod und Apoptose, Veränderungen der Membraneigenschaften, mitochondriale und Rezeptorveränderungen (z. B. Verlust von GABAergen Rezeptoren), Deafferenzierung und kollaterale Ausbreitung.^{5, 19, 20}

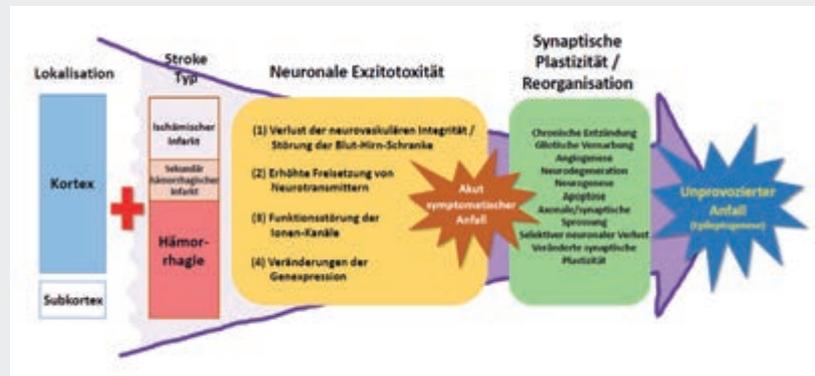
Thrombin, ein Hauptbestandteil der Gerinnungskaskade, und sein proteaseaktivierter Rezeptor 1 (PAR1) können zu einer maladaptiven Plastizität beitragen, die zu dauerhaften strukturellen Veränderungen im Gehirn mit veränderten Neuronenfeuern und Schaltkreisfehlfunktionen führen.²¹ Veränderungen der Genexpression nach einem Schlaganfall können ebenfalls eine Rolle bei der Epileptogenese spielen, da sie mit einer beeinträchtigten Neuroprotektion, abweichender synaptischer Plastizität, Hochregulierung neuronaler Erregbarkeit und einer verstärkten gliotischen Narbenbildung verbunden sein können.²⁰ (Abb. 3)

Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz von ASA nach jeglichem Schlaganfall betrug in den bisherigen Studien ►



Abb. 3: Kaskade von Ereignissen nach dem Einsetzen des Schlaganfalls



Unterscheidung Lokalisation (kortikale und subkortikale Läsion) und Subtyp (Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer hämorrhagischen Läsion), Mechanismus von akut symptomatischen und unprovokierten Anfällen durch neuronale Exzitotoxizität und synaptische Plastizität/Reorganisation.

modifiziert nach⁵

3–6 %. Die Inzidenz nach einem hämorrhagischen Schlaganfall ist höher (10–18 %) als nach einem ischämischen (2–4 %).¹⁷ Einschränkung ist zu erwähnen, dass nicht viele epidemiologische Studien zu ASA durchgeführt wurden und somit die tatsächliche Inzidenz unklar bleibt (oft retrospektive Untersuchungen mit inkompletter Diagnostik und fehlender Trennung zwischen ASA und unprovokierten Anfällen).²² Bentes und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass die Inzidenz von schlaganfallassoziierten Anfällen bei genauer Untersuchung (z. B. mit Video-EEG und seriellen EEG-Untersuchungen) weitaus höher ist: Innerhalb des ersten Jahres nach Schlaganfall hatten 25,8 % der Patient*innen einen epileptischen Anfall; wähen der ersten Wochen hatten über 14 % einen Anfall und 2,6 % einen nichtkonvulsiven Status epilepticus.²³ Es ist also daraus abzuleiten, dass in den Schlaganfallereinheiten ein Neuromonitoring – z. B. mit kontinuierlichem Video-EEG in Analogie zu den Intensivstationen – einen klinischen Mehrwert bringt und die Patient*innenversorgung verbessern kann. Lobäre intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und ischämische Infarkte mit sekundärer Hämorrhagie zeigen eine stärkere Assoziation mit ASA als der ischämische Schlaganfall.¹⁷ Obwohl ein ischämischer Schlaganfall im Vergleich zu einer intrazerebralen Blutung mit einem geringeren Risiko verbunden ist, ist er aufgrund seiner höheren Inzidenz für eine größere Gesamtlast von Anfällen nach einem Schlaganfall verantwortlich und stellt die

führende Ätiologie akuter symptomatischer Anfälle bei älteren Menschen dar (Abb. 2).⁶ Die meisten ASA im Zusammenhang mit einem hämorrhagischen Schlaganfall treten zu Beginn oder innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Nach einer zerebralen Ischämie treten ASA im Allgemeinen während der ersten ein bis zwei Tage auf (zwei Drittel innerhalb der ersten 24 Stunden). Die fokale Schädigung, einschließlich der ischämischen Penumbra, fungiert als Anfallsgenerator fokaler Anfälle, von fokalem Status epilepticus und bei schneller Ausbreitung zu bilateral tonisch klonischen Anfällen oder einem konvulsiven Status epilepticus.²⁴ Eine kortikale Beteiligung ist ein gut charakterisierter Risikofaktor für das Auftreten von ASA sowohl beim ischämischen²⁵ als auch hämorrhagischen Schlaganfall.²⁶ Darüber hinaus hat eine große retrospektive Analyse nichtneurologische Infektionen und ein niedriges prämorbid funktionelles Niveau als gemeinsame Risikofaktoren für ASA identifiziert.^{27, 28} Sowohl beim ischämischen als auch beim hämorrhagischen Schlaganfall sind ASA prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer nachfolgenden Epilepsie^{23, 29, 30} Eine Antiepileptika-Medikation („anti seizure medicine“, ASM), die zum Zeitpunkt des ASA begonnen wird, reduziert jedoch nicht das Risiko einer späteren Epilepsie.³¹ Die Inzidenz für einen unprovokierten Anfall mehr als 7 Tage nach einem zerebrovaskulären Ereignis beträgt 10–12 % innerhalb eines Zeitraumes von 5–10 Jahren. Dabei ist die Inzidenz nicht unterschiedlich bezüglich

der Art des Schlaganfalls (Blutung oder Ischämie). Bekannte Risikofaktoren für einen unprovokierten Anfall nach Schlaganfall (der aufgrund des hohen Rezidivrisikos > 70 % als Epilepsie gewertet werden muss¹³) sind: (i) kortikale Lokalisation, (ii) die Größe der Läsion und (iii) akut symptomatische Anfälle (innerhalb von 7 Tagen). Spezifische Risikofaktoren für ICB in einer finnischen Kohorte waren neben kortikaler Lokalisation und ASA ein Hämatomvolumen > 10 ml bei Beginn und ein jüngerer Alter (< 65 Jahre), möglicherweise als Ausdruck der höheren Überlebensrate bei jüngeren Patient*innen.³²

Akute Schlaganfalltherapien und epileptische Anfälle

Akute Schlaganfalltherapien, einschließlich intravenöser Thrombolyse (IVT) und mechanischer Thrombektomie (MT), können das Risiko von epileptischen Anfällen entweder erhöhen oder verringern. In experimentellen Modellen hat sich gezeigt, dass rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator sowohl neurotoxische als auch prokonvulsive Effekte hat, wie beispielsweise den Verlust GABAerger inhibitorischer Interneuronen, die Hochregulierung von Matrix-Metalloproteinasen, die Verstärkung der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und die übermäßige Produktion von Stickstoffmonoxid. Gleichzeitig sind aber auch neuroprotektive und antikonvulsive Eigenschaften beschrieben, wie etwa die Stimulierung des „brain-derived neurotrophic factor“, die Hemmung der Apoptose und die Stabilisierung der zellulären Energieversorgung.³³ Plötzliche Veränderungen der zerebralen Perfusion und die Wiederherstellung der Hirndurchblutung können eine Entzündungskaskade auslösen, die zur Entwicklung des Reperfusionssyndroms und der nachfolgenden Anfälle beiträgt. Andererseits kann eine erfolgreiche Rekanalisierung das Ausmaß der primären Hirnläsion begrenzen.³⁴ In einer prospektiven Studie mit 516 Patient*innen mit ischämischen Schlaganfall wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit akut symptomatischer Anfälle bei den Patient*innen festgestellt, die eine Reperfusionstherapie mit IVT und MT erhielten, im Vergleich zu den Patient*innen, die keine Reperfusionstherapie erhielten.³⁵ Umgekehrt war in einer Fall-Kontroll-Studie, die an einem einzigen Schlaganfallzentrum durchgeführt

wurde, die IVT unabhängig vom Auftreten von ASA nach dem Schlaganfall assoziiert.³⁶ Bislang gibt es nicht genügend Daten, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen, und der tatsächliche Einfluss der akuten Schlaganfallbehandlung auf das Anfallsrisiko bleibt unklar.³³

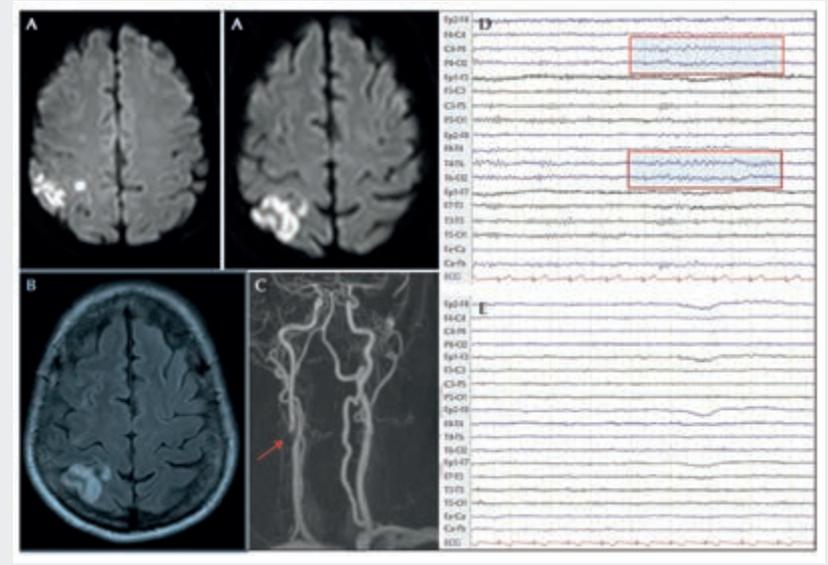
Management von akut symptomatischen Anfällen

Bei akut symptomatischen Anfällen und Status epilepticus muss immer (!) nach der Ursache geforscht werden. Nachdem die Inzidenz von Schlaganfällen, aber auch von neu auftretenden Epilepsien im Alter zunimmt, kommt es nicht selten zu klinisch relevanten Überlegungen, ob ein Anfall akut oder „remote“ (residual) symptomatisch ist und welche Ursache dahintersteckt. Akut oder neu auftretende Anfälle, die durch einen Schlaganfall ausgelöst werden, können unter Umständen zu einer verzögerten Schlaganfalldiagnostik führen. Auf der anderen Seite können nichtkonvulsive Anfälle oder Status epilepticus sogenannte „stroke mimics“ darstellen. Nur eine umfassende Akutdiagnostik (Klinik, MRI, EEG) kann hier die richtige Zuordnung und die rasche Bestimmung der Ursache erzielen (Abb. 4).

In Hinblick auf die Behandlung akut symptomatischer Anfälle gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz, dass die primärprophylaktische Gabe einer ASM vor einem etwaigen ASA diesen verhindert, und kann daher nicht empfohlen werden. Das generelle Risiko für einen ASA beträgt 3–6 %, aber individuelle Risiken, z. B. nach Blutungen und kortikaler Beteiligung, reichen bis 40 %.^{23, 29, 31} Im Setting einer Intensivstation wird ein kontinuierliches EEG-Monitoring bei allen Patient*innen mit Schlaganfall empfohlen, die eine unklare oder eine persistierende veränderte Bewusstseinsstörung aufweisen, um nichtkonvulsive Anfälle bzw. einen nichtkonvulsiven Status epilepticus auszuschließen.³⁷

Das Risiko, weitere ASA zu entwickeln, ist nach dem ersten ASA erhöht.³⁸ Die sekundärprophylaktische Gabe eines AED nach ASA kann das Auftreten eines weiteren ASA verhindern, nicht aber das Auftreten eines unprovzierten Anfalles und somit eine Epilepsie.^{18, 39} Es wird daher die sekundärprophylaktische Verabreichung einer ASM nach

Abb. 4: Akut symptomatischer Anfall bei kortikalem Infarkt¹³



einem ASA nicht generell empfohlen. Das Rezidivrisiko für einen neuerlichen Anfall ist mit 10–20 % niedrig.

Das 10-Jahres-Risiko für einen unprovzierten Anfall beträgt 30 %. In der klinischen Praxis wird dennoch häufig eine ASM begonnen, um einen weiteren ASA zu verhindern. Konzeptionell beruht dieser Ansatz oft auf pathophysiologischen Überlegungen, einschließlich erhöhter neuronaler Exzitotoxizität, Peri-Infarkt-Depolarisationen und Entzündungsreaktionen in den ersten Stunden und Tagen nach Schlaganfall⁴⁰, die allesamt Risikofaktoren für ein akutes Wiederauftreten von ASA darstellen. Dabei sollte eine ASM ausgewählt werden, die sehr schnell titriert und intravenös verabreicht werden kann und keine signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweist. Eine der am häufigsten verschriebenen ASMs, die diese Merkmale erfüllt, ist Levetiracetam (LEV).

Die ASM sollte nach der Akutphase so rasch wie möglich wieder beendet werden. Daten darüber, wie lange eine Behandlung nach ASA erfolgen sollte, fehlen jedoch weitgehend. In Extrapolation aus der Literatur über posttraumatische Anfälle nach Schädel-Hirn-Trauma kann geschlussfolgert werden, dass eine ein- bis zweiwöchige ASM-Gabe die Rate der frühen Anfälle senkt, eine längere Behandlung jedoch wahrscheinlich nicht wirksam ist und unnötiger-

weise mögliche Nebenwirkungen zur Folge hat.¹⁴ Zwei Studien entwickelten Scores zur Abschätzung des Langzeitrisikos von unprovzierten Anfällen nach akuten zerebrovaskulären Ereignissen. Der CAVE-Score zeigt ein Fünf-Jahres-Anfallsrisiko von 46,2 % bei Patient*innen nach intrazerebraler Blutung basierend auf den folgenden vier Variablen: akut symptomatischer Anfall nach dem Ereignis, kortikale Beteiligung, Blutungsvolumen von mehr als 10 ml und Alter von weniger als 65 Jahren.³² Der SeLECT-Score zeigt ein Fünf-Jahres-Anfallsrisiko von mehr als 50 % bei Patient*innen nach einem ischämischen Schlaganfall anhand der folgenden vier oder fünf Kriterien: akut symptomatische(r) Anfall/Anfälle nach dem Schlaganfall, schwerer Schlaganfall (NIHSS ≥ 11), kortikale Beteiligung und atherosklerotische Großgefäßerkrankung und/oder Beteiligung des A. cerebri media-Stromgebietes.²⁹ Bei diesen individuellen Risikokonstellationen kann eine langfristige sekundäre ASM-Prophylaxe indiziert sein.

Management von unprovzierten Anfällen und Post-Stroke-Epilepsie

Es gibt derzeit keine Evidenz, dass die primärprophylaktische Gabe einer ASM einen unprovzierten Anfall nach Schlaganfall verhindert.¹⁸ Das generelle Risiko für einen unprovzierten Anfall nach Schlaganfall innerhalb von 5–10 Jahren beträgt insge- ►



Tab.: Publikationen über klinische Effektivität und Verträglichkeit von AED zur PSE-Behandlung

Autor	Studien- design	evaluierte AEDs	Anzahl/ Ätiologie	Verlaufs- zeit	Anfallsrezi- div	Hauptergebnisse
Gilad et al., 2007	prospektiv randomisiert	LTG vs. CBZ-CR	64 ischämisch	12 Monate	LTG 28 % CBZ-CR 56 %	kein Unterschied in Effektivität, bessere Verträglichkeit von LTG
Kutlu et al., 2008	prospektiv observational	LEV	34 ischämisch	17,7 Monate	18 %	gute Effektivität und Verträglichkeit von LEV
Belcastro et al., 2008	prospektiv observational	LEV	35 ischämisch	18 Monate	9 %	gute Effektivität und Verträglichkeit von LEV
Consoli et al., 2012	prospektiv randomisiert	LEV vs. CBZ-CR	79 ischämisch 27 hämorrhag	13,5 Monate	LEV 6 % CBZ-CR 15 %	kein Unterschied in Effektivität, bessere Verträglichkeit von LEV
Huang et al., 2015	retrospektiv observational	PHT, VPA, CBZ, neue AEDs	1729 ischämisch 1893 hämorrhag	Monate	PHT 1,05; VPA 0,7; CBZ 0,4; neue 0,38	bessere Effektivität von VPA und neue AEDs als PHT

Antiepileptic Drug (AED), controlled-release Carbamazepine (CBZ-CR), Lamotrigine (LTG), Levetiracetam (LEV), Valproate (VPA), Phenytoin (PHT)

modifiziert nach⁵

samt 10–12 % und nimmt erst mit der Dauer des Intervalls zu. In Fällen mit erhöhtem Risiko nach Blutungen oder malignem Mediainfarkt nach dekompressiver Kraniektomie liegt dieses in der Regel um 50 %.^{29, 32, 41} Ungeklärt ist, ob das funktionelle Outcome oder die Mortalität des Schlaganfalls durch einen singulären Anfall beeinflusst wird. Eine prospektive randomisierte Antiepileptogenesestudie fand einen potenziell positiven Effekt von Valproinsäure (VPA) verglichen mit Placebo bei 72 Patient*innen mit spontaner ICB das neurologische Outcome betreffend (niedrigerer NIHSS-Score nach einem Jahr in der VPA-Gruppe).⁴²

Der präventive Einsatz von Benzodiazepinen oder Phenytoin zeigte allerdings eindeutig negative Auswirkungen auf das neurologische (funktionelle) Outcome.^{43, 44} Somit kann auch anhand von Antiepileptogenesestudien eine primärprophylaktische ASM-Gabe inklusive Benzodiazepinen bei Patient*innen mit ICB nicht empfohlen werden.

Bezüglich der Sekundärprophylaxe nach einem unprovzierten Anfall ist Folgendes festzuhalten: Aufgrund der Höhe des Rezidivrisikos von zumindest 60 % innerhalb von 10 Jahren wird auf Basis der Epilepsie-Definition der ILAE eine Therapie empfohlen.^{13, 31} Die Therapie sollte mehrere Jahre fortgesetzt werden, da das Rezidivrisiko bei läSIONellen Epilepsien nach Absetzen über 50 % beträgt.⁴⁵ Die Entscheidung über einen Absetzversuch kann nur im Einzelfall, gemeinsam mit den Erkrankten, getroffen werden.

Auswahl der Medikamente zur Behandlung der Post-Stroke-Epilepsie

Die klinische Effektivität und Verträglichkeit von Carbamazepin mit kontrollierter Freisetzung (CBZ-CR) mit Lamotrigin (LTG)⁴⁶ und LEV⁴⁷ zur PSE-Behandlung wurde in zwei randomisierten, nichtverblindeten, offenen Studien verglichen. Die Rate der Anfallsfreiheit nach 12 Monaten betrug 44 % für CBZ-CR und 72 % für LTG bzw. 85 % für CBZ-CR und 94 % für LEV, ohne signifikante Unterschiede. LTG und LEV waren besser verträglich als CBZ-CR. Beide Studien waren durch die kleine Fallanzahl limitiert (Tab.). Eine Netzwerk-Metaanalyse dieser Studien ergab keinen Unterschied zwischen LEV und LTG in Bezug auf die Anfallsfreiheit (OR: 0,86; 95%-KI: 0,15–4,89), zeigte aber ein häufigeres Auftreten von unerwünschten Ereignissen für LEV als für LTG (OR: 6,87; 95%-KI: 1,15–41,1).⁴⁸ Eine randomisierte, doppelblinde Studie zu ASMs bei Epilepsiepatient*innen im Alter von ≥ 60 Jahren (zwei Drittel hatten eine zerebrovaskuläre Ätiologie) zeigte niedrigere 1-Jahres-Rezidivraten für LEV (38 %) im Vergleich zu CBZ-CR (54 %; p = 0,02), während LTG (44 %) dazwischen lag.⁴⁹ Die SANAD-Studie, eine nichtverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von fünf Standard-ASM und neuen ASM bei fokaler Epilepsie, ergab, dass LTG im Vergleich zu Carbamazepin (CBZ), Gabapentin, Oxcarbazepin und Topiramate die beste Anfallsfreiheitsrate aufweist.⁵⁰ Obwohl die Daten nicht nach der zugrunde liegenden

Ätiologie stratifiziert wurden, können die Ergebnisse wahrscheinlich auf die PSE extrapoliert werden.

In der offenen, randomisierten, 52-wöchigen KOMET-Studie wurde die Wirksamkeit von LEV als Monotherapie mit Natriumvalproat mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (VPA-ER) oder CBZ-CR verglichen, nachdem der*die Arzt*Ärztin in Analogie zur SANAD-Studie entschieden hatte, welches der beiden ASMs für den*die einzelne*n Patient*in am besten geeignet war.⁵¹ In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse von Patient*innen im Alter von ≥ 60 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie (von denen die meisten wahrscheinlich eine zerebrovaskuläre Ätiologie hatten), lag die Rate für Anfallsfreiheit nach 12 Monaten in dem VPA-ER-Behandlungsarm bei 90 % für die LEV- und 77 % für die VPA-ER-Gruppe bzw. im CBZ-CR-Behandlungsarm bei 75 % für die LEV- und 53 % für CBZ-CR-Gruppe.⁵² Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse der klinischen Studien für den Einsatz der neueren ASMs bei PSE aufgrund ihrer besseren Verträglichkeitsprofile.

Bei fokalen Epilepsien ist die zugrunde liegende Ätiologie in der Regel nicht ausschlaggebend für die Wahl des ASM. Die Entscheidung über den am besten geeigneten Wirkstoff muss je nach Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der Erkrankten individuell getroffen werden. Patient*innen mit PSE haben wahrscheinlich eine hohe Belastung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren. CBZ, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Valproat gehören bei ►

BESSERER SCHUTZ^{1,2}

ONTOZRY™
Cenobamat

GEGEN UNKONTROLLIERTE FOKALE
EPILEPTISCHE ANFÄLLE

JETZT.

Der Neustart für Ihre Patienten
mit dem Ziel der Anfallsfreiheit.


ANGELINI
PHARMA

1. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020; 19 (1): 38–48.
2. Chung SS et al. Neurology. 2020; 94 (22): e2311–e2322.

ON_9132_06122021

Fachkurzinformation siehe Seite 173

**Seit Juli 2021 in der
Roten Box!**



älteren Patient*innen mit Komorbidität durch weniger gute Verträglichkeit und deutliches Interaktionspotenzial durch Enzyminduktion nicht zur ersten Wahl.

Ausblick

Mehrere Aspekte der PSE müssen noch weiter erforscht und untersucht werden. Es sind Studien erforderlich, um die Mechanismen der Epileptogenese nach einem Schlaganfall zu klären und zuverlässige Biomarker zu identifizieren, die mit der Entwicklung

einer PSE in Verbindung stehen. Die Rolle des EEG bei der Vorhersage des Auftretens von Anfällen und Epilepsie nach einem Schlaganfall muss weiter untersucht werden. Die Dauer der EEG-Aufzeichnung sollte weiter evaluiert werden, um festzustellen, ob eine verlängerte Video-EEG-Überwachung während der ersten 72 Stunden nach dem Schlaganfall kosteneffektiv ist und Vorteile gegenüber einem routinemäßigen, kurzzeitigen EEG zur Erkennung von Anfällen nach dem Schlaganfall bieten kann.⁵³ Die Assozi-

ation von systemischer Thrombolyse und mechanischen Revaskularisierungsverfahren mit der Entwicklung ASA und unprovoked Anfällen nach einem Schlaganfall ist immer noch Debatte.³² Desgleichen bestehen weiterhin Unklarheiten über die wirksamsten und sichersten AED zur Behandlung der PSE. Langfristige, prospektive, multizentrische Studien mit großen Patient*innenkohorten und Schlaganfallregistern sind erforderlich, um eine Praxisleitlinie zur Diagnose und Behandlung der PSE zu erarbeiten. ■

- 1 Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, Bassetti CL, Vos T, Feigin VL. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020; 5: e551–e567.
- 2 Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, Deuschl G, Parmar P, Brainin M, Murray C. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 255–265.
- 3 Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 1106–14.
- 4 Hitzl W, Trinka E, Seyfang L, Mutzenbach S, Stadler K, Pkijja S, Killer M, Broussalis E. Projected Numbers of Ischemic Strokes Recorded in the Austrian Stroke-Unit Registry from 2012 to 2075. *J Clin Neurol*. 2016; 12(4): 441–445.
- 5 Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*. 2017; 107: 219–28.
- 6 Cvetkovska E, Babunovska M, Boskovski B, Kuzmanovski I, Tanovska N, Trencvska GK. Prevalence of various risk factors associated with new-onset epilepsy after the age of 50: a retrospective population-based study. *Epileptic Disord*. 2021 Nov 8. DOI: 10.1684/epd.2021.1360. Epub ahead of print. PMID: 34750093.
- 7 Huang C-W, Saposnik G, Fang J, Steven DA, Burneo JG. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology*. 2014; 82: 768–76.
- 8 Kim JS, Choi-Kwon S, Kwon SU, Lee HJ, Park K-A, Seo YS. Factors affecting the quality of life after ischemic stroke: young versus old patients. *J Clin Neurol*. 2005; 1: 59–68.
- 9 Guekht A, Mizinova M, Ershov A et al. In-hospital costs in patients with seizures and epilepsy after stroke. *Epilepsia* 2015; 56: 1309–13.
- 10 Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671–5.
- 11 Fisher RS et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005. 46(4): 470–2.
- 12 Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020; 22(3): 252–63.
- 13 Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, Trinka E. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2021 Nov 17. DOI: 10.1684/epd.2021.1376. Epub ahead of print. PMID: 34789447.
- 14 Hesdorffer DC et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1102–8.
- 15 Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol*. 2002; 59(2): 195–201.
- 16 Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35(7): 1769–75.
- 17 Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011; 77(20): 1785–93.
- 18 Trinka E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappearing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol*. 2014. 27(2): 227–35.
- 19 Echlin F. Time course of development of supersensitivity to topical acetylcholine in partially isolated cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975; 38(3): 225–33.
- 20 Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2016; 15(2): 185–97.
- 21 Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N. Post stroke seizures and epilepsy: from proteases to maladaptive plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 397.
- 22 Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 1): 8–12.
- 23 Bentes C, Martins H, Peralta AR, Casimiro C, Morgado C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldes R, Canhã P, Pinho E Melo T, Paiva T, Ferro JM. Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol*. 2017; 264(9): 1978–1985.
- 24 Stefanidou M et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure*. 2017; 47: 105–110.
- 25 Arboix A et al. Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1996; 47(6): 1429–35.
- 26 De Herdt V et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011. 77(20): 1794–800.
- 27 Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001. 57(2): 200–6.
- 28 Zöllner JP et al. Acute symptomatic seizures in intracerebral and subarachnoid hemorrhage: A population study of 19,331 patients. *Epilepsy Res*. 2020; 161: 106286.
- 29 Galovic M et al. Prediction of late seizures after ischemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 143–152.
- 30 Serafini A et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45(1): 50–8.
- 31 Holtkamp M et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017; 2(2): 103–115.
- 32 Haapaniemi E et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014; 45(7): 1971–6.
- 33 Bentes C, Brigo F, Zelano J, Ferro JM. Reperfusion therapies and poststroke seizures. *Epilepsy Behav*. 2020; 104(Pt B): 106524.
- 34 Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, Guo R, Xiong Y, Koome M et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 61.
- 35 Belcastro V, Brigo F, Ferlazzo E, Gasparini S, Mastroianni G, Cianci V et al. Incidence of early poststroke seizures during reperfusion therapies in patients with acute ischemic stroke: An observational prospective study. (TESI study: „Trombolisi/Trombectomia e crisi Epiletiche precoci nello Stroke Ischemico“). *Epilepsy Behav*. 2020; 104(Pt B): 106476.
- 36 Brigo F, Schneider M, Wagenpfeil G, Ragoschke-Schumm A, Fousse M, Holzhofer C et al. Intravenous thrombolysis with tPA and cortical involvement increase the risk of early poststroke seizures: Results of a case-control study. *Epilepsy Behav*. 2020; 104(Pt B): 106312.
- 37 Claassen J et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013. 39(8): 1337–51.
- 38 Leung H et al. Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia*. 2010; 51(8): 1570–9.
- 39 Galovic M et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021; 38(4): 285–299.
- 40 Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999; 22: 391–7.
- 41 Santamarina E et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy Res*. 2015; 112: 130–6.
- 42 Gilad R et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res*. 2011; 95(3): 227–31.
- 43 Lodder J et al. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21(1–2): 120–7.
- 44 Naidech AM et al. How Patients Die After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009; 11(1): 45–9.
- 45 Lossius MI et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008; 49(3): 455–63.
- 46 Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30: 189–95.
- 47 Consoli D, Bosco D, Postorino P et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34: 282–9.
- 48 Brigo F, Lattanzi S, Zelano J et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke seizures: a systematic review with network meta-analysis. *Seizure*. 2018; 61: 57–62.
- 49 Werhahn KJ, Trinka E, Döbesberger J et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56: 450–9.
- 50 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000–15.
- 51 Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1138–47.
- 52 Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016; 16(1): 149.
- 53 Grillo E. Concerns about utility and cost-effectiveness of continuous critical-care EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32: 442.
- 54 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993; 34: 453–58.

- ▶ Das **Risiko, nach einer TIA einen Schlaganfall** zu bekommen, ist mit ca. **5 % in den ersten 24 Stunden** sehr hoch und bleibt auch noch über Monate und Jahre erhöht.
- ▶ Wenn eine **Verzögerung der Bildgebung von mehr als 24 Stunden** zu erwarten ist, kann **bei eindeutiger TIA** eine **Thrombozytenfunktionshemmung** bereits **vorher verabreicht** werden.
- ▶ Eine rezente Analyse der Oxford Vascular Study zeigte, dass **Patient*innen mit einer nonconsensus TIA** ein **vergleichbar hohes, frühes und Langzeit-Rezidivrisiko** haben **wie Patient*innen mit einer klassischen TIA**.



Management der transienten ischämischen Attacke (TIA)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckte Hans Chiari erstmals, dass an einer atherosklerotischen Karotisstenose thrombotisches Material anhaftete und abgerissene Teile des Thrombus durch Einschwemmung („Embolie“) zu – meist kurz andauernden – Durchblutungsstörungen des Gehirns geführt hatten. Dies geriet aber rasch wieder in Vergessenheit. Später wurde die These des kanadischen Arztes William Osler, dass es sich bei diesen kurzfristigen Episoden um „Vasospasmen“ handeln muss, allgemein anerkannt. Erst 1951 benannte dann Charles

Miller Fisher (**Abb. 1**) anhand von Autopsiestudien die Episoden mit vorübergehender einseitiger Blindheit vorerst als „TUB“ („transient unilateral blindness“), später als „TMB“ („transient monocular blindness“) und konnte zeigen, dass es sich hierbei um arterio-arterielle Embolien handelte.



Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Wien

Definition

Eine transiente ischämische Attacke (TIA) ist definiert als vorübergehendes, maximal 24 Stunden dauerndes, ischämiebedingtes fokales zerebrales oder okuläres Defizit. Die Definition der transitorisch ischämischen Attacke rein anhand zeitlicher Kriterien ist aufgrund der modernen Bildgebung in Veränderung und sollte eingeschränkt werden – auf Patient*innen ohne Läsionsnachweis in der Bildgebung und auch auf eine zeitlich begrenzte Symptombdauer. Eine vorübergehende Symptomatik mit Läsionsnachweis in der Bildgebung hat ein wesentlich höheres Risiko für einen nachfolgenden Schlaganfall mit bleibender Behinderung als eine vorübergehende Symptomatik ohne Läsion in der Bildgebung.

Die European Stroke Organisation, die American Heart Association und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie gaben dieses Jahr die Richtlinien für dieses Thema neu heraus.

Rezidivrisiko

Das Risiko, nach einer TIA einen Schlaganfall zu bekommen, ist mit ca. 5 % in den ersten 24 Stunden sehr hoch und bleibt auch noch über Monate und Jahre erhöht (**Abb. 2**). Es gibt verschiedene Risikogruppierungen; als „Hochrisiko-TIA“ wird zumeist eine transiente Symptomatik mit einem erhöhten ABCD2-Score verstanden: Alter (A), Blutdruck (B), Symptome (C; „clinical features“) sowie Dauer der Symptome und Diabetes mellitus (D2) über 4 Punkte.

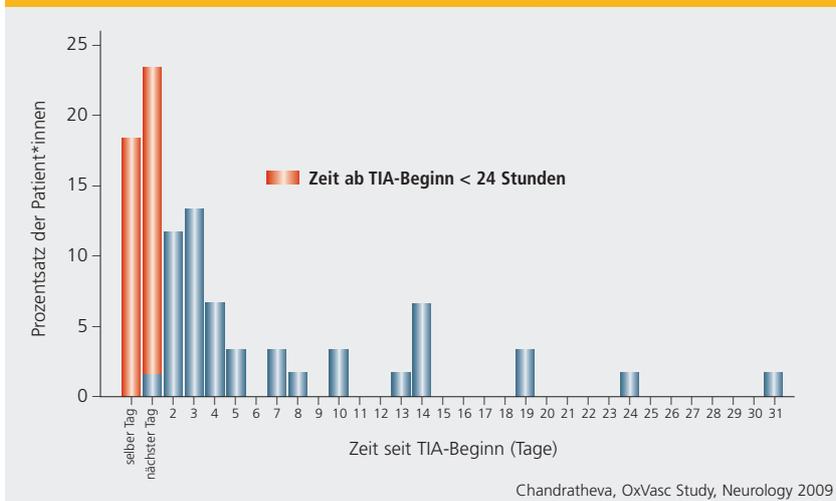
Dieser Score ist somit hilfreich, um Patient*innen mit einem besonders hohen Rezidivrisiko herauszufiltern, sollte jedoch nicht als einziges Instrument zur Dringlichkeitseinstufung der Untersuchungen verwendet werden, da z. B. Patient*innen mit Vorhofflimmern oder Karotisstenose, die ein erhöhtes Rezidivrisiko haben, nicht erfasst werden. Falls nach einer TIA unverzüglich gehandelt wird, lässt sich das Risiko eines ▶

Abb. 1: Dr. Charles Miller Fisher, geboren 1913 in Waterloo, Ontario. Gestorben am 12. April 201 im Alter von 98 Jahren.





Abb. 2: Zeit zwischen TIA und Schlaganfall bei allen Patient*innen, die innerhalb eines Monats nach einer TIA einen Schlaganfall erlitten



Schlaganfalls in den ersten 4 Wochen nach der TIA von 10 % auf unter 2 % senken. Patient*innen mit TIA sollten, wenn möglich, innerhalb von 24 Stunden an einer TIA-Klinik oder Stroke Unit (je nach Verfügbarkeit) abgeklärt werden.

Diagnostik

Der absolute Standard zur Diagnosestellung einer TIA ist und bleibt die klinische Symptomatik. Um die Pathophysiologie einer Ischämie zu bestätigen, wird ein MRT oder alternativ eine CT-Perfusion zur Darstellung der Hypoperfusion nach der TIA empfohlen. Zusätzlich können andere Differenzialdiagnosen wie zerebrale Amyloid-Angiopathie mit vorübergehenden fokalen neurologischen Episoden (TFNE) mit erweiterten MRT-Sequenzen abgegrenzt werden.

Wenn eine Verzögerung der Bildgebung von mehr als 24 Stunden zu erwarten ist, kann bei eindeutiger TIA eine Thrombozytenfunktionshemmung bereits vorher verabreicht werden.

Gemäß der European Society for Vascular Surgery werden bei Patient*innen mit hochgradigen Stenosen der extrakraniellen Gefäße die Duplexsonografie (first-line), CTA und/oder MRA zur Beurteilung des Ausmaßes und der Schwere der extrakraniellen Karotisstenosen empfohlen. Die Verwendung von zwei komplementären nichtinvasiven Techniken verbessert die Genauigkeit der Stenosegraduierung, weshalb eine CTA oder MRA in Ergänzung zur Duplexsonografie empfohlen wird.

Duale Plättchenhemmertherapie (DAPT) nach TIA oder Minor Stroke

In die CHANCE-Studie wurden 5.170 Teilnehmer*innen in China mit Hochrisiko-TIA (ABCD2-Score ≥ 4) und Minor Stroke eingeschlossen und erhielten entweder eine duale Plättchenhemmung (Clopidogrel 300 mg an Tag 1, gefolgt von 75 mg/Tag an den Tagen 2–90) plus Aspirin (75–300 mg an Tag 1, gefolgt von 75 mg/Tag an den Tagen 2–21)

oder Aspirin-Monotherapie (75–300 mg an Tag 1, gefolgt von 75 mg/Tag an den Tagen 2–21). Nach 90 Tagen traten Rezidivereignisse bei 8,2 % der Teilnehmer*innen in der DAPT-Gruppe gegenüber 11,7 % in der Aspirin-Monotherapie-Gruppe auf (HR: 0,68; 95%-KI: 0,57–0,81).

An der POINT nahmen 4.881 Teilnehmer*innen innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn teil und wurden entweder zu DAPT (600 mg Clopidogrel an Tag 1, gefolgt von 75 mg/Tag an den Tagen 2–90 plus 50–325 mg/Tag Aspirin an den Tagen 1–90) oder Aspirin-Monotherapie (50–325 mg/Tag für 90 Tage) randomisiert. Die POINT-Studie wurde vorzeitig abgebrochen – aufgrund einer Überlegenheit der DAPT zur Vorbeugung eines Rezidivereignisses nach 90 Tagen (5,0 % vs. 6,5 % Vorkommen; HR: 0,75; 95%-KI: 0,59–0,95); aber in der DAPT-Gruppe waren auch schwere Blutungen erhöht (0,9 % vs. 0,4 %; HR: 2,32; 95%-KI: 1,10–4,87).

Eine gepoolte Analyse dieser beiden Studien zeigte, dass eine duale Plättchenhemmertherapie mit geringeren Rezidivraten assoziiert war (6,5 % vs. 9,1 %; HR: 0,70; 95%-KI: 0,61–0,81) – ohne Auftreten relevanter Blutungen (0,6 % vs. 0,4 %; HR: 1,59; 95%-KI: 0,88–2,86). Dieser Zusammenhang war in den ersten 21 Tagen am stärksten (5,2 % vs. 7,8 %; HR: 0,66; 95%-KI: 0,56–0,77), wurde aber nach 21 Tagen nicht mehr beobachtet (1,4 % vs. 1,5 %; HR: 0,94; 95%-KI: 0,67–1,32), was darauf hindeutet, dass die optimale Dauer der Einnahme einer dualen Plättchenhemmung 3 Wochen beträgt.

In die THALES-Studie wurden 11.016 Teilnehmer*innen innerhalb von 24 Stunden nach Hochrisiko-TIA oder Minor Stroke eingeschlossen und erhielten entweder eine Therapie mit DAPT (180 mg von Ticagrelor

und 300–325 mg Aspirin an Tag 1, gefolgt von 90 mg Ticagrelor zweimal täglich und 75–100 mg Aspirin/Tag an den Tagen 2–30) oder ein passendes Placebo plus die gleiche Dosis Aspirin. Die Rezidivrate betrug nach 30 Tagen 5,0 % in der DAPT-Gruppe und 6,2 % in der Aspirin-Gruppe (HR: 0,79; 95%-KI: 0,68–0,93). Die Inzidenz schwerer Blutungen war in der DAPT-Gruppe höher (0,5 %) im Vergleich zur Aspirin-plus-Placebo-Gruppe (0,1 %; HR: 3,99; 95%-KI: 1,74–9,14). Eine Therapie mit einer DAPT nach Hochrisiko-TIA oder Minor Stroke führt zu einer signifikanten Abnahme des Risikos für weitere ischämische Ereignisse; sie führt weiters zu einer geringen, klinisch möglicherweise bedeutsamen Zunahme mittlerer und größerer extrakranieller Blutungen, zu einer nur geringen Verbesserung der funktionellen Behinderung und Lebensqualität und zu keiner Veränderung der Mortalität. Diese Therapie wird nach sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abschätzung empfohlen. Bei TIA-Patient*innen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sollte, sofern keine Kontraindikation besteht, möglichst sofort mit der

Take-Home-Messages

1. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos: Abklärung an einer Stroke Unit oder TIA-Klinik innerhalb von 24 h.
2. Risikoscores wie ABCD2-Score sollten nicht als alleiniges Instrument zur Beurteilung der Dringlichkeitseinstufung der Untersuchungen verwendet werden.
3. Wenn möglich, sollte eine erweiterte Bildgebung (MRT/CTA) durchgeführt werden.
4. Bei eindeutiger TIA Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bereits vor Bildgebung möglich, wenn eine Verzögerung der Bildgebung von mehr als 24 h zu erwarten ist (Evidenz sehr gering).
5. DAPT bei nichtkardiogen embolischer TIA oder Minor Stroke für 21 Tage führt zur Verringerung eines neuerlichen ischämischen Events.
6. Auch nonconsensus-TIAs haben ein hohes frühes und Langzeitrezidivrisiko.

Therapie einer oralen Antikoagulation begonnen werden.

Nonconsensus-TIA

Über die klassischen Symptome bei einer TIA (meist einseitige Schwäche, Dysphasie, Hemianopsie, vorübergehende monokuläre Blindheit) besteht Konsens, allerdings nicht bei mehreren monosymptomatischen Ereignissen mit plötzlich auftretenden nichtfort-

schreitenden fokalen Negativsymptomen (z. B. isolierte Diplopie, Dysarthrie, Schwindel, Ataxie, Sensibilitätsverlust und beidseitige Sehstörungen). Eine rezente Analyse der Oxford Vascular Study zeigte, dass Patient*innen mit einer Nonconsensus-TIA ein vergleichbar hohes – frühes und Langzeit- –Rezidivrisiko haben wie Patient*innen mit einer klassischen TIA. Kardiovaskuläre Pathologien wurden in der Gruppe der Nonconsensus-TIAs ebenfalls genauso häufig festgestellt. ■

Referenzen:

- Chiari H. Über das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteritis chronica deformans. Verh Dtsch Path Ges. 1905; 9: 326–30.
- Easton JD et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009; 40(6): 2276–93.
- Albers GW et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. Neurology 2011; 77(13): 1222–8.

- Lioutas V-A et al. Incidence of Transient Ischemic Attack and Association With Long-term Risk of Stroke. JAMA. 2021; 325(4): 373–81.
- Kleindorfer D et al. 2021. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021; 52: e364–e467.
- Fonseca AC et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. Eur Stroke J. 2021 Jun; 6(2): V.
- Ringleb P et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- Johnston SC et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med. 2018

- July 19; 379(3): 215–25.
- Wang Y et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013; 369: 11–9.
- Hao Q et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. BMJ. 2018; 363: k5130.
- Johnston C et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med. 2020; 383: 207–17.
- Tuna MA et al. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis. Lancet. 2021; 397: 902–12.

- ▶ **Schlaganfall- bzw. TIA-Fehldiagnosen** kommen als **Schlaganfall-Imitatoren (Überdiagnose) und Chamäleons (Unterdiagnose)** vor, sie führen zu Über- bzw. Fehlbehandlung und dadurch zu einer schlechteren Prognose.
- ▶ **Risikofaktoren für Fehldiagnosen** sind nichtklassische Schlaganfallsyndrome, fehlendes „vaskuläres“ Risikoprofil sowie erschwerende Umstände und Begleiterkrankungen.
- ▶ Fehldiagnosen können wahrscheinlich durch **bessere Ausbildung, gute Kenntnisse** der häufigen und seltenen Präsentationen des Schlaganfalls und dessen Differenzialdiagnosen und **korrekte Interpretation der neuroradiologischen Befunde** vermindert werden.



Schlaganfall: Imitatoren, Chamäleons und andere

Wie in allen Bereichen der Medizin besteht auch in der Akutneurologie das Risiko der Fehldiagnose. Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken (TIAs) können sowohl über- als auch unterdiagnostiziert werden.

Was sind Schlaganfall-Imitatoren („Papageien“) und „Chamäleons“?

Imitatoren des Schlaganfalles sind Krankheitsbilder, die denen des Schlaganfalls ähneln („Papageien“). Diese werden dann irrtümlicherweise als Schlaganfall diagnostiziert und führen zu seiner entsprechenden Überdiagnose. Ein Beispiel ist eine akute Hemianopsie, die zuerst als Schlaganfall behandelt wird, sich später aber als eine ungewöhnliche migränöse Aura herausstellt.

Umgekehrt kann ein (echter) Schlaganfall zuerst einem anderen Krankheitsbild ähneln und wird deshalb falsch- bzw. unterdiagnostiziert. Der Schlaganfall „versteht“ sich also, so wie ein Chamäleon seine Farbe ändert, um nicht als solcher erkannt zu werden. Ein akutes Koma wird zum Beispiel oft zuerst einer (vermuteten) Alkohol- oder Drogenüberdosis zugeschrieben und stellt sich erst später als akuter Verschluss der Basilararterie heraus.

Das Problem der Imitatoren und Chamäleons wird zwar durch moderne multimodale Bildgebung (insbesondere MRT) vermindert, wenn aber die entsprechende (rasche) Bildgebung gar nicht erst angefordert wird, da



Dr. Patrik Michel

MD, FESO, FEAN, FWSO, FAHA, Professeur associé, Centre Cérébrovasculaire, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, Lausanne, Schweiz

Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari

Abteilung für Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

nicht an die Schlaganfalldiagnose gedacht wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose erhöht. Zusätzlich wird manchmal sowohl die CT- als auch die MRT-basierte Bildgebung falsch interpretiert, was deshalb zu radiologischen Imitatoren und Chamäleons führen kann. Erneut ist eine Fehldiagnose das Resultat, was der korrekten Weiterbehandlung des*der Patienten*Patientin wieder nicht dienlich ist.

Bei TIAs ist im Vergleich zum Schlaganfall das Risiko von Über- und Unterdiagnosen noch weiter erhöht, da die klinische Untersuchung und die Bildgebung oft normal sind und sich die Diagnose also allein auf die Anamnese stützen muss.

Häufigkeit und Folgen

Bezüglich Häufigkeit gibt es nur begrenzte Literatur. Per definitionem besteht insbesondere bei Chamäleons eine gewisse Dunkelziffer, da wahrscheinlich ein bedeutender Teil der initial übersehenen Insulte auch später nicht diagnostiziert werden. Naturgemäß ist die Anzahl der Imitatoren und Chamäleons

in der Prähospitalphase am häufigsten und nach neurologischer Begutachtung am geringsten.

Die geschätzte Häufigkeit der Imitatoren („Papageien“, Schlaganfall überdiagnostiziert)¹⁻³ ist

- Prähospitalphase: 20–50 %
- Notfall (ohne Neurologie): 10–20 %
- neurologische Begutachtung: 2–5 %
- Die geschätzte Häufigkeit der Chamäleons (Schlaganfall übersehen, unterdiagnostiziert)^{2, 4} ist
- Prähospitalphase: 10–20 %
- Notfall (ohne Neurologie): 2–10 %
- neurologische Begutachtung: 1–3 %

Die Folgen dieser Fehldiagnosen sind vielfältig:

- Bei Überdiagnose („falsch positive Schlaganfalldiagnose“) erfolgt zu häufig eine Therapie mit intravenöser Thrombolysse (mit etwa 1 % Blutungsrate⁵) und anschließender (in dem Fall falscher) Sekundärprävention. Zudem erhält der*die Patient*in nicht die korrekten prognostischen Informationen und profi-

tiert nicht von der Behandlung der wirklichen Grunderkrankung.

- Bei Unterdiagnose („falsch negative Schlaganfalldiagnose“) erfolgt zu selten eine Therapie mit einer intravenösen Thrombolyse oder mechanischen Thrombektomie. Zudem profitiert der*die Patient*in nicht von der Überwachung und Expertise der Schlaganfallereinheit und deren Expert*innen und auch nicht von der hochwirksamen Präventivbehandlung weiterer Schlaganfälle und kardiovaskulärer Erkrankungen. Das führt zu einem schlechteren Langzeitergebnis.⁴

Differenzialdiagnose des Schlaganfalls/TIA

Die Differenzialdiagnose des akuten Schlaganfalls/TIA beinhaltet die häufigsten akutneurologischen Ereignisse, die sowohl Schlaganfälle imitieren können als auch Fehldiagnosen darstellen:

- epileptischer Anfall mit Todd'scher Lähmung (siehe Beispiel 1)
- Migräne mit Aura
- akuter Schwindel peripheren (oder nicht-neurootologischen) Ursprungs (siehe Beispiel 2)
- funktionell
- systemische, metabolische und infektiologische Erkrankungen, Intoxikationen durch Substanzen, Überdosierung von (psychotropen) Medikamenten
 - mit Dekompensation einer (vorher bekannten oder unbekannt) fokalen Hirnläsion
 - Verwirrheitszustand/Delir
 - Stupor/Koma
- andere fokale Hirnläsionen (Tumor/Metastase, multiple Sklerose-Plaques, subdurales Hämatom usw.)
- transient globale Amnesie
- (Prä-)Synkope
- hypertensive Enzephalopathie, posteriore reversible Leukoenzephalopathie
- Meningitis/Enzephalitis

Beispiele

Beispiel 1: Schlaganfall-Imitator

Eine 67-jährige Patientin wacht mit einer mäßigen Hemiparese links auf (Symptombe-

ginn unbekannt). Dieses Defizit bildet sich innerhalb von etwa 30 Minuten inkomplett zurück. Obwohl zuerst ein Schlaganfall vermutet wird, finden sich in der weiteren Anamnese ein Schlaganfall im Stromgebiet der Arteria cerebri media rechts (ein Jahr zuvor) und ein kurzes Zittern des linken Mundes und Armes (einige Wochen zuvor). Zusammen mit einer rechtskortikalen chronischen Narbe und dem Fehlen einer akuten Läsion im MRT wird eine Todd'sche Parese nach fokalem epileptischem Anfall diagnostiziert. Dieses Todd'sche Phänomen, d. h. ein fokales Defizit nach einem generalisierten oder fokalen epileptischen Anfall, entspricht einer „Erschöpfung“ der Hirnrinde nach der elektrischen Hyperaktivität. Obwohl es meist nur wenige Minuten dauert, kann es gelegentlich Stunden oder Tage anhalten.

Beispiel 2: Schlaganfall-Chamäleon

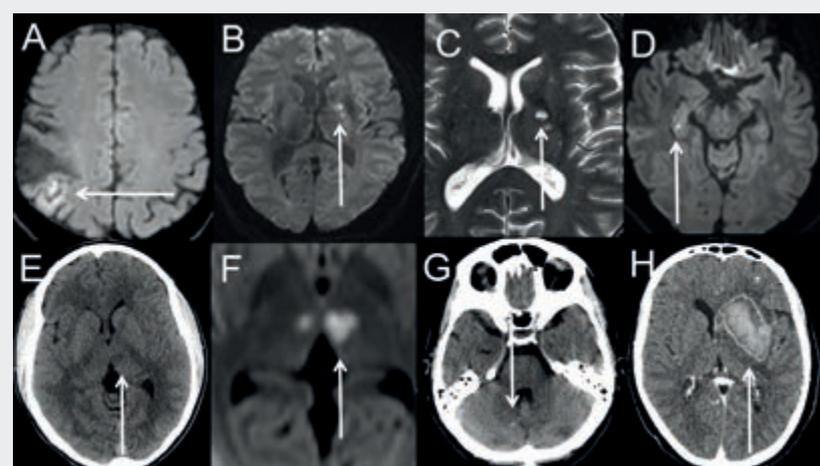
Ein 43-jähriger Mann hat mehrere Stunden nach dem Skifahren einen akuten persistierenden Drehschwindel, der von rechtsseitigen Nackenschmerzen begleitet wird. Anfänglich wird ein peripherer Schwindel vermutet, ausgelöst durch die Höhenluft oder durch

eine Kanalolithiasis des Innenohrs (leichter Sturz am Nachmittag). Da der Patient aber vollständig gehunfähig ist, wird er ins nächstliegende Spital gebracht, wo ein MRT einen zerebellären Insult rechts durch Dissektion der Vertebralarterie bestätigt. Bei einem neuauftretenden Schwindel sollten aktiv „red flags“ in der Anamnese und neurologischen Untersuchung gesucht werden, dies waren hier das akute spontane Auftreten, die komplette Gangunfähigkeit und der Begleitschmerz.

Radiologische Schlaganfall-Imitatoren

Auch die *radiologischen* Schlaganfall-Imitatoren, d. h. radiologische Läsionen nichtvaskulärer Natur, werden fälschlicherweise als Schlaganfall diagnostiziert. Andererseits sind radiologische Schlaganfall-Chamäleonsituationen, wo der Befund „kein Schlaganfall“ oder „andere Läsion als Schlaganfall“ gestellt wird. Die richtige Diagnose wird also radiologisch unterdiagnostiziert. Das kommt z. B. bei sehr früher Bildgebung vor, wo frühe oder kleine akute Schlaganfälle auf dem CT oder MRT nur schwer sichtbar sind, oder ►

Abb. 1: Radiologische Schlaganfall-Imitatoren (obere Reihe) und Chamäleons (untere Reihe)



- A) Diffusions-Hyperintensität im MRT (Pfeil) nach fokalen Status epilepticus in der rechten Parietalrinde, gleich neben einer chronischen Schlaganfallnarbe
 B) Diffusions-Hyperintensität im MRT (Pfeil) in der vorderen Capsula interna links, die nicht akut ist, sondern von einem chronischen lakunären Schlaganfall stammt (Bild C: T2-gewichtete Aufnahme)
 D) Diffusions-Hyperintensität im MRT (Pfeil) im der rechten Hippocampusrinde bei einem Patienten mit transient globaler Amnesie
 E) CT ohne Kontrast mit einer akuten Hypodensität (Schlaganfall, Pfeil) im vorderen linken Thalamus, initial übersehen. Gleiche Läsion gut sichtbar im darauffolgenden Diffusions-MRT (Bild F: Pfeil)
 G) CT ohne Kontrast mit akuter kleiner rechtszerebellärer Blutung (Pfeil), initial übersehen
 H) CT mit Kontrast mit subakuter, 7 Tage alter Basalganglienblutung links und ringförmiger Kontrastaufnahme, initial als blutender Tumor diagnostiziert

Bildquelle: Service de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, CHUV, Lausanne



akute vaskuläre Läsionen werden nicht als solche erkannt, sondern als Tumor oder Artefakt falsch diagnostiziert.

Abbildung 1 zeigt mehrere Beispiele solcher radiologischen Fehldiagnosen.

Doppelköpfige Schlaganfall-Drachen

Neben Schlaganfall-Imitatoren und Chamäleons gibt es auch den „doppelköpfigen Schlaganfall-Drachen“: ein Schlaganfall und eine andere akutneurologische Erkrankung können gleichzeitig auftreten. Beispiele:

- Ein Schlaganfall kann eine gleichzeitige Migräne auslösen, andererseits kann selten eine Migräne mit Aura auch einen Schlaganfall verursachen.
- Ein akuter Schlaganfall kann zu epileptischen Anfällen führen.
- Ein Schlaganfall kann sich als psychiatrisches Syndrom äußern, oder ein psychiatrisches Problem – wie ein Suizidversuch – kann einen Schlaganfall auslösen.

Dieses gleichzeitige Auftreten eines anderen neurologischen Problems und eines Schlaganfalls kann Letzteren maskieren und deshalb zu einer Unterdiagnose (Chamäleon) führen.

Wer hat ein erhöhtes Risiko von Schlaganfall-Imitatoren und Chamäleons? Interessanterweise teilen die Imitatoren und Chamäleons viele klinische Eigenschaften

bezüglich Demografie, klinischer Syndrome und Umstände. Die Kenntnisse derselben können helfen, andere neurologische Ereignisse von einem „klassischen“ Schlaganfall oder TIA abzugrenzen.

Folgende Elemente sollten den Verdacht auf Schlaganfall-Imitatoren und Chamäleons lenken:

Nichtklassisches Schlaganfallsyndrom

- Beginn nicht genau definiert (von Patient*innen und/oder Zeug*innen)
- keine fokalen und motorischen Symptome und Zeichen
- leichtere Ausfälle (niedriger „National Institutes of Health Stroke Scale“, NIHSS) oder sehr hoher NIHSS (bei Koma durch Basilarverschlüsse)

Patient*innenprofil wenig „vaskulär“

- jüngeres Alter
- wenige zerebrovaskuläre Risikofaktoren (wie z. B. Vorhofflimmern oder hoher Blutdruck)

Umstände/Begleiterkrankungen

- vergangene oder aktuelle neurologische oder psychiatrische Erkrankungen („maskieren“ den Schlaganfall oder werden durch Schlaganfall entlarvt)
- vorbestehende kognitive und leichte fokale Defizite (werden durch metabolische Störungen verstärkt)
- ungenügende Ausbildung und Erfahrung des medizinischen Personals

Wie erkennen und vermeiden wir Imitatoren und Chamäleons?

Eine gute Kenntnis sowohl über Schlaganfälle/TIAs als auch anderer akutneurologischer Krankheitsbilder kann durch Ausbildung und Erfahrung gesammelt werden. Dabei können obige Risikofaktoren berücksichtigt werden, aber auch die typischen und atypischen Krankheitsbilder sowohl des Schlaganfalls als auch der Imitatoren.

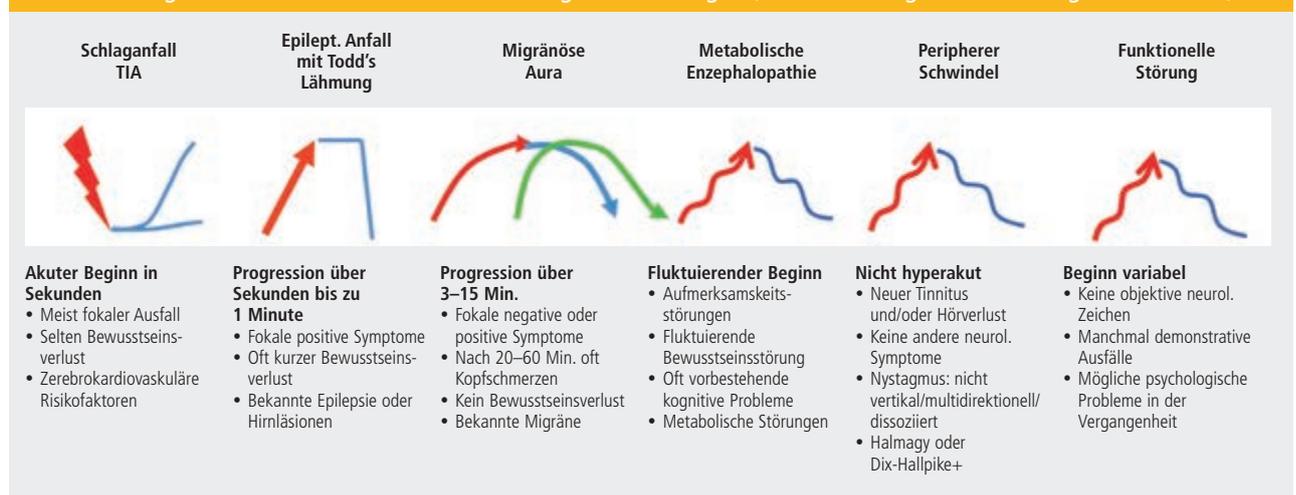
Das typische klinische Bild eines Schlaganfalls besteht aus folgenden Elementen:

- akuter Beginn und Höhepunkt (innerhalb von Sekunden)
- fokales neurologisches Defizit
- hauptsächlich negative Manifestationen (Defizite), aber seltenem Bewusstseinsverlust, besonders bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Die typischen (häufigen) klinischen Defizite sind akut auftretende Hemisymptome (motorisch und/oder sensitiv und/oder ataxisch), Aphasie oder homonyme Hemianopsie.

Die seltenen klinischen Präsentationen bestehen aus schmerzlosen Monoparesen, isoliertem Schwindel, akutem Koma/Bewusst-

Abb. 2: Häufige Ursachen akut auftretender neurologischer Störungen (Differenzialdiagnose des Schlaganfalls/der TIA)



seinsverlust und akutem isoliertem Verwirrheitszustand, Verhaltensstörung oder Amnesie. Selten kommen beim Schlaganfall auch *positive Manifestationen* vor, wie z.B. ein eher langsamer Tremor in einer oberen Extremität während einiger Sekunden oder Minuten („limb shaking“) oder visuelle Halluzinationen, die einige Stunden oder Tage nach Beginn eines okzipitalen Infarkts (Sehrinde und angrenzende Regionen) auftreten können.

Natürlich erhöhen das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie ein höheres Alter die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem akuten neurologischen Ereignis um einen Schlaganfall handelt. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass auch jüngere Erwachsene (und selten auch Kinder) Schlaganfälle erleiden können, z. B. im Zusammenhang mit einem offenen Foramen ovale oder mit einer Dissektion einer Halsarterie.

Typische klinische Präsentationen anderer akuter neurologischer Krankheitsbilder werden in **Abbildung 2** skizziert. Die gute Kenntnis derselben verringert die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose. Dabei ist

die genaue chronologische Beschreibung des Symptombeginns sehr wichtig.

Es bestehen auch einige klinische Scores, um die Diagnose eines Schlaganfall-Imitators zu erleichtern, z. B. der FABS-Score⁶ oder der Telemedic-Mimic-Score⁷.

Fazit

Zusammenfassend kann das Risiko einer Fehldiagnose wahrscheinlich durch folgende Faktoren gesenkt werden:

- präzise chronologisch-neurologische Anamnese
- genaue Kenntnis der Vorgeschichte, der Begleitumstände und der zerebrovaskulären Risikofaktoren
- Fremdanamnese des aktuellen Ereignisses
- gute Kenntnis der häufigen und seltenen klinischen Präsentationen
 - des Schlaganfalls/der TIA
 - der anderen neurologischen Akuterkrankungen
- Reduktion der Unsicherheit, bei akuten neurologischen Ereignissen unklarer Genese
 - eine neurologische Konsultation zu beantragen

- eine adäquate Bildgebung durchzuführen (typischerweise MRI-basiert, immer mit nichtinvasiver intrakranieller und zervikaler Angiografie, oft auch mit Perfusionsdarstellung)
- kompetente Interpretation der neuro-radiologischen Befunde im Dialog mit den Kliniker*innen ■

¹ Oostema JA, Konen J, Chasse T, Nasiri M, Reeves MJ. Clinical predictors of accurate prehospital stroke recognition. *Stroke*. 2015; 46: 1513–1517.

² Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology*. 2017; 88: 1468–1477.

³ Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32: 54–59.

⁴ Richoz B, Hugli O, Dami F, Carron PN, Faouzi M, Michel P. Acute stroke chameleons in a university hospital: Risk factors, circumstances, and outcomes. *Neurology*. 2015; 85: 505–511.

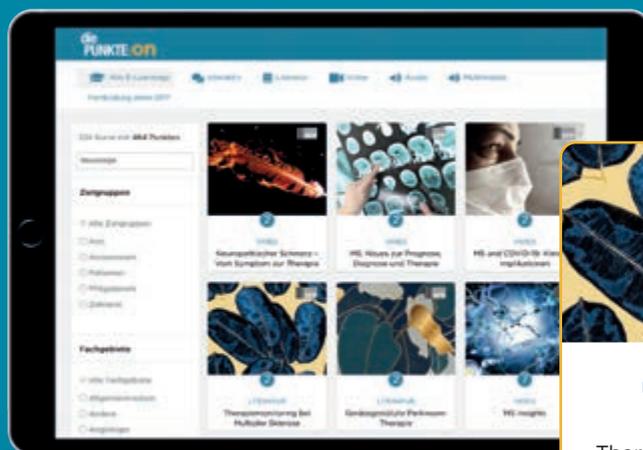
⁵ Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2015; 46: 1281–1287.

⁶ Goyal N, Tsvigoulis G, Male S, Metter EJ, Iftikhar S, Kerro A, Chang JJ, Frey JL, Triantafyllou S, Papadimitropoulos G, Abedi V, Alexandrov AV, Alexandrov AV, Zand R. FABS: An Intuitive Tool for Screening of Stroke Mimics in the Emergency Department. *Stroke*. 2016 Sep; 47(9): 2216–20.

⁷ Ali SF, Hubert GJ, Switzer JA, Majersik JJ, Backhaus R, Shepard LW, Vedala K, Schwamm LH. Validating the TeleStroke Mimic Score: A Prediction Rule for Identifying Stroke Mimics Evaluated Over Telestroke Networks. *Stroke*. 2018 Mar; 49(3): 688–692.

die
PUNKTE:ON

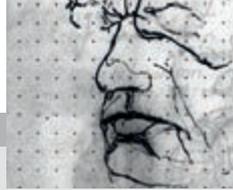
Mit diesem Thema online
DFP-Punkte sammeln:



www.diepunkteon.at/ms2021

2
DFP-PUNKTE
LITERATUR
Therapiemonitoring
bei Multipler Sklerose

Unterstützt von
ARZTEKAMMER
FÜR WIEN



- ▶ Ein **wichtiger Meilenstein** in der Lipidtherapie bei Schlaganfallpatient*innen wurde mit der **Entwicklung der direkten PCSK9-Therapie** erreicht.
- ▶ Über **zwei unterschiedliche therapeutische Ansätze** kann derzeit PCSK9 effektiv und nachhaltig gesenkt werden.
- ▶ In Zukunft wird vermutlich eine **spezifische Therapie gegen erhöhtes Lipoprotein(a)** eine wichtige Rolle spielen, denn es besteht kein Zweifel, dass Lipoprotein(a) einen kausalen Risikofaktor für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.



Lipidmanagement beim Schlaganfall

Ein kausaler Zusammenhang zwischen LDL- und VLDL-Partikel mit Schlaganfall und kardiovaskulären Erkrankungen ist epidemiologisch sehr gut belegt. Eine Senkung des LDL-Cholesterins (alternativ Non-HDL-Cholesterin) ist entsprechend Teil der Routinebehandlung und Nachsorge von Schlaganfallpatient*innen in Österreich. In diesem Beitrag wird zunächst die wissenschaftliche Evidenz für die Lipidtherapie beim Schlaganfall zusammengefasst und dann der Bogen von altbewährten Lipidtherapien hin zu neuen aktuellen und zukünftigen Entwicklungen gespannt. Abschließend wird auf Zielwerte sowie noch offene Punkte und Herausforderungen eingegangen. Ziel des Artikels ist es, für dieses Thema zu sensibilisieren und Kompetenz zu vermitteln, um zukünftig eine bessere Zielwerterreichung bei Schlaganfallpatient*innen zu gewährleisten.

Schlaganfall und Lipide

Die 2002 publizierte British-Heart-Protection-Studie zeigte erstmals, dass ein mittelpotentes Statin (Simvastatin 40 mg) bei Patient*innen mit manifesten Gefäßerkrankungen das Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall gleichermaßen reduziert (relative Risikoreduktion von ca. 25 % bei einer LDL-Cholesterinsenkung von 40 mg/dl).¹ Ein nächster Meilenstein war die Publikation der SPARCL-Studie 2006, der ersten großen Lipidstudie, die ausschließlich Schlaganfallpatient*innen und Patient*innen mit TIA einschloss (n = 4.731).² Der Einsatz eines

hochpotenten Statins (Atorvastatin 80 mg) führte über einen Beobachtungszeitraum von bis zu sechs Jahren zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen, tödlichen Schlaganfällen und zu einem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall und TIA. Eine Großzahl von Statinstudien bei kardiovaskulären Risikogruppen (Primär- und Sekundärprävention) berichtete übereinstimmend über die Reduktion des Schlaganfallrisikos mit einer klaren Dosis-Wirkung-Beziehung. Je mehr das LDL-Cholesterin durch die Statintherapie gesenkt wurde, desto größer war auch die Risikoreduktion für den Schlaganfall. Ein besonderes Highlight ist die 2020 publizierte Treat-Stroke-to-Target-Studie, die zwei LDL-Zielwerte (< 70 mg/dl vs. Zielbereich 90 bis 110 mg/dl) miteinander verglich und über einen Beobachtungszeitraum von bis zu acht Jahren eine 22%ige Risikoreduktion für kardiovaskuläre Endpunkte in der intensiven Behandlungsgruppe zeigte.³ Auch für die anderen bereits verfügbaren lipidsenkenden Therapien wie Ezetimib (IMPROVE-IT),⁴ Evolocumab (FOURIER)⁵ und Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES)⁶ konnte eine schützende Wirkung hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen überzeugend nachgewiesen werden. Zusammengefasst besteht kein Zweifel, dass lipidsenkende Therapien in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls breit eingesetzt werden sollten. Das Gros der Studien schloss Schlaganfallpatient*innen



Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie ein, sodass die Ergebnisse auch breit auf Schlaganfallpatient*innen anzuwenden sind, zumindest auf die großen Gruppen (Kleingefäßerkrankung, Arteriosklerose, kardiale Embolie und kryptogener Schlaganfall). In die Treat-Stroke-to-Target-Studie wurden alle Schlaganfallpatient*innen und Patient*innen mit TIA eingeschlossen, bei denen atherosklerotische Plaques (Karotis, Aorta, Koronarien und Beinarterien) nachzuweisen waren³ – entsprechend den Empfehlungen der American Heart Association, die für all diese Patient*innen eine Indikation für eine lipidsenkende Therapie sieht.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie tritt in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 1 : 200 bis 1 : 500 auf und ist somit eine häufige Stoffwechselerkrankung. Eine rezente Metanalyse berichtet, dass die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie in großen Patient*innenkollektiven mit manifesten Gefäßerkrankungen um ein Vielfaches häu-

figer vorkommt (gepoolte Gesamtprävalenz, 5,95 %).⁷ Entsprechend ist zu überlegen, ein klinisches Screening für die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ins Standardmanagement aller Schlaganfallpatient*innen und Patient*innen mit TIA aufzunehmen. Dies würde die Möglichkeit von Kaskadenscreening bei Angehörigen eröffnen und eine bessere Risikoabschätzung für die betroffenen Patient*innen erlauben, da das Risiko für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen bei diesem Krankheitsbild um ein Vielfaches höher ist als bei erworbenen Dyslipidämien mit analogen LDL-Spiegeln. Ein einfacher und in der klinischen Routine gut anwendbarer Score ist der DLCNS (Tab. 1), der auf ohnehin in der Routine gesammelten Informationen (Familienanamnese, Eigenanamnese hinsichtlich früherer kardiovaskulärer Erkrankungen) beruht und eine Messung des LDL-Cholesterins sowie eine klinische Inspektion hinsichtlich der Sehnscheidenxanthome bzw. -xanthelasmen vorsieht. Patient*innen mit einer wahrscheinlichen familiären Hypercholesterinämie sollten in engmaschige Nachsorgeprogramme aufgenommen, und die Risikofaktoren sollten besonders sorgfältig eingestellt werden.

Traditionelle cholesterinsenkende Therapien

Es besteht kein Zweifel, dass Statine die Hauptsäule in der Lipidtherapie bei Schlaganfallpatient*innen bilden. Statine sind Hemmer der HMG-CoA-Reduktase und führen zu einer verminderten Cholesterinsynthese u. a. auch in der Leberzelle, was zu einer erhöhten Expression von LDL-Rezeptoren und zu einer konsekutiven Senkung des Blut-LDL-Spiegels führt. Mit hochpotenten Statinen kann eine Senkung um bis zu 50 % des Ausgangswertes erreicht werden. Schwer- ►

Tab. 1: Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) für familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Kriterium	Score	Score des*der Patienten*Patientin
Familienanamnese		
Verwandter ersten Grades mit bekannter vorzeitiger Koronar- und/oder Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) ODER Verwandter ersten Grades mit bekanntem LDL-Cholesterin über dem 95. Perzentil für Alter und Geschlecht	1	
Verwandter ersten Grades mit Xanthom und/oder Arcus cornealis ODER Kinder im Alter von < 18 Jahren mit LDL-Cholesterin über dem 95. Perzentil für Alter und Geschlecht	2	
Klinische Anamnese		
Patient*innen mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)	2	
Patient*innen mit vorzeitiger zerebraler oder peripherer Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)	1	
Körperliche Untersuchung		
Sehnenxanthom	6	
Arcus cornealis vor dem 45. Lebensjahr	4	
Labor		
LDL-Cholesterol (mmol/l) LDL-C > 325 mg/dl	8	
LDL-C 251–325 mg/dl	5	
LDL-C 191–250 mg/dl	3	
LDL-C 155–190 mg/dl	1	
Total		
Diagnose		Total
Definitive FH		> 8
Mögliche FH		6–8
Wahrscheinliche FH		3–5
Unwahrscheinliche FH		< 3



wiegende Nebenwirkungen wie eine Rhabdomyolyse oder eine nekrotisierende Myositis mit HMG-CoA-Reduktase-Antikörpern sind außerordentlich selten. Statine können zu einem Anstieg der Leberfunktionsparameter führen (Hepatopathie), die nach Absetzen im Regelfall reversibel ist und gelegentlich einen Diabetes mellitus frühzeitig demaskiert. Myalgien werden von etwa 1 bis 2 % der Patient*innen in randomisiert kontrollierten Studien berichtet, allerdings wesentlich häufiger in offenen Beobachtungsstudien. Trotz des günstigen Risiko-Nutzen-Profiles nehmen ca. 1/3 aller Patient*innen nach dem ersten Behandlungsjahr das Medikament nicht mehr ein. Mittlerweile ist klar belegt, dass die Statineinnahme nicht zu einem erhöhten Tumorrisiko führt und auch kein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen besteht. Eine regelmäßige und langdauernde Einnahme von Statinen reduziert die Mortalität und vermutlich auch das Risiko, an einer Demenz zu erkranken – wenngleich diesbezüglich eine abschließende Bewertung noch nicht möglich ist.

Ein bereits seit vielen Jahren wichtiger Bestandteil in der Lipidbehandlung von Schlaganfallpatient*innen ist Ezetimib, ein Hemmer des NPC1L1-Transporters im Darm, der zu einer verminderten Cholesterinaufnahme aus der Ernährung und damit zu einer relativen Verarmung an Cholesterin in der Leberzelle führt. Dies hat wiederum eine vermehrte Expression des LDL-Rezeptors an der Leberoberfläche mit konsekutiver Senkung des LDL-Blutspiegels zur Folge. Wenn durch Ezetimib bzw. Statine eine LDL-Cholesterinsenkung im selben Ausmaß erreicht wird, hat dies eine quantitativ idente Senkung des Schlaganfallrisikos zur Folge. Neben der IMPROVE-IT-Studie⁴ liefert die rezente EWTOPIA-75-Studie eine solide wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Ezetimib.⁸

Neue Entwicklungen für die klinische Routine

Ein wichtiger Meilenstein in der Lipidtherapie bei Schlaganfallpatient*innen wurde mit der

Entwicklung der direkten PCSK9-Therapie erreicht. Das PCSK9-Gen ist einer der stärksten Regulatoren des LDL-Cholesterins. Schon seit langer Zeit ist bekannt, dass Menschen mit Loss-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen ein sehr geringes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.⁹ Über zwei unterschiedliche therapeutische Ansätze kann PCSK9 derzeit effektiv und nachhaltig gesenkt werden. Eine Senkung von PCSK9 wiederum führt zu einem vermehrten Recycling des LDL-Rezeptors an der Leberzelloberfläche mit konsekutiver LDL-Cholesterinsenkung im Blut. Die beiden angesprochenen Therapieansätze sind vollhumane, monoklonale Antikörper (Evolocumab, Alirocumab), die alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht werden, sowie die siRNA-Therapie (Inclisiran) mit einer zweimal jährlichen subkutanen Verabreichung. Durch beide Methoden können LDL-Cholesterinsenkungen von bis zu 60 % erreicht werden. Die Senkung ist additiv zu jener einer Statintherapie. Für monoklonale Antikörper liegen bereits erfolgreiche Endpunktstudien mit einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen vor.^{5, 6} Es gibt eine nahezu lineare Dosis-Wirkung-Beziehung bis in den untersten LDL-Cholesterinbereichen. Das Nebenwirkungsprofil ist noch besser als das der Statine. Muskuläre Nebenwirkungen und Hepatopathien wurden nicht beobachtet. Der initiale Verdacht, dass einzelne Patient*innen eine kognitive Verschlechterung erleiden, konnte in groß angelegten Untersuchungen nicht bestätigt werden. Die PCSK9-Inhibition weist, wie auch die Statintherapie, verschiedene pleiotrope Effekte auf. Wenngleich es zu keinem Absinken des Blut-CRP-Spiegels kommt, sind antiinflammatorische Effekte im Plaque experimentell belegt. siRNA-Therapien sind bereits bei der Transthyretinamyloidose und bald auch bei der hepatischen Porphyrie in klinischer Anwendung. Eine subkutan injizierte doppelsträngige RNA wird über ein Adaptermolekül in die Leberzelle aufgenommen, wo sie sich nach Spaltung an den RISC-Enzymkomplex anlagert und hier über viele Monate ohne Abbau überdauern kann.

Die PCSK9-Messenger RNA wird effektiv an den Leitstrang der siRNA-Therapie gebunden, und damit wird eine Proteinsynthese (Translation) verhindert. Großdimensionierte Endpunktstudien sind derzeit im Lauf. Bisherige Studien belegen eindrücklich die Sicherheit und hohe Effektivität (LDL-Cholesterinspiegel) und geben erste Hinweise für ein reduziertes kardiovaskuläres und Schlaganfallrisiko (ORION-10 und -11).¹⁰

Neu verfügbar in der Lipidtherapie von Schlaganfallpatient*innen ist auch die Bempedoinsäure, ein ATP-Citrat-Lyase-Hemmer, der wie die Statine in die Cholesterinsynthese eingreift und hierdurch zu einer moderaten Senkung des LDL-Cholesterinspiegels führt (um ca. 20 %).¹¹ Muskuläre Nebenwirkungen treten nicht auf, sodass Bempedoinsäure insbesondere bei der Statinintoleranz eingesetzt werden kann. Als einzig derzeit verfügbare Lipidtherapie verbessert es den Glukosemetabolismus, selten werden Hyperurikämien beobachtet.

Zukünftige Entwicklungen

Besonders hervorzuheben ist eine neue spezifische Therapie gegen erhöhtes Lipoprotein(a). Es besteht kein Zweifel, dass Lipoprotein(a) einen kausalen Risikofaktor für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. In der UK-Biobankstudie hatten ca. 20 % aller Proband*innen, die im Verlauf kardiovaskuläre Erkrankungen oder Schlaganfälle entwickelten, einen Lipoprotein(a)-Spiegel von > 100 nmol/ml und wären damit Kandidat*innen für eine spezifische Lipoprotein(a)-Therapie. In der Entwicklung weit vorangeschritten ist eine Antisense-Oligonucleotide-(ASO-)Therapie, die nach einer erfolgreichen Phase-II-Studie aktuell in einer großen Phase-III-Studie getestet wird.¹²

Ein weiteres sehr spannendes Target ist ANGPTL3, das mit Hilfe monoklonaler Antikörper und ASO-Therapien adressiert wird. Eine zwei- bis vierwöchentliche Verabreichung des vollhumanen Antikörpers Evincumab reduziert LDL-Cholesterinwerte bei Patient*innen mit refraktärer Hypercho- ►

DAS NEUE
ORALE
ADD-ON

NILEMDO®
(bempedoic acid)

NUSTENDI®
(bempedoic acid and ezetimibe)



Ab November

LDL-C SENKEN:^{1,2} GEMEINSAM AN EINEM STRANG ZIEHEN



MIT NILEMDO®/NUSTENDI®
DAS LDL-C IHRER RISIKOPATIENTEN WEITER SENKEN^{1,2}



Signifikante LDL-C Senkung zusätzlich zur lipidsenkenden Basistherapie^{3*}



Verträglichkeit auf Placebo-Niveau⁴



Einfache Dosierung[#], 1 Tablette täglich^{1,2}



Keine Aktivierung im Skelettmuskel dank leberspezifischer Hemmung der Cholesterinsynthese^{1,2}

[#] NILEMDO®: 180 mg Bempedoinsäure
NUSTENDI®: Fixdosiskombination aus Bempedoinsäure 180 mg und Ezetimib 10 mg

* vs. Placebo nach 12 Wochen [primärer Wirksamkeitseindpunkt]

1. NILEMDO® Fachinformation: Stand: 12/20 2. NUSTENDI® Fachinformation: Stand: 02/21. 3. Di Minno A et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4;9(15):e016262. 4. Banach M et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1124-1135.



lesterinämie und homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um ca. 50 %.^{13, 14} Interessant ist, dass die Senkung nicht über eine vermehrte Exprimierung von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche von Leberzellen (wie bei den anderen Lipidtherapien) vermittelt wird, sondern über eine Beeinflussung verschiedener Lipasen. Ein baldiger Einsatz in hochselektionierten Patient*innengruppen wie der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist möglich. Für einen breiten Einsatz sind jedoch aufgrund der speziellen Mechanismen sowohl hinsichtlich Effizienz als auch hinsichtlich Sicherheit Endpunktstudien erforderlich. Eine Vielzahl weiterer spannender Interventionen befindet sich in einer frühen Entwicklungsphase und wird hier nicht diskutiert.

Zielwerte

Analog zum Blutdruck bewährte sich auch in der Lipidtherapie die Definition von Zielwerten. Nur so können eine effiziente Primär- und Sekundärprävention flächendeckend umgesetzt werden. Basierend auf einer soliden wissenschaftlichen Evidenz wurden Zielwerte über das letzte Jahrzehnt kontinuierlich nach unten korrigiert. Die für Europa relevanten ESC-Guidelines empfehlen eine Senkung des LDL-Cholesterins um mindestens 50 % und das Erreichen eines LDL-Cholesterins < 55 mg/dl für alle Patient*innen mit manifesten Gefäßerkrankungen („very high risk group“). Hierunter fallen Patient*innen mit Schlaganfall oder TIA (unabhängig von der Ätiologie; Ausnahmen: spezifische Schlaganfallursachen bei jungen Patient*innen ohne Nachweis von Arteriosklerose) und Patient*innen mit asymptomatischen Karotisstenosen (definiert als „significant plaque on carotid ultrasound“). Zudem wird eine Kategorie von Patient*innen mit extremem Risiko definiert. Hierbei handelt es sich um Patient*innen, die trotz einer Zielwerterreichung von < 55 mg/dl LDL-Cholesterin innerhalb von zwei Jahren nach dem Index-

Tab. 2: Senkung des LDL-Cholesterins durch verschiedene Therapiekombinationen

Therapie	Durchschnittliche LDL-C-Senkung
Nutraceuticals (Pflanzensterole, roter Reis, Berberin, ...)	5–25 %
Statine	30 %
Hochpotente Statine	50 %
Hochpotente Statine + Cholesterinabsorptionshemmer	65 %
PCSK9-Inhibitor	60 %
PCSK9-Inhibitor + hochpotentes Statin	75 %
PCSK9-Inhibitor + hochpotente Statine + Cholesterinabsorptionshemmer	85 %

PCSK9 = Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

schlaganfall eine weitere kardiovaskuläre Erkrankung erleiden. Für diese Gruppe von Patient*innen mit extremem Risiko ist ein Zielwert < 40 mg/dl LDL-Cholesterin vorgegeben. Die ESC-Guidelines wurden erst 2019 publiziert und sind in Österreich und ganz Europa noch nicht konsequent umgesetzt.¹⁵ Eine Optimierung der Situation mit verbesserter Zielwerterreichung ist dringend erforderlich. Die **Tabelle 2** fasst die LDL-cholesterinsenkende Kapazität verschiedener therapeutischer Regime zusammen. Aktuell liegt die Zielwerterreichung < 55 mg/dl bei Patient*innen mit Schlaganfall und kardiovaskulären Erkrankungen in unterschiedlich großen Registern und Studien in Österreich (STROKE-CARD-Studie) und in den USA (GOULD-Register) deutlich unter 20 %.^{16, 17} Dem steht die Tatsache gegenüber, dass mit den aktuell verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten bei nahezu allen Patient*innen Zielwerte erreicht werden können.

Individualisierte Lipidtherapie bei Schlaganfallpatient*innen

Hochpotente Statine sind zweifellos die Basistherapie in der Sekundärprävention bei Schlaganfallpatient*innen (bevorzugt Atorvastatin 40 mg oder Rosuvastatin 20 oder

40 mg). Bei einer dokumentierten oder möglichen Unverträglichkeit können oft ein Präparatwechsel, ein vorübergehendes Pausieren oder eine Dosisreduktion helfen. Sind diese Maßnahmen nicht erfolgreich, kann mit der Kombinationstherapie von Bempedoic Acid und Ezetimib eine LDL-Cholesterinsenkung um ca. 40 % erreicht werden. Ezetimib und/oder BBempedoinsäure sollen als Add-on-Therapie zu Statinen zum Einsatz kommen, wenn Zielwerte knapp nicht erreicht werden (z. B. LDL-Cholesterin von 70 mg/dl unter maximaler tolerierter Statindosis). Wenn Zielwerte klar verfehlt werden, ist aus medizinischer Sicht der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren sinnvoll und notwendig. Ohne einen breiteren Einsatz von PCSK9-Inhibitoren wird sich die Qualität der Zielwerterreichung nur mäßig verbessern. Unabhängig davon, welche Therapie gewählt wurde, sind jährlich LDL-Cholesterinkontrollen zur Überprüfung der Compliance essenziell. Die Lipid-Task Force der European Atherosclerosis Society empfahl rezent in einem Konsensuspapier, bei Patient*innen mit manifesten Gefäßerkrankungen einschließlich eines Schlaganfalls und eines LDL-Cholesterin-Ausgangswerts von über 100 mg/dl primär eine Kombinationstherapie von einem hochpotenten Statin und Ezetimib

einsetzen.¹⁵ Diese Empfehlung kürzt den sonst oft langwierigen Eskalationsprozess ab. Es wird auch empfohlen, das LDL-Cholesterin nach 4 bis 6 Wochen zu kontrollieren und dann, falls erforderlich, eine weitere Eskalation durchzuführen. Das Rationale dieser Empfehlung ist es, Zielwerte wesentlich früher zu erreichen.

Lebensstilmodifikationen und Nutraceuticals

Eine moderne kardiovaskuläre Prävention baut obligat auf Lebensstilmodifikationen (Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, ausreichende körperliche Aktivität), die parallel zur Einleitung einer Pharmakotherapie umgesetzt werden sollen, auf. Nutraceuticals können in der Lipidtherapie von Schlaganfallpatient*innen eingesetzt werden, jedoch nicht als Ersatz, sondern als Add-on zur beschriebenen Pharmakotherapie.¹⁸ Eine besondere Bedeutung haben Nutraceuticals bei Patient*innen mit Statintoleranz. Eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um 5 bis 25 % ist realistisch. Zu erwähnen sind Pflanzensterole (LDL-Cholesterinsenkung um 9 bis 12 % bei einer Tageseinnahme von 2 bis 3 g pro Tag), roter Reis (LDL-Cholesterinsenkung um 15 bis 25 % bei einer Tagesdosis von 3 bis 10 mg) und Berberin (LDL-

Cholesterinsenkung um 10 bis 20 %). Auch Kombinationen von Nutraceuticals sind möglich.

Offene Punkte und Herausforderungen

Beim Herzinfarkt wird die Lipidsekundärprävention obligat sehr früh, d. h. bereits in der Akutphase, begonnen, um eine sehr rasche LDL-Cholesterinsenkung, Plaquestabilisierung und mögliche positive Effekte auf das Outcome zu erreichen. Beim Schlaganfall ist dies leider aufgrund des Fehlens von relevanten hochqualitativen Interventionsstudien bislang nicht der Fall. Eine Initiierung und Durchführung derartiger Studien wäre wünschenswert und von wahrscheinlichem Nutzen für unsere Patient*innen. Die aktuelle empirische Empfehlung ist es, vorbestehende Lipidtherapien beim Schlaganfall möglichst nicht zu pausieren bzw. eine Statintherapie zu initiieren, wenn eine orale Medikamentenzufuhr sicher möglich ist.

Hohe Triglyzeridspiegelwerte stellen einen kausalen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall dar. Eine hocheffektive pharmakologische Therapie mit einer Klasse-III-Empfehlung ist aber leider nicht verfügbar. Vielversprechend ist eine hohe Dosis (4 g täglich) von Eicosapen-

taenoic Acid (EPA), das in der REDUCE-IT-Studie zu einer deutlichen Senkung des kardiovaskulären Rezidivrisikos einschließlich Schlaganfalls führte.¹⁹ Viele andere Studien mit anderen Formulierungen von Omega-3-Fettsäuren zeigten jedoch keinen positiven Nutzen, sodass hier weitere Studien notwendig sind. Verfügbar ist eine ASO-Therapie gegen Apo-CIII, das zu einer starken Senkung von Triglyzeridspiegeln führt, aktuell jedoch nur bei seltenen Stoffwechselerkrankungen mit exorbitant hohen Triglyzeridwerten zugelassen ist. Eine Weiterentwicklung für eine breite Anwendung in der kardiovaskulären Prävention erfolgte bislang nicht. Insgesamt ist bei der Hypertriglyzeridämie die Lebensstilmodifikation weiterhin zentral (Gewichtsabnahme, ausreichend körperliche Aktivität, Einschränkung eines übermäßigen Alkoholkonsums, Einschränkung des Kohlenhydrat- und Zuckerkonsums einschließlich Fruktose). Die Lipidtherapie nach einem Schlaganfall ist ein gutes Beispiel für den Einsatz einer individualisierten Präzisionsmedizin außerhalb des onkologischen Sektors. Mit Spannung erwarten wir weitere Entwicklungen in den nächsten Jahren. Vordergründig ist eine Optimierung der Zielerreichung, die in der Lipidtherapie nach wie vor in Österreich, in Europa und in den USA sehr weit von den Guideline-Empfehlungen abweicht. ■

1 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7–22.

2 Amarenco P et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549–559.

3 Amarenco P et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382: 9–19.

4 Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.

5 Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.

6 Schwartz GG et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.

7 Hu P et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With

Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 141: 1742–1759.

8 Ouchi Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019; 140: 992–1003.

9 Cohen JC et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264–1272.

10 Ray KK et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1507–1519.

11 Ray KK et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1022–1032.

12 Viney NJ et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016; 388: 2239–2253.

13 Raal FJ, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 711–720.

14 Rosenson RS et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2307–2319.

15 Authors/Task Force M et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205.

16 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; 25: 100476.

17 Cannon CP et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(9): 1060–1068.

18 Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111–188.

19 Bhatt DL et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22.

- ▶ **Unentdecktes Vorhofflimmern** (VHF) ist eine bedeutende und häufig übersehende Ursache für das Auftreten kryptogener Schlaganfälle.
- ▶ Eine **Vorselektion** zu treffen ist aufgrund der kostenintensiven Diagnostik wichtig, hier heben rezenterer Arbeiten insbesondere die Wertigkeit von **Blutbiomarkern** (z. B. NT-proBNP) für die Prädiktion von VHF beim kryptogenen Schlaganfall hervor.
- ▶ Mit dem neuen **Graz AF Risk Score** können kryptogene Schlaganfallpatient*innen mit einem hohen Risiko für das Vorliegen von okkultem VHF identifiziert werden.



Prädiktionsscore von okkultem Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall

Die **Ursache jedes 4. Schlaganfalls** bleibt auch nach umfassender diagnostischer Abklärung unklar (= **kryptogen**).¹ **Unentdecktes Vorhofflimmern** (VHF) ist eine bedeutende und häufig übersehende Ursache für das Auftreten kryptogener Schlaganfälle. Randomisierte klinische Studien (NAVIGATE ESUS, RESPECT ESUS) konnten jedoch keinen Benefit einer oralen Antikoagulation bei allen kryptogenen Schlaganfallpatient*innen im Vergleich zur bewährten thrombozytenfunktionshemmenden Therapie identifizieren.^{2, 3} Die Ergebnisse unterstützen die Notwendigkeit einer konsequenten Suche nach VHF beim kryptogenen Schlaganfall. Die zur Diagnostik notwendige Anwendung eines **kardialen Langzeitrhythmusmonitorings**, vorzugsweise mit Hilfe eines implantierbaren Loop-Recorders (ILR), ist jedoch kostenintensiv und durch einen hohen diagnostischen Aufwand limitiert.⁴ Umso wichtiger erscheint es, eine **Vorselektion** anhand von Prädiktoren zu treffen, die mit dem Vorliegen von okkultem VHF assoziiert sind, und so die diagnostische Ausbeute kardialer Langzeitrhythmusmonitorings zu verbessern. Dies wurde bereits 2018 im Positionspapier der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF) durch eine Empfehlung für einen Entscheidungsalgorithmus für den Einsatz verlängerter Herzrhythmusmonitorings bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen festgehalten.⁵ Rezenterer Arbeiten heben in diesem Kontext



Dr. Markus Kneihsl
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Graz



Priv.-Doz. Dr. Egbert Bisping
Klinische Abteilung für
Kardiologie, Universitäts-
klinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität
Graz



Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gattringer
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Graz

insbesondere die Wertigkeit von **Blutbiomarkern** (z. B. NT-proBNP) für die Prädiktion von VHF beim kryptogenen Schlaganfall hervor.^{6, 7}

Der Graz AF Risk Score

Basierend auf diesen Ergebnissen und auf einer Literaturrecherche hinsichtlich von **Prädiktoren für okkultes VHF** (Alter, EKG/Echomarker, Neuroimaging-Features) entwickelten wir einen **klinischen Score**, der zusätzlich auch den Biomarker NT-proBNP zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (Tag 1 an der Stroke Unit) enthält (**Tab.**). Anhand der zu erwartenden Prädiktionsstärke aus Vorgängerstudien wurden die Scorevariablen in

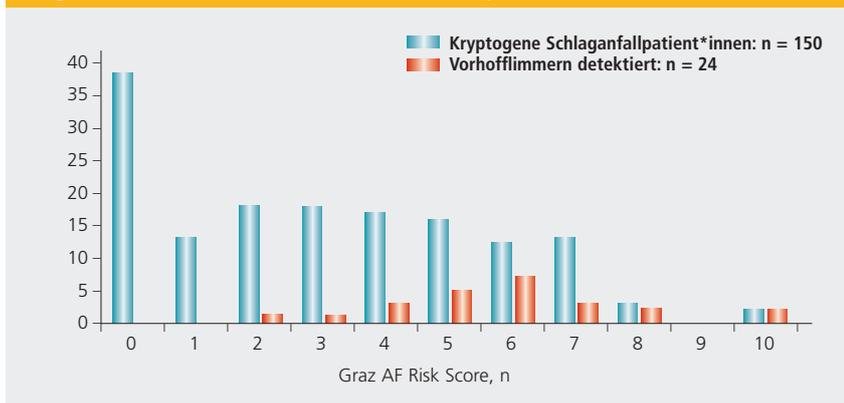
Hochrisiko- und Niedrigrisikofaktoren eingeteilt.

Zur **Evaluierung des Scores** analysierten wir im Rahmen einer prospektiven Studie alle kryptogenen Schlaganfallpatient*innen, die zwischen März 2018 und August 2019 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz stationär waren, auf die **Entwicklung von VHF** über eine Follow-up-Periode von **12 Monaten** nach dem Schlaganfall. Die Patient*innen wurden alle über die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) sowie über das steiermarkweite Krankenhausinformationssystem (MEDOCS) nachverfolgt. Trotz eingehender Schlaganfallabklärung inklusive detaillierten Neuroimagings inkl. Gefäßdarstellung, Echokardiografie und zu-

Tab.: Major- und Minor-Kriterien des Graz AF Risk Score zur Prädiktion von VHF bei kryptogenem Schlaganfall

Major-Kriterien (2 Punkte)		Minor-Kriterien (1 Punkt)
• Alter > 75 Jahre	Alter	• Alter 60–75 Jahre
• Früherer kortikaler/ zerebellärer Infarkt	Neuro-Imaging	• multiterritorialer Infarkt oder Schlaganfallrezidiv unter thrombozyten = funktions-hemmender Therapie
• LV-Ejektionsfraktion < 40 % • Vorhofvergrößerung: - parasternale lange Achse ≥ 45 mm oder - apikale lange Achse ≥ 60 mm	Echo-kardiografie	• LV-Ejektionsfraktion 40–50 %
• Extrasystolen im 12-Kanal-EKG bei Aufnahme • Atrialer Run > 20 Schläge	EKG-/ Monitoring	• > 125 supraventrikuläre Extrasystolen im 24h-EKG
• NT-proBNP ≥ 505 pg/ml (LV-Ejektionsfraktion ≥ 50 %)	NT-proBNP	• NT-proBNP ≥ 505 pg/ml (LV-Ejektionsfraktion < 50 %)
Punkte gesamt: 0–16		

Abb: Aufschlüsselung der Risikoscore-Punkteverteilung abhängig von der Diagnose VHF während des 1-Jahres-Follow-up



mindest 72-stündigen intrahospitalen Herzrhythmusmonitorings verblieben **150 von 759 Patient*innen** mit einem **kryptogenen** Schlaganfall (mittleres Alter: 67 Jahre, 43 % weiblich). Von diesen Patient*innen wurde bei **24 während des FU ein VHF** diagnostiziert (16 %). Die mittlere Zeitspanne von der Entlassung bis zur VHF-Diagnose lag bei 43 Tagen (Spannweite: 2–323 Tage). Die Patient*innen wurden im Rahmen von EKG-Kontrollen an den Rehabilitationseinheiten

(n = 12), durch VHF-assoziierte Symptome/ zerebrovaskuläre Rezidivereignisse (n = 6) oder durch ILR-basiertes Herzrhythmusmonitoring (n = 6) detektiert.

Die Diagnose von **okkultem VHF** war mit einem **höheren Alter** (75 vs. 65 Jahre, p < 0,001), mit einer vorbestehenden thrombozytenfunktionshemmenden Therapie (50 vs. 13 %, p < 0,001), mit **alten kortikalen/ zerebellären Hirninfarkten** (46 vs. 24 %, p = 0,026), mit multiterritorialen Hirninfark-

ten (33 vs. 16 %, p = 0,044), mit einem **vergrößerten linken Herzvorhof** (25 vs. 7 %, p = 0,008) und mit Extrasystolen im 12-Kanal-EKG bei Aufnahme (12 vs. 2 %, p = 0,02) assoziiert. Auch der Blutbiomarker **NT-proBNP** lag bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen mit **VHF häufiger deutlich erhöht (über dem vordefinierten Cutoff von ≥ 505 pg/ml)** als bei Patient*innen, deren Schlaganfallätiologie über den Studienzeitraum kryptogen blieb (59 vs. 18 %, p < 0,001).

Anhand des **Graz AF Risk Scores (Abb. 1A)** wurden im Median 3 Punkte erreicht (Spannweite: 0–10 Punkte). Der **beste Cutoff für die 1-Jahres-Prädiktion** von okkultem VHF bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen lag bei **≥ 4 Punkte** (Sensitivität: 92 %, Spezifität: 67 %). Die diagnostische Ausbeute für die Detektion von VHF war bei diesem Cutoff 34 % (22/64), wobei bei nur 2 Patient*innen < 4 Punkte während des Follow-up VHF diagnostiziert wurde (**Abb. 2**).

Studienergebnisse

Die Ergebnisse unserer Studie, die rezent im *European Journal of Neurology* publiziert wurden⁸, zeigen einen neuen klinischen Risikoscore, um kryptogene Schlaganfallpatient*innen mit einem hohen Risiko für das Vorliegen von okkultem VHF zu identifizieren. Insbesondere Patient*innen < 4 Scorepunkte haben eine geringe Wahrscheinlichkeit für ein zugrundeliegendes VHF (negativ prädiktiver Wert: 98 %) und sollten nochmals hinsichtlich einer konkurrierenden Schlaganfallätiologie (z. B. arterio-arterielle Embolie, okkultes Karzinom) untersucht werden. Dies unterscheidet den Graz AF Risk Score von bestehenden VHF-Prädiktionsscores, die eine geringere diagnostische Genauigkeit aufweisen (u. a. STAF-Score, AS5F-Score).^{9, 10}

In diesem Zusammenhang muss jedoch auf die wesentliche Limitation unserer Studie verwiesen werden: So erhielt nur jede*r 6. kryptogene Schlaganfallpatient*in ein Langzeitmonitoring mit ILR. ▶



Aufgrund der im Vergleich zu ILR-Langzeitstudien bei kryptogenem Schlaganfall vergleichbaren 1-Jahres-Detektionsraten von VHF in unserer Kohorte (16 vs. 12 % in CRYSTAL AF) gehen wir aber davon aus, nicht viele Patient*innen mit VHF übersehen zu haben.¹¹ ■

FAZIT

Zusammenfassend unterstützt diese Studie die **prädiktiven Möglichkeiten** unseres **VHF-Risikoscores bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen**, wobei für die Reevaluierung und Optimierung der Scorekriterien multizentrische Daten mit einer größeren Patient*innenkohorte nötig sind.

- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2467–2477.
- Hart RG, Sharma M, Mundt H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2191–2201.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1906–1917.
- Diamantopoulos A, Sawyer LM, Lip GY, Witte KK, Reynolds MR, Fauchier L et al. Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *Int J Stroke.* 2016;

- 302–312.
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update 2018. *Neurologisch.* 2018/3: Supplementum.
- Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, Geraldes R, Canhão P, Caplan LR et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke.* 2014; 9: 419–425.
- Kneihsl M, Gatttringer T, Bisping E, Scherr D, Raggam R, Mangge H, et al. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Stroke.* 2019; 50: 2223–2226.
- Kneihsl M, Bisping E, Scherr D, Mangge H, Fandler-Höfler S, Colonna I et al. Predicting atrial fibrillation after cryptogenic stroke via a clinical risk score—a pros-

pective observational study. *Eur J Neurol.* 2021. Epub ahead of print.

- Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40: 2866–2868.
- Uphaus T, Weber-Krüger M, Grond M, Toenges G, Jahn-Eimermacher A, Jauss M, et al. Development and validation of a score to detect paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Neurology.* 2019; 92: e115–e124.
- Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016; 86: 261–269.

- ▶ Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe designte einen **neuen Score** zur Bestimmung möglicher großer Gefäßverschlüsse (**LVO**): den Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS).
- ▶ Die **Genauigkeit des APSS** ist anderen LVO-Scores **zumindest gleichwertig**, die Ergebnisse sind mit jenen der größten Observationsstudie vergleichbar.
- ▶ Der APSS wird derzeit **in drei Bundesländern** unter verschiedenen strukturellen und geografischen Voraussetzungen **prospektiv untersucht**.



Der Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) zur präklinischen Detektion großer Gefäßverschlüsse (LVO)

Die Thrombektomie ist der Goldstandard zur Behandlung großer, proximaler Gefäßverschlüsse (LVO). Dieses Verfahren kann nicht in allen Stroke Units angeboten werden, weshalb es sinnvoll erscheint, Patient*innen mit möglichen LVO präklinisch zu erkennen. Dafür wurde in einer interdisziplinären Ar-

beitsgruppe der APSS designt. Dieser setzt sich aus mehreren Parametern zusammen, die in **Tabelle 1** zusammengefasst wurden.

Es wurde bereits eine retrospektive Validierung des APSS aus



Ass. Dr. Stefan Krebs
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Wien

Tab. 1: APSS-Parameter

Parameter	Ergebnis	Score
Facialisparese	nein	0
	vorhanden	1
Armmotorik	bewegt seitengleich	0
	Hemiparese	1
	Hemiplegie	2
Sprache	normal	0
	Aphasie/Dysarthrie	1
	stumm	2
Beinmotorik	bewegt seitengleich	0
	Hemiparese	1
	Hemiplegie	2
Herdblick	nein	0
	vorhanden	2
Summe		0–9

einer Datenbank aus der Notaufnahme der Universität Tübingen erstellt.¹ Dabei wurden Daten von 741 Patient*innen analysiert, die mit Verdacht auf Schlaganfall an der Universitätsklinik Tübingen in Behandlung waren. Es wurde dabei die Testgenauigkeit des APSS

mit anderen existierenden LVO-Scores (CPSS², FAST-ED³, G-FAST⁴, sNIHSS-EMS⁵ und RACE⁶) verglichen.

Die Ergebnisse¹ zeigen, dass der APSS in der Vorhersage eines LVO signifikant besser als der CPSS (0,010) oder FAST (0,006) und

gleichwertig zu anderen Scores ist (Tab. 2). Die Genauigkeit des APSS ist damit anderen LVO-Scores zumindest gleichwertig, die Ergebnisse sind mit jenen der größten Observationsstudie vergleichbar.⁷

Der APSS wird derzeit in drei Bundesländern unter verschiedenen strukturellen und geografischen Voraussetzungen prospektiv untersucht. Ein Problem für Studien in der Rettungsversorgung sind die vielen strukturellen Unterschiede im nationalen und internationalen Bereich, die eine Generalisierung der Studienergebnisse erschweren.

In Wien wird die partielle Umstellung von „drip and ship“ auf „mothership“ für Patient*innen mit APSS ≥ 4 untersucht. Ein ähnliches Konzept in einer anderen Metropolregion (Stockholm) konnte nicht nur eine Verbesserung der „onset-to-groin puncture time“, sondern auch ein outcomerelevantes Benefit für das Mothership-Konzept feststellen.⁸ Metaanalyse zeigen, dass das Mothership-Konzept Vorteile im Outcome bringt.⁹ Für Wien liegen bereits erste Ergebnisse vor, die sich aktuell in Begutachtung befinden. ■

Tab. 2: Testgenauigkeit des LVO-Scores im Vergleich (vergleiche¹)

Treatable LVO:	Cutoff	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Genauigkeit
APSS	≥ 4	69	85	75	81	79
RACE	≥ 5	59	91	81	78	78
FAST-ED	≥ 4	60	90	80	78	78
G-FAST	≥ 3	45	93	80	72	74
CPSS	≥ 2	59	89	77	77	75
sNIHSS-EMS	≥ 6	64	88	78	79	79
NIHSS	≥ 8	66	88	77	80	79

¹ Krebs S, Roth D, Knoflach M, Baubin M, Lang W, Beisteiner R, Purruker J, Poli S, Sykora M. Design and Derivation of the Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) to Predict Severe Stroke with Large Vessel Occlusion. Prehosp Emerg Care. 2021 Nov-Dec; 25(6): 790–795.

² Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. Stroke. 2015 Jun; 46(6): 1508–1512.

³ Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo EC, Haussen DC, Singhal AB, Koroshetz WJ, Smith WS, Nogueira RG. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. Stroke. 2016 Aug; 47(8): 1997–2002.

⁴ Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, Maclsaac RL, Cooray C, Sucharew H, Kleindorfer D, Khatri P, Broderick JP, Audebert HJ, Ahmed N, Wahlgren N, Endres M, Nolte CH, Lees KR; SITS Scientific Committee. Clinical Selection Strategies to Identify Ischemic Stroke Patients With

Large Anterior Vessel Occlusion: Results From SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Registry). Stroke. 2017 Feb; 48(2): 290–297.

⁵ Purruker JC, Härtig F, Richter H, Engelbrecht A, Hartmann J, Auer J, Hametner C, Popp E, Ringleb PA, Nagel S, Poli S. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. BMJ Open. 2017 Sep 1; 7(9).

⁶ Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, Dorado L, López-Cancio E, Hernández-Pérez M, Chicharro V, Escalada X, Jiménez X, Dávalos A. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. Stroke. 2014 Jan; 45(1): 87–91.

⁷ Duvetot MHC, Venema E, Rozeman AD, Moudroux W, Vermeij FH, Biekart M, Lingsma HF, Maasland L, Wijnhoud AD, Mulder LJMM, Alblas KCL, van Eijkelburg

RPJ, Buijck BI, Bakker J, Plaisier AS, Hensen JH, Lycklama à Nijeholt GJ, van Doormaal PJ, van Es ACGM, van der Lugt A, Kerkhoff H, Dippel DWJ, Roozenbeek B; PRESTO investigators. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2021 Mar; 20(3): 213–221.

⁸ Keselman B, Berglund A, Ahmed N, Bottai M, von Euler M, Holmin S, Laska AC, Mathé JM, Sjöstrand C, Eriksson EE, Mazya MV. The Stockholm Stroke Triage Project: Outcomes of Endovascular Thrombectomy Before and After Triage Implementation. Stroke. 2021 Sep 29; STROKEAHA121034195.

⁹ Romoli M, Paciaroni M, Tsvigoulis G, Agostoni EC, Vidale S. Mothership versus Drip-and-Ship Model for Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis for Clinical and Radiological Outcomes. J Stroke. 2020 Sep; 22(3): 317–323.



- ▶ Die **psychosoziale Situation von Schlaganfall-Betroffenen** ist durch eine Unsicherheit über den weiteren Verlauf der Erkrankung und emotionale Probleme gekennzeichnet, die auch die Partner*innen und das soziale Umfeld beeinflussen.
- ▶ Der **Selbsthilfansatz** beruht zu einem großen Teil auf dem **Empowerment-Gedanken**.
- ▶ **Schlaganfallselbsthilfe** ist ein wichtiges Puzzleteil einer **ganzheitlichen, integrativen Schlaganfallversorgung**.



Schlaganfallselbsthilfe in Österreich

Durch die Zunahme des Anteils älterer Personen an der Bevölkerungsstruktur ist ein deutlicher Anstieg der von chronischen Schlaganfallfolgen Betroffenen in den nächsten Jahren zu erwarten.

Die funktionellen Einbußen nach Schlaganfall betreffen körperliche Funktionen, Mobilität und Selbstversorgung, weiters Kommunikationsfähigkeit. Maßgeblich schränken auch kognitive und neuropsychologische Defizite die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben ein und vermindern die Lebensqualität. Dies betrifft auch klinisch leicht betroffene Schlaganfallpatient*innen.

Die psychosoziale Situation der von Schlaganfall Betroffenen ist gekennzeichnet durch eine Unsicherheit über den weiteren Verlauf der Erkrankung und emotionale Probleme. Depressive Episoden und Angststörungen beeinträchtigen sowohl die direkt vom Schlaganfall Betroffenen als auch Partner*innen und soziales Umfeld.

Das ganze Umfeld ist betroffen

Wir wissen, dass emotionale Probleme sich negativ auf die Beziehung zwischen Betroffenen und ihren Bezugspersonen auswirken. Daneben führen sie zu langsamerer Erholung nach Schlaganfall, erhöhter Mortalität und schlechter Compliance hinsichtlich medizinischer Therapien. Ein erhöhter Betreuungsbedarf und damit eine größere Belastung der betreuenden Partner*innen ist die Folge. Auch auf Seiten der Betreuer*innen ergeben sich höhere Morbidität und Mortalität; die Fähigkeit, die Versorgung ausreichend abzu-

decken, nimmt ab. Wir können Betroffene und ihre familiären Betreuer*innen/Partner*innen also als Dyaden betrachten, die in schicksalhafter Weise miteinander verbunden sind.

In der Zeit nach Schlaganfall ist in vielen Fällen eine Veränderung der Rollenverteilung innerhalb der Familie zu bewältigen – das erfordert eine ganz individuelle Anpassung sowohl für die Hilfe Nehmenden als auch für die Hilfe Gebenden. Gefühle von Hilflosigkeit, Scham, Trauer und Stress sind die Folge und wollen in eine neue Balance integriert sein.

Wiedergewinnen von Autonomie

Unmittelbar nach dem Schlaganfall steht das Wiedergewinnen von Autonomie im Vordergrund. Das bedeutet eine Begünstigung von Betroffenen mit leichten Schlaganfallbildern. Doch das Bild ändert sich im zeitlichen Verlauf. Die Literatur spiegelt im chronischen Verlauf die Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der neurologischen Defizite und erlebter Lebensqualität und positivem Lebensvollzug wider. Auch geringfügige funktionelle Einschränkungen – wie Balancestörungen bei gehfähigen Patient*innen, Kommunikationsprobleme, kognitive Defizite, Sensibilitätsstörungen, Fatigue – können eine massive Verschlechterung der erlebten Lebensqualität bedeuten.

Dies betrifft auch Personen, die wieder in den Arbeitsprozess einsteigen. Die verblei-



Dr. Sigrid Schwarz
Neurologische Abteilung,
Universitätsklinik Tulln

benden Defizite erzwingen eine reduzierte Arbeitsleistung und vermehrte Pausen. Freizeitaktivitäten und weiterführende ambulante Therapien werden zugunsten der beruflichen Integration in den Hintergrund gedrängt, was auch im Langzeitverlauf über 7–8 Jahre nach Schlaganfall die Arbeitssituation kennzeichnet.

Wiedergewinnen von Lebensqualität

Beim Versuch, die Bedürfnisse von Schlaganfallbetroffenen und ihren Betreuer*innen zu erfassen, zeigt sich zuerst der Wunsch nach Unabhängigkeit und mehr Aktivität. Medizinische Information über den zu erwartenden weiteren Heilungsverlauf vermindern Stress und Zukunftsängste. Eine gute Vorbereitung auf das Leben daheim mit ausreichend Hilfestellungen unterstützt die Autonomie des*der Schlaganfallbetroffenen und erhöht die Qualität der Lebenssituation.

Das Ausmaß der wiedergewonnenen Lebensqualität hängt nicht zuletzt von den vorhandenen Coping-Strategien ab. Wir kennen das emotional orientierte Coping – dabei liegt

der Schwerpunkt auf der Regulierung von negativen Emotionen. Weiters ein problemorientiertes Coping, dabei wird versucht, die Situation durch eine äußere Veränderung zu verbessern. Das aktive Coping fokussiert direkt auf die Stressquelle. Vermeidendes Coping bedeutet sowohl emotional als auch kognitiv vor der Auseinandersetzung mit dem Stressor zu fliehen. Das akkomodative Coping passt die persönlichen Ziele den Beeinträchtigungen an. Und zuletzt das assimilative Coping, wobei aktive Versuche unternommen werden, besonders störende Beschränkungen entsprechend den persönlichen Lebensumständen zu verändern. Persönlichkeitsfaktoren und frühere Erfahrungen mit belastenden Situationen begünstigen die Auswahl der Strategien.

Wiederherstellung bzw. Verbesserung von Lebensqualität und Partizipation nach Schlaganfall sind Langzeitziele und werden in der akuten Therapiephase und in der frühen Rehabilitation bereits thematisiert und angebahnt. Dazu gehört eine vermehrte Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen allen

am Rehabilitationsprozess beteiligten intra- und extramuralen Berufsgruppen, wie auch die Bereitstellung von Autonomie fördernden Strukturen im extramuralen Bereich – wie ambulante, barrierefreie Therapieangebote für die Betroffenen und deren Angehörige.

Empowerment in die Nachsorge integrieren

Die Nachsorge ist meist aus Ressourcengründen weitgehend auf medizinische Fragestellungen beschränkt.

Hier findet sich nun der Angelpunkt für einen Selbsthilfeansatz. Wir beziehen uns dabei auf den Empowerment-Gedanken, der sich bis zu den sozialen Bewegungen der 1960er- und 70er-Jahre, mit ihrem damaligen Ziel der Emanzipation und Gleichberechtigung aller Gruppen einer Gesellschaft zurückverfolgen lässt.

Empowerment betreffend Gesundheitsthemen bedeutet laut WHO 1998 einen Prozess, durch den Personen eine größere Kontrolle über Entscheidungen und Handlungen erlangen, die ihre Gesundheit betreffen. Dies

betrifft zuerst die von der Person selbst wahrgenommene Kompetenz, angestrebte Ziele zu erreichen. Weiters eine interaktionale Komponente, wobei mit kritischem Bewusstsein des soziopolitischen Kontextes Problemlösungsstrategien entwickelt werden, um aktiv in der Lebensumgebung teilzunehmen. Und zuletzt eine Verhaltenskomponente, die z. B. aus der Teilnahme an Organisationen wie etwa an Selbsthilfegruppen (SHG) besteht.

Niederösterreichische Schlaganfallselbsthilfebewegung

Die Niederösterreichische Schlaganfallselbsthilfebewegung wurde 1994 von Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin im Rahmen eines Rehabilitationscurriculums für Therapeut*innen entwickelt. Ein Netzwerk von Gruppen wurde gegründet, unterstützt und dokumentiert. In einem jahrelangen kreativen Prozess begannen auch Schlaganfallbetroffene, regionale Gruppen zu gründen, die im Verein „Schlaganfallselbsthilfe Österreich“ zusammenwirkten.

Heute sind die Schlaganfallselbsthilfegruppen gemeinsam mit allen anderen Selbsthilfegruppierungen in den Landes- Dachverbänden organisiert. Die ÖGSF (Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung) unterstützt die Anliegen der Schlaganfallselbsthilfegruppen und sieht dies als Teil ihrer Gesamtagenda.

Fußend auf den beiden Helsingborg-Konferenzen 1995 und 2006 entwickelte die European Stroke Organization (ESO) in Kooperation mit der Stroke Alliance for Europe (SAFE) den European Stroke Action Plan (ESAP). Die Domänen „Primärprävention“ und „Leben nach Schlaganfall“ wurden eingeführt, um den gesamten Themenkreis zu erfassen. Der ESAP 2018–2030 ergänzt den WHO-Global-Action-Plan on Non-Communicable Diseases (NCD) 2012–2020. So ist nun die Schlaganfallselbsthilfe Teil eines umfassenden Schlaganfallpräventions- und -behandlungsprogramms. ▶




Tab.: Wirksame Hauptfaktoren von Selbsthilfegruppen

- Zugang zu Informationen
- Verbesserung der Akzeptanz für die Veränderungen nach Schlaganfall bei Betroffenen und Angehörigen
- Unterstützung geben
- Unterstützung erfahren
- gemeinsam Aktivitäten unternehmen
- Gesprächsangebot innerhalb der Peer-Gruppe
- Öffentlichkeitsarbeit, Lobbying für Schlaganfallbetroffene

Wie funktionieren Selbsthilfegruppen?

Schlaganfallselbsthilfegruppen treffen sich meist monatlich, mit den Schwerpunkten der Information über neue Entwicklungen der Schlaganfalltherapien, Rehabilitation und Sekundärprävention. Gruppenaktivitäten wie Spaziergänge und kulturelle Unternehmungen ergänzen das Programm. Der gesellige Austausch, das Erleben von gemeinsamer Qualitätszeit ermöglicht intensive persönliche Begegnungen. Die Gruppen werden von Betroffenen, engagierten Angehörigen oder Angehörigen von Gesundheitsberufen geleitet. Die erhöhte Vulnerabilität von selbst Betroffenen als Gruppenleiter*innen kann die Stabilität der Gruppen gefährden. Eine lockere Anbindung an eine neurologische Abteilung – wie im Falle des selbsthilfefreundlichen Krankenhauses oder an eine Rehabilitationsklinik – kann Gruppen stabilisieren. Diese „Patenschaft“ für die regionale Schlaganfallselbsthilfegruppe bringt auch den befassten Therapeut*innen und Ärztinnen/Ärzten ein vermehrtes Wissen über Probleme nach Schlaganfall, die in der Akutbehandlung oder in der frühen Rehabilitation noch nicht sichtbar, aber vielleicht schon absehbar sind. Auch eine Anbindung an die extramural arbeitenden Therapeut*innen der verschiedenen Disziplinen und niedergelasse-

nen Kolleginnen und Kollegen ist ein sinnvoller und interessanter Ansatz.

Die einzelnen Selbsthilfegruppen entwickeln ihr eigenes Profil, das ganz den individuellen Bedürfnissen der Teilnehmer*innen entspricht. Freiwilligkeit und Kostenfreiheit sind hohe Werte. Geschäftliche oder politische Interessen haben keinen Platz – dies ist eine zentrale Verantwortung der Gruppenleiter*innen.

Wie wirkt es sich nun auf Schlaganfallbetroffene aus, in einer SHG integriert zu sein?

SHG-Teilnehmer*innen, die über Autonomie und Machtgefühl verfügen und eine höhere Außenorientierung zeigen, berichten über eine bessere Lebensqualität.

In einer Studie über gesundheitsbezogene SHG zeigt sich, dass das psychische Wohlbefinden der Teilnehmer*innen umso größer ist, je selbstsicherer und aktiver sie sind und je weniger sie sich von externen Einflüssen steuern lassen. Teilnehmer*innen, die schon länger bei einer SHG sind, sind optimistischer, haben das Gefühl einer besseren Kontrolle über die Zukunft, sie zeigen ein höheres Maß an Empowerment.

SHG unterstützen protektive Faktoren wie soziale Unterstützung, Aufbau von freundschaftlichen Beziehungen und Gespräche

unter Gleichgesinnten. Durch den Austausch in der Gruppe erfolgen Denkanstöße für die Teilnehmer*innen, und das Peer-orientierte Zusammensein gibt eine neue Chance, im Alltag Herausforderungen anzunehmen und Neues zu versuchen. Besonders betroffene Paare mit Anpassungsstörungen oder Alleinlebende ohne soziale Anbindung können von der Teilnahme an Selbsthilfegruppen profitieren. Die Gruppenteilnehmer*innen gewinnen Selbstsicherheit, erleben die Treffen als sinngebend und sich selbst als kompetent, Hilfestellung zu geben. Dies drückt sich auch in dem Gefühl der besseren Kontrolle der eigenen Zukunft und einem größeren Optimismus zur Zukunft aus.

Negative soziale Interaktionen und zerstörerische Selbstkritik können von der Gruppe aufgefangen werden. Destruktive Coping-Strategien wie Vermeidung und Rückzug können angesprochen werden.

Die wirksamen Hauptfaktoren in Selbsthilfegruppen (Tab.) sind Verbundenheit, Zugang zu Informationen sowie Akzeptanz für die Veränderungen nach Schlaganfall zu entwickeln, Unterstützung geben bzw. zu erfahren und gemeinsame Aktivitäten. Dies verbessert die Krankheitsverarbeitung und ermöglicht den Austausch sowohl für Betroffene als auch für Angehörige gleichermaßen auf einer sehr persönlichen Ebene. Schlaganfallselbsthilfegruppen sind deshalb in den meisten Fällen auch für Angehörige offen.

Schlaganfallselbsthilfe in der COVID-19-Pandemie – was haben wir daraus gelernt?

Die COVID-19-Pandemie führte zu einem vorübergehenden Einstellen der sozialen Kontakte. Alle Arten von Gruppenaktivitäten waren über Monate nicht möglich. Die Erfahrung zeigt, dass der Gebrauch von digitalen Kommunikationshilfen auch in der ►

Cerebokan[®]

Antidementivum

Neue Lebensqualität
für Ihre Patienten

Fachkurzinformation siehe Seite 171



Empfehlung für Ginkgo biloba EGb 761[®]
S3-Leitlinie Demenzen 2016¹



Gruppe der älteren Schlaganfallbetroffenen in das Leben integriert wurde. Der Gebrauch von Tablets und die Verwendung von Video-telefonie wurden als ADL-relevante Aktivitäten (das sind Aktivitäten des täglichen Lebens, wie z. B. auch Körperpflege, Kleiden und Mobilität) in die neurologische Früh-Rehabilitation integriert. Während des Klinik-aufenthaltes, aber auch in der Zeit danach erleichterte der Gebrauch der digitalen Kommunikationsmedien die Verbindung mit der Außenwelt.

Die COVID-19-Pandemie führte auch zu einem längerfristigen Einbruch des weiterführenden stationären und ambulanten The-

rapieangebotes. Dies bedeutete für die Betroffenen eine Verschlechterung der Mobilität, Zunahme von Spastik, Schmerzen, und Chronifizierung von Schlaganfallfolgen. Für Aphasiepatient*innen war zum einen die Sprachtherapie unmöglich, andererseits die Alltagskommunikation eingeschränkt. Wir haben also massiven Aufholbedarf sowohl im Bereich der subakuten Rehabilitation als auch in der Langzeittherapie von Schlaganfallpatient*innen.

Hier haben sich Möglichkeiten für telemedizinische Therapiemodelle ergeben, die von einem beratenden Telefonkontakt bis hin zur Tele-Therapie reichen. Selbsthilfegruppen

können hier auch in der Öffentlichkeit wirksam werden, auf lokaler oder überregionaler Ebene, um in der Gesundheitslandschaft die Entwicklung sinnvoller telemedizinischer Therapieangebote anzutreiben.

Fazit

Zusammenfassend kann Schlaganfallselbsthilfe also als wichtiger Stein des Puzzles einer ganzheitlichen, integrativen Schlaganfallversorgung verstanden werden. Aus Schlaganfallopfern werden Menschen, die trotz der Folgen ihres Schlaganfalls ein aktives, erfülltes Leben inmitten von Familie und Gesellschaft führen. ■

Literatur zum Thema:

- Heiberg G. Factors associated with met and unmet rehabilitation needs after stroke: A multicentre cohort study in Denmark and Norway. *J Rehabil Med.* 2021 Apr 13.
- Krishnan S. Needs of stroke survivors as perceived by their caregivers: A scoping review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 July; 96(7): 487–505.
- Nowotny M, Brainin M. Empowerment, Lebensqualität und Partizipation in der neurologischen Rehabilitation. Eine empirische Studie an Schlaganfallpatienten und Angehörigen. *Wiener Med Wochenschrift.* 2004; 154(23–23): 577–583.
- Janig H. Kompetenzerleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Selbsthilfegruppenteilnehmern. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie* 2001. 49(1): 72–87.
- Lo Buono V. Coping strategies and health-related quality of life after stroke. *Journal of Health Psychology.* 2015; 1–13.
- Xu Wang. Tailoring Self-Help Mindfulness and Relaxation Techniques for Stroke Survivors: Examining Preferences, Feasibility and Acceptability. *Frontiers in Psychology.* 2019 Feb 26; 10: 391.
- McCurley JL. Preventing Chronic Emotional Distress in Stroke Survivors and Their Informal Caregivers. *Neurocrit Care.* 2019 June; 30(3): 581–589.
- Moen VP. Sense of Coherence, Disability, and Health-Related Quality of Life: A Cross-Sectional Study of Rehabilitation Patients in Norway. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019 Mar; 100(3): 448–457.
- Palstam A. Experiences of returning to work and maintaining work 7 to 8 years after a stroke: a qualitative interview study in Sweden. *BMJ Open.* 2018; 8: e021182.
- Radford K. Describing Return to Work after Stroke: A Feasibility Trial of 12-month Outcomes. *Journal of Rehabilitation Medicine.* 2018.
- Chen Lin. Association of Proportional Recovery After Stroke With Health-Related Quality of Life. *Stroke.* 2012 Jul 29; STROKEAHA120033672.
- Stein MS. How is carer strain related to the recovery of stroke survivors with right hemisphere dysfunction? Implications for practice. *Disabil Rehabil.* 2020 Jun 16; 1–9.
- Pucciarelli G. Moderator Role of Mutuality on the Association Between Depression and Quality of Life in Stroke Survivor-Caregiver Dyads. *J Cardiovasc Nurs.* 2021 May–Jun 01; 36(3): 245–253.
- Pucciarelli G. Protective Role of Caregiver Preparedness on the Relationship Between Depression and Quality of Life in Stroke Dyads. *Stroke.* 2021. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.034029>
- Pucciarelli G. Role of Spirituality on the Association Between Depression and Quality of Life in Stroke Survivor-Care Partner Dyads. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Jun; 13(6).
- Harrison M. Psychological and emotional needs, assessment, and support post-stroke: a multi-perspective qualitative study. *Top Stroke Rehabil.* 2017 Mar; 24(2): 119–125.
- Lawrence M. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. *Int J Stroke.* 2013 Aug; 8(6): 465–474.
- Christensen ER. Perceived Benefits of Peer Support Groups for Stroke Survivors and Caregivers in Rural North Carolina. *N C Med J.* 2019; 80(3): 143–148.
- Foley EL. Influence of Environmental Factors on Social Participation Post-Stroke. *Behavioural Neurology.* 2019 Jan 16; 2019: 2606039.
- Pallesen H. Gateway to Recovery: A Comparative Analysis of Stroke Patients' Experiences of Change and Learning in Norway and Denmark. *Rehabilitation Research and Practice.* 2019 Jan 17; 2019: 1726964.
- Mavaddat N. Training in positivity for stroke? A qualitative study of acceptability of use of Positive Mental Training (PosMT) as a tool to assist stroke survivors with post-stroke psychological problems and in coping with rehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 2017; 40(2): 259–270.
- Müller L, Petzold H. Resilienz und protektive Faktoren im Alter und ihre Bedeutung für den Social Support und die Psychotherapie bei älteren Menschen. 2009 Ethik-Medizin-Pflege-Vorträge, Köln.
- Lund A. Enjoyable company in sharing stroke experiences; – lifestyle groups after stroke. *Scand J Occup Ther.* 2018 Mar; 25(2): 127–135.
- Lond BJ. Acceptance, grief and adaptation amongst caregivers of partners with acquired brain injury: an interpretative phenomenological enquiry. *Disabil Rehabil.* 2020; 12: 1–10.
- Hughes R. Peer support groups after acquired brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2020 Jun 6; 34(7): 847–856.
- Lippert-Grüner M. Self-help groups as a component of ambulatory community-based rehabilitation after acquired brain damage. *Rehabilitation (Stuttg).* 2001 Feb; 40(1): 50–3.
- Moen OL. The Relationships between Health Professionals' Perceived Quality of Care, Family Involvement and Sense of Coherence in Community Mental Health Services. *Issues Ment Health Nurs.* 2021 Jun; 42(6): 581–590.
- Saa JP, Tse T, Baum C, Cumming T, Josman N, Rose M et al. Longitudinal evaluation of cognition after stroke – A systematic scoping review. *PLoS ONE.* 2019; 14(8): e0221735.
- Saa JP. Longitudinal evaluation of cognition after stroke – A systematic scoping review. *PLoS ONE.* 2019; 1: 18.
- Halmi Z. Postural instability years after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2020; 29: 9.



ist Lebenszeit

DUODOPA® der flüssige Goldstandard bei fortgeschrittenem Parkinson

- **Mehr ON Zeit** ohne beeinträchtigende Dyskinesien mit nur 1 Kassette^{1,2*}
- **Mehr Sicherheit** durch Verlässlichkeit der kontinuierlichen Gabe über 24 Stunden^{**},³
- **Mehr Lebensqualität** durch Monotherapie - reduziert die tägliche Pillenlast⁴
- **Mehr zufriedene Patienten** durch 15 Jahre Erfahrung

* 80% der Duodopa Patienten kommen mit einer 1 Kassette pro Tag aus

** Wenn es medizinisch gerechtfertigt ist, kann DUODOPA® nicht nur tagsüber, sondern auch nachts verabreicht werden.¹

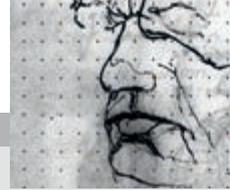
1. DUODOPA® Fachinformation, Jänner 2021. 2. Zadikoff C, Poewe W, Boyd JT, et al. Parkinson's Disease, Vol. 2020. 3. Nyholm D, Odin P, Johansson A, et al. AAPS J. 2013;15(2):316-323 doi:10.1208/s12248-012-9439-1. 4. Lew MF et al. Parkinsonism and Related Disorders, 2015; 21: 742-748.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Duodopa® 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung.

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: 1 ml Gel enthält 20 mg Levodopa und 5 mg Carbidopa-Monohydrat; 100 ml Gel enthalten 2000 mg Levodopa und 500 mg Carbidopa-Monohydrat. 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 zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben. GEGENANZEIGEN: Duodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der sonstigen Bestandteile aufgelistet in Abschnitt 6.1, Engwinkel-Glaukom, schwerer Herzinsuffizienz, schwerer Herzrhythymie, akutem Schlaganfall. Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Duodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Duodopa abgesetzt werden. Duodopa kann gleichzeitig in der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Inhibitors mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilin-HCl) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom. SONSTIGE BESTANDTEILE: Carmellose-Natrium, Gereinigtes Wasser VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig. INHABER DER ZULASSUNG: AbbVie GmbH, Lemböckgasse 61/3. OG, 1230 Wien. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer; ATC-Code: N04BA02. 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: 09/2017

abbvie

Duodopa®
LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL



Jahrestagung der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft (ÖGSF) 2021

Die diesjährige Jahrestagung der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft (ÖGSF) fand am 18. 6. 2021 virtuell mit Live-Sendung und Diskussion aus Graz statt und stellte die ersten zarten Schritte in Richtung Normalisierung der Kongresswelt dar. Der Vorstand und die Vortragenden trafen sich vor Ort, um live aus dem Hörsaal der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz zu streamen.

Ungewöhnliche Ursachen und Erscheinungsbilder des Schlaganfalls:

Nach einer Begrüßung durch den Präsidenten der ÖGSF, Univ.-Prof. Wolfgang Serles (AKH Wien) sowie den Tagungspräsidenten Assoz. Prof. Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer (Medizinische Universität Graz) und Univ.-Prof. Dr. Christian Enzinger (Medizinische Universität Graz) begann der Kongress mit einer Fortbildungsakademie über ungewöhnliche Ursachen und Erscheinungsbilder des Schlaganfalls. Den Beginn machte Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Knoflach (Medizinische Universität Innsbruck) mit einem Überblick über Ursachen, Diagnostik und Therapie des juvenilen Schlaganfalls. Circa 10 % aller Schlaganfälle treten vor dem 50. Lebensjahr auf. Der sogenannte juvenile Schlaganfall bleibt von seiner Ursache her häufiger kryptogen als bei älteren Erwachsenen, was allerdings prognostisch nicht ungünstig sein muss. Er wies besonders darauf hin, dass auch bei jungen Patient*innen an atherosklerotische Ursachen gedacht und vaskuläre Risikofaktoren konsequent eingestellt werden müssen.

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary (Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz) gab einen umfassenden Überblick über tumorassoziierte Thrombosen. Diese stellen die zweithäufigste Todesursache bei onkologischen Patient*innen dar und können auch zu Schlaganfällen führen. Venöse Thrombosen treten bei ca. 20 % aller Tumorpatient*innen auf und wurden bislang mit niedermolekularen Heparinen behandelt. Zuletzt sind auch einige Studien mit NOAK durchgeführt worden, die ein gutes Wirkungs- und Sicherheitsprofil in



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Knoflach
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

dieser Indikation zeigten. Unklarheiten bestehen bei der Behandlung von arteriellen Embolien und der Primär- und Sekundärprävention bei Vorhofflimmern. In einer Subgruppenanalysen der NOAK-Zulassungsstudien und Registeranalysen erscheinen NOAK auch in dieser Indikation sicher.

Mit einem ausgesprochen kurzweiligen Vortrag über Papageien und Chamäleons im Schlaganfall machte Prof. Dr. Patrik Michel (Universitätsklinik Lausanne, Schweiz) den Abschluss dieser Eröffnungssession. Er berichtete von „Papageien“, also Krankheiten, die eine Schlaganfallsymptomatik imitieren (Stroke Mimics, falsch positive Diagnose). Die wichtigsten Differenzialdiagnosen stellen eine Todd'sche Parese nach einem epileptischen Anfall, periphere Schwindelsyndrome, Migräneauraen, metabolische und psychogene Ursachen, transiente globale Amnesien, Synkopen, hypertensive Entgleisungen, Enzephalitiden sowie fokale Hirnläsionen wie z. B. Hirntumoren oder Multiple Sklerose dar. In der Prähospitalphase sind 20–30 % der Schlaganfalldiagnosen falsch positiv, auf Neurologien sinkt diese Rate auf 2–5 %. Versteckte Schlaganfälle, die nicht leicht erkennbar sind und sich wie Chamäleons tarnen (falsch negative Diagnosen), sind bei 1–3 %

aller Schlaganfälle auf Neurologien zu erwarten. Beispiele hierfür sind Kopfschmerzsyndrome oder positive Reizsyndrome im Rahmen eines Schlaganfalles oder auch Limbshaking TIA.

Neue Entwicklungen: Bei der Session „Neue Entwicklungen im Schlaganfall“ berichtete Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari (Barmherzige Brüder Wien) über die neuen Empfehlungen zum Management der TIA. Die European Stroke Association, die American Heart Association sowie die Deutsche Gesellschaft für Neurologie haben dieses Jahr die Richtlinien für dieses Thema neu herausgegeben. Das Risiko, nach einer TIA einen Schlaganfall zu bekommen, ist mit ca. 5 % in den ersten 24 Stunden sehr hoch und bleibt auch noch über Monate und Jahre erhöht. Patient*innen mit TIA sollten innerhalb von 24-Stunden an einer TIA-Klinik oder Stroke Unit (je nach Verfügbarkeit) abgeklärt werden. Zur Abklärung gehört auch eine MRT-Untersuchung (alternativ CT-Perfusion) des Gehirns. Wenn eine Verzögerung der Bildgebung von mehr als 24 Stunden zu erwarten ist, kann bei eindeutiger TIA eine Thrombozytenfunktionshemmung bereits vorher verabreicht werden.

Das Positionspapier der ÖGSF (in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie) zum Thema intrazerebrale Blutung wurde von Priv.-Doz. Dr. Dimitre Staykov (Eisenstadt) präsentiert. Die intrazerebrale Blutung (ICB) stellt eine besonders schwere Form des Schlaganfalles dar. Die Prognose dieser Erkrankung wird über die letzten Jahrzehnte immer besser, und die Forschung ist in diesem Bereich sehr aktiv. Patient*innen mit ICB sollen auf Stroke Units oder neurologischen bzw. neurochirurgischen Intensivstationen betreut werden. Die Etablierung eines klaren Standardvorgehens für diese Patient*innen senkt die Mortalität. Eine frühe und konsequente Blutdrucksenkung ist sicher und vermutlich auch effizient in der Verbesserung der funktionellen Erholung. Vorsicht ist geboten, da der Blutdruck nicht akut um mehr als 60 mmHg gesenkt werden sollte und starke Blutdruckspitzen und -schwankungen zu vermeiden sind. Falls eine klare Indikation für eine orale Antikoagulation besteht, kann diese wahrscheinlich 4–8 Wochen nach der ICB wieder begonnen werden.

Dr. Marc Ribo (Universität Vall d'Hebron, Barcelona) berichtete über das prähospital Management bei Verdacht auf großen Gefäßverschluss. Im Rahmen der RACECAT-Studie wurden Patient*innen in Katalonien (Spanien) mit einem RACE-Score von > 4 zu einem direkten Antransport an das nächste Thrombektomiezentrum bzw. zum nächsten Thrombolysezentrum mit anschließendem Weitertransfer randomisiert, falls ein großer Gefäßverschluss nachgewiesen werden konnte. Der direkte Antransport zu Thrombektomie war nicht mit einer besseren funktionellen Erholung nach 3 Monaten assoziiert. Durch Verbesserung der Abläufe in den Thrombolysezentren konnte die Verweildauer („door-in-door-out“) auf unter 60 Minuten verkürzt werden.

Ergebnisse junger Schlaganfallforscher*innen: In zwei wissenschaftlichen Sitzungen

konnten insgesamt 10 junge Schlaganfallforscher*innen erste Ergebnisse ihrer Arbeiten präsentieren. Dr. Sophia Kiechl und Dr. Raimund Pechlaner (Universität Innsbruck) berichteten über Prädiktoren der Progression von und den Einfluss von Lipoproteinsubfraktionen auf frühe Atherosklerose bei Jugendlichen.

Dr. Stefan Krebs (Barmherzige Brüder Wien) konnte erste Validierungsergebnisse des Austrian Prehospital Stroke Scale Score (APSS) zeigen. Dr. Martha Marco (AKH Wien) präsentierte die Entwicklung der funktionellen Erholung nach intravenöser Lysetherapie über die letzten 15 Jahre in Österreich. Dr. Lena Domig (LKH Feldkirch/Innsbruck), Dr. Achim Burger (Klinische Kardiologie, AKH Wien), Priv.-Doz. Dr. Slaven Pkija (Paracelsus Medizinische Universität Salzburg) und Dr. Markus Kneihsl (Medizinische Universität Graz) stellten jeweils Analysen über prädiktive Faktoren für die Detektion von Vorhofflimmern aus ihren Zentren dar.

Weitere Vorträge kamen von Dr. Bernhard Ganzer (PMU Salzburg) über die Erfahrungen mit intravenöser Lyse bei Zentralarterienverschluss sowie Priv.-Doz. Dr. Simon Fandler-Höfler (Medizinische Universität Graz) über den Einfluss der Leberfibrose auf Blutungskomplikationen sowie funktionelle Erholung nach einer mechanischen Thrombektomie.

Komplikationen an der Stroke Unit: Der zweite Teil der Fortbildungsakademie widmete sich den Komplikationen an der Stroke Unit. Zuerst gab Univ.-Prof. Dr. Daniel Scherr (Kardiologie, Medizinische Universität Graz) einen Überblick über die wichtigsten Rhythmusstörungen und deren Behandlung auf der Stroke Unit. Die durchschnittliche Zielherzfrequenz bei Vorhofflimmern liegt bei 80–110/Minute. Meist wird die Frequenzkontrolle zunächst mit Beta-Blockern angestrebt. Auch Digitalisglykoside werden in dieser Indikation – besonders bei älteren Patient*innen – in letzter Zeit wieder vermehrt verwendet.

Sebastian Mutzenbach gab einen detaillierten Überblick über epileptische Anfälle beim akuten Schlaganfall. Grundsätzlich sollte niederschwellig die Indikation zum EEG bei Schlaganfallpatient*innen mit Vigilanzminderung gestellt werden. Ein Status epilepticus ist zwar eine seltene Komplikation des Schlaganfalls, jedoch mit einer substanziellen Mortalität verbunden. Pathophysiologisch sind frühe Anfälle innerhalb der ersten 7 Tage von Spätanfällen zu unterscheiden. Ersteren liegt eine andere – potenziell reversible – Pathophysiologie zu Grunde, und diese gelten deshalb als provozierte Anfälle. Eine antiepileptische Therapie ist nicht unbedingt notwendig bzw. sollte nach kurzer Zeit wieder abgesetzt werden.

Spätanfälle hingegen haben ein über 70%iges Risiko eines erneuten Anfalls und sind deshalb als symptomatische Epilepsie zu behandeln. Zuletzt fasste noch Dr. Markus Kneihsl (Medizinische Universität Graz) das postinterventionelle Management nach mechanischer Thrombektomie zusammen. Neben engmaschigen klinischen Kontrollen sind hypertensive Episoden zu vermeiden. In den meisten Guidelines werden Zielblutdruckwerte von unter 180/105 mmHg angegeben. Ein zu niedriger Blutdruck kann besonders bei inkompletter oder fehlender Rekanalisation ein Problem darstellen. Es gibt auch Hinweise, dass eine vermehrte Blutdruckvariabilität zur Verbesserung nicht förderlich ist. Bei Fieber (> 38 °C) ist nicht nur eine konsequente Senkung, sondern auch eine Behebung der Ursache des Fiebers wichtig. Besonders wichtig ist es, Pneumonien durch eine konsequente Dysphagieabklärung vorzubeugen.

Fazit: Zusammenfassend war die diesjährige Jahrestagung ein großer Erfolg. Das Mischformat auf Live-Präsentation vor Ort mit Online-Präsenz wurde von bis zu 250 Personen genutzt. Eine detaillierte Zusammenfassung ausgewählter Vorträge liegt ebenfalls in dieser Ausgabe vor. ■



ECTRIMS 2021: verbesserte Lebensqualität für MS-Betroffene

Der 37. Kongress des „European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis“ (ECTRIMS) fand von 13. bis 15. Oktober 2021 statt.

Eigentlich war geplant gewesen, dass der ECTRIMS-Kongress 2021 in Wien stattfinden sollte. Doch aufgrund der anhaltenden COVID-19-Pandemie wurde beschlossen, den gesamten Kongress erneut virtuell abzuhalten.

200 Vortragende – Wissenschaftler*innen, Neurolog*innen, Kliniker*innen und Forscher*innen aus der ganzen Welt – berichteten über die neuesten Forschungsergebnisse, Ergebnisse klinischer Studien sowie technologische und diagnostische Fortschritte im Bereich der Multiplen Sklerose (MS). 1.700 Abstracts wurden präsentiert. Rund 9.000 Teilnehmer*innen aus 100 Ländern nahmen an dem virtuellen Kongress teil. 50 internationale Aussteller waren im digitalen Kongressgebäude präsent. Bekannte Formate wie „Scientific Sessions“, „Hot Topics“ oder „Meet the Experts“ waren

wieder Teil des modifizierten wissenschaftlichen Programms. Zudem wurde am Ende jeder Sitzung Zeit für Live-Diskussionen angeboten. ■

Bitte vormerken!

Der **ECTRIMS 2022** ist von **26. bis 28. Oktober 2022 in Amsterdam, Niederlande**, geplant.

Natalizumab in der Therapie der Multiplen Sklerose

Erfahrungen aus einer Real-Life-Kohorte über 15 Jahre

Hintergrund: Natalizumab (NTZ) ist seit 2006 als Therapie der hochaktiven, schubhaft-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Während die hohe Wirksamkeit des Medikaments in Zulassungsstudien und im klinischen Alltag belegt wurde, ist das seltene Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) als gefürchtete Nebenwirkung bekannt. Wenn NTZ abgesetzt wird, kommt es nicht selten zu einer mehr oder weniger fulminanten Reaktivierung der Erkrankung, sodass im Falle einer Therapieumstellung die Verhinderung dieses sogenannten „Rebound-Phänomens“ primäres Ziel der Behandlung ist.

Ziele und Methoden: Wir untersuchten in dieser retrospektiven Studie den Erkrankungsverlauf sämtlicher an der Medizinischen

Universität Innsbruck mit NTZ behandelten MS-Patient*innen vor, während und nach der Therapie. Einerseits wurde die Anwendung von NTZ hinsichtlich der Entscheidung zur Therapieeinleitung und Wirksamkeit untersucht. Hauptfokus der Studie war in einem zweiten Schritt die Analyse möglicher Prädiktoren, die nach Absetzen von NTZ ein Wiederauftreten der Erkrankungsaktivität vorhersagen könnten.

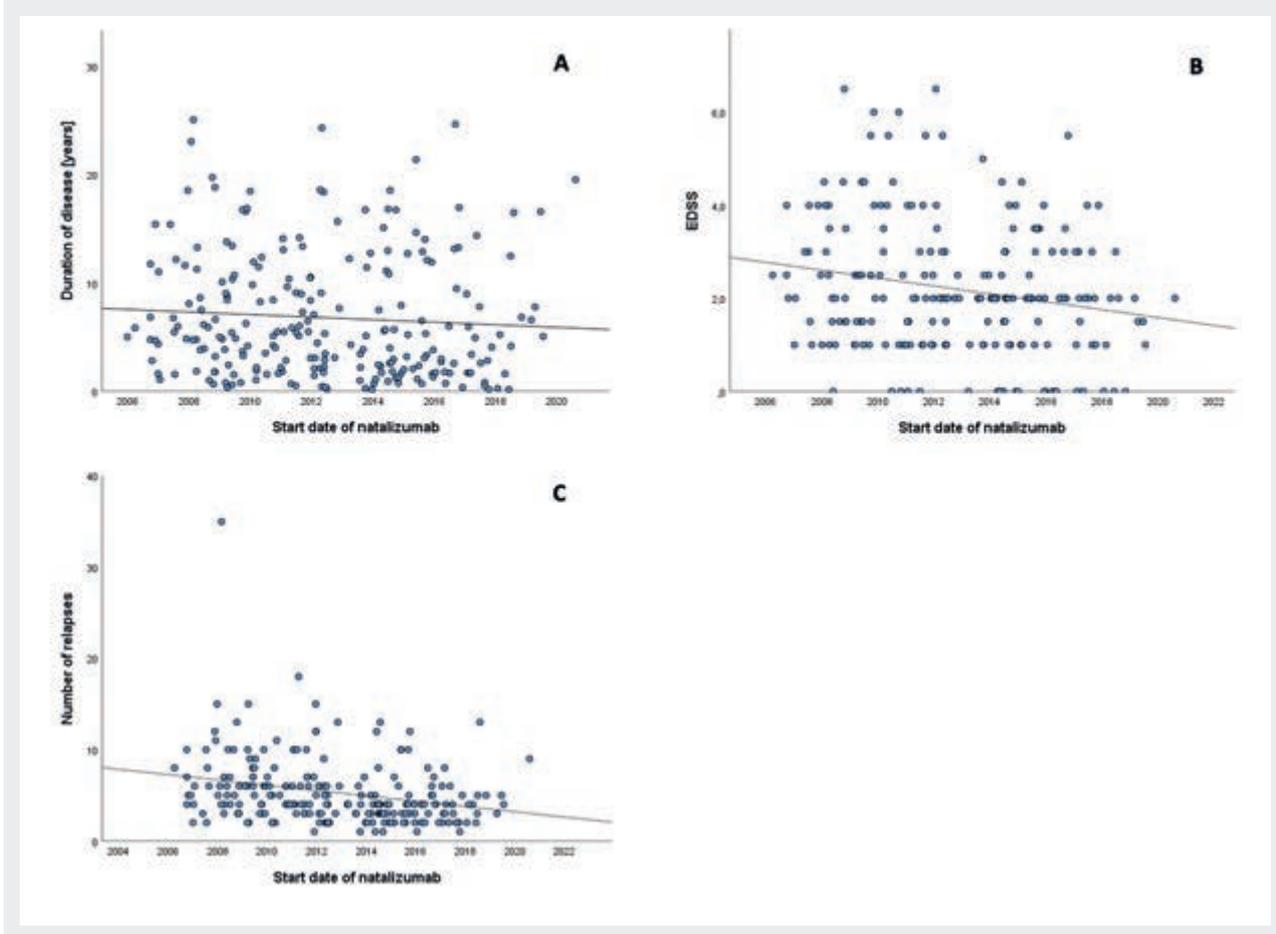
Resultate: Die Studienkohorte umfasste 235 MS-Patient*innen, davon 77 % Frauen, das mittlere Alter bei Therapiebeginn lag bei 32,8 Jahren (IQR 25,4–39,3). Die mittlere Erkrankungsdauer war bei Therapiebeginn 5,09



Dr. Michael Auer
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Jahre (IQR 2,09–10,57), 45,9 % der Patient*innen wiesen zu Beginn Anti-JC-Virus-Antikörper auf. Der mediane EDSS bei Therapiestart betrug 2,0 (range 0–6,5), die Patient*innen erlitten vor Therapieeinleitung mit NTZ im Mittel 4 (IQR 3–6) Schübe mit einer annualisierten Schubrate (ARR) von 1,01 (IQR 0,60–1,78). Betrachtet man EDSS, Anzahl von Schüben und Erkrankungsdauer

Abb.: Korrelation von Erkrankungsdauer (A), EDSS (B) und Schüben (C) vor Therapiebeginn mit dem Zeitpunkt des Therapiestarts von NTZ von 2006 bis 2020



bei Therapieeinleitung je nach Datum des Therapiebeginns, so erkennt man, dass NTZ zunehmend früher im Erkrankungsverlauf eingesetzt wird (Abb.).

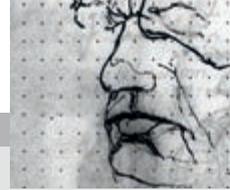
Für die weiteren Analysen wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die mindestens 2 Jahre konstant unter Therapie waren (n = 163).

Unter NTZ zeigte sich eine ARR-Abnahme um 93 % auf 0 (0–0,13), 64 % zeigten unter Therapie einen stabilen oder verbesserten

EDSS. Bei 7,5 % der Patient*innen ereignete sich eine JCV-Serokonversion. Insgesamt 40 Patient*innen erhielten NTZ im Verlauf in verlängerten Dosisintervallen (5–8 Wochen), wobei sich nur bei 4 (10 %) unter diesem Therapieregime ein Schub ereignete.

Insgesamt 105 Patient*innen setzten NTZ im weiteren Verlauf ab, am häufigsten (55,2 %) wegen positivem JCV-Antikörperstatus, gefolgt von Konversion zu sekundär progredienter MS (SPMS,

17,1 %). Am häufigsten wurde zu Fingolimod (41,8 %) gewechselt, gefolgt von Ocrelizumab (15,3 %) und keiner weiteren Therapie (12,2 %). Nach Absetzen bzw. Wechsel der Therapie erlitten im ersten Jahr 34 % (16 von 47), innerhalb der ersten 5 Jahre 50 % (9 von 18) eine bestätigte EDSS-Progression. Für 59 Patient*innen lagen ausreichende Daten für die Analyse potenzieller Risikofaktoren für ein Wiederauftreten der Erkrankungsaktivität nach Absetzen ►



der Therapie vor. Davon erlitten 32 (54,2 %) mindestens einen Schub und 35 (59,3 %) eine MRT-Aktivität. Als einziger protektiver Faktor für das Wiederaufflammen der Erkrankungsaktivität stellte sich Konversion zu SPMS unter Therapie heraus (OR 0,08, 95%-KI 0,01–0,79, $p = 0,03$), während die Schubrate vor der Therapie ein Risikofaktor für das frühe Auftreten von Schüben nach Absetzen von NTZ zu sein scheint (OR 1,46, 95%-KI 1,08–1,96, $p = 0,014$). Die übrigen untersuchten demografischen und klinischen Va-

riablen zeigten in diesem Zusammenhang keine signifikante Assoziation.

Zusammenfassung: In unserer NTZ-Kohorte konnte die zu erwartende hohe therapeutische Effektivität bestätigt werden. Dabei wird NTZ heutzutage zunehmend früher im Erkrankungsverlauf eingesetzt. 90 % der Patient*innen, die von Standardintervallen auf verlängerte Therapieintervalle wechselten, erlitten keinen Schub. Das Absetzen von NTZ scheint nur bei jenen Patient*innen si-

cher zu sein, die bereits unter Therapie zu SPMS konvertieren, während eine hohe Schubrate vor NTZ ein Risikofaktor für frühe Reaktivierung der Erkrankung ist.

Treatment of multiple sclerosis with natalizumab: experiences from a real-life cohort over 15 years.

Autor*innen: Auer M, Zinganel A, Hegen H, Bsteh G, Di Pauli F, Fava E, Wurth S, Berger T, Deisenhammer F

Erschienen: ECTRIMS 2021, P693

Langzeitwirksamkeit von Natalizumab

Langzeitergebnis und Prädiktoren der langfristigen Krankheitsaktivität bei mit Natalizumab (NTZ) behandelten Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS) – reale Daten aus dem Österreichischen MS-Therapie-Register (ÖMSTR)

Hintergrund und Ziel: Das Ziel unserer Analyse war, erstens die Langzeitwirksamkeit von NTZ (≥ 7 Jahre) zu evaluieren und zweitens Prädiktoren zur Baseline für das Langzeitoutcome, einschließlich Zeit bis zum ersten Schub, ARR und EDSS-Progression sowie -Regression, zu definieren.

Methoden: Wir schlossen in unsere Analyse Patient*innen aus dem ÖMSTR ein, die seit 2006 mit NTZ starteten und zumindest 7 Jahre durchgehend auf NTZ, ohne eine Therapiepause länger als 3 Monate, verblieben. Alle statistischen Modelle inkludierten Baselineinformationen wie Alter über 35 Jahre, Geschlecht, Krankheitsdauer über 5 Jahre, mehr als ein Schub, EDSS größer 1, zumindest 9 T2- und/oder eine KM-aufnehmende Läsion im MRT und vorbestehende MS-Therapie. Zur Analyse der Schubrate wurde ein GLM, zur Unterbrechungsrate eine Cox-Regressionsanalyse herangezogen.

Ergebnisse: Passend zu den Einschlusskriterien wurden 230 (Langzeitkohorte) von 1.665 (Gesamtkohorte) RRMS-Patient*innen unter NTZ für die weiteren Berechnungen inkludiert.

Für die Prädiktorenanalyse mussten weitere 40 Patient*innen aufgrund von fehlenden Baselineinformationen, zumeist MRT-Daten, exkludiert werden (Tab. 1). Die Langzeitkohorte bot eine ARR von 0,07 über eine durchschnittliche Observationszeit von 9,3 Jahren. Eine anhaltende Behinderungsprogression über 12 und 24 Wochen entwickelten 36 (19 %) und 31 (16,3 %) Patient*innen, eine EDSS-Regression jeweils 45 (23,7 %) und 42 (22,1 %). Die Prädiktorenanalyse betreffend Schubaktivität konnte folgende Baselinefaktoren für ein vermindertes Schubrisiko evaluieren: ≥ 1 KM-aufnehmende Läsion, $ARR \leq 1$ in den letzten 12 Monaten vor Therapiebeginn mit NTZ und $EDSS \leq 1$. Eine Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre erhöhte hingegen das Schubrisiko (Tab. 2).

Ein Alter über 35 Jahre war der einzige Baselineprädiktor, der eine EDSS-Progression anhaltend über 12 und 24 Wochen vorher sagte (HR: 2,482, $p = 0,027$; HR: 2,492, $p = 0,041$). Prädiktoren betreffend EDSS-Regression konnten hingegen keine evaluiert



OA Dr. Michael Guger
Klinik für Neurologie 2,
Kepler Universitätsklinikum Linz

werden. 74 Patient*innen (32,2 %) aus der Langzeitkohorte unterbrachen die Therapie mit NTZ zumeist aufgrund von JCV-Seropositivität ($n = 49$), Patient*innenwunsch ($n = 33$) und Krankheitsprogression ($n = 19$). Die häufigsten NW betrafen Infektionen ($n = 10$), neurologische NW ($n = 7$) und infusionsassoziierte NW ($n = 5$). In der Gesamtkohorte traten bis dato 14 PML-Fälle auf.

Zusammenfassung: Unsere Real-Life-Resultate zeigten einen stabilen Verlauf bezüglich Schubaktivität und Krankheitsprogression über mindestens 7 Jahre NTZ-Behandlung. Die wesentlichsten Prädiktoren für Krankheitsaktivität waren höhere Schubrate ►

Tab. 1: Patient*innencharakteristika zur Baseline

			NTZ ≥ 7 Jahre n = 190 11,4 %	NTZ ≥ 7 Jahre+ n = 230 13,8 %	NTZ < 7 Jahre n = 1.435 86,2 %	Gesamt n = 1.665 100 %
Geschlecht (weiblich)	n		142	163	1.020	1.183
	%		74,7 %	70,9 %	71,1 %	71,1 %
Alter*	MW		35,7	35,9	34,8	35
	SD		9	9	10,2	10
Krankheitsdauer zur Baseline (Jahre)*	MW		8,2	8,0	7,2	7,3
	SD		5,8	6	6,1	6,1
EDSS zur Baseline*	MW		3,1	3,2	2,8	2,9
	SD		1,5	1,5	1,7	1,7
Schubrate in den letzten 12 Monaten vor Therapiestart*	MW		2,3	2,3	2,1	2,1
	SD		1,2	1,2	1,1	1,1
≥ 9 T2-Läsionen	Ja	n	179	212	1.320	1.532
		%	94,2 %	95,1 %	93,7 %	93,9 %
	Nein	n	11	11	89	100
		%	5,8 %	4,9 %	6,3 %	6,1 %
≥ 1 Gd aufnehmende T1-Läsionen	Ja	n	129	133	932	1065
		%	67,9 %	68,6 %	69,2 %	69,2 %
	Nein	n	61	61	414	475
		%	32,1 %	31,4 %	30,8 %	30,8 %
Indikation**	A	n	147	180	1.021	1.201
		%	77,4 %	79,3 %	73,6 %	74,4 %
	B	n	41	47	367	414
		%	21,8 %	20,7 %	26,4 %	25,6 %
Follow-up (Jahre)	MW		9,2	9,3	3,0	3,9
	SD		1,5	1,5	2,2	3

+ fehlende Baselineparameter inkludiert

* Vergleich zwischen Kohorte NTZ ≥ 7 Jahre und Kohorte < 7 Jahre NTZ mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab einen p-Wert < 0,05

** Indikation A = zumindest 1 Schub in den letzten 12 Monaten trotz Behandlung mit entweder Interferon beta oder Glatirameracetat; Indikation B = zumindest 2 schwere Schübe in den letzten 12 Monaten bei therapienaiven Patient*innen

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tab. 2: Inzidenzratenverhältnis (IRR) von Baselineprädiktoren betreffend Schubaktivität in der Langzeitkohorte

	IRR	95%-Wald-Konfidenzintervall – untere Grenze	95%-Wald-Konfidenzintervall – obere Grenze	Statistische Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht (männlich)	0,799	0,518	1,233	0,311
Alter (≤ 35 Jahre)	0,782	0,526	1,165	0,227
Krankheitsdauer zur Baseline (Jahre) (≤ 5 Jahre)	1,851	1,249	2,743	0,002
EDSS zur Baseline ≤ 1	0,081	0,011	0,581	0,012
Schubrate ≤ 1 in den letzten 12 Monaten vor Therapiestart	0,353	0,200	0,623	< 0,001
≥ 9 T2-Läsionen	1,430	0,498	4,106	0,506
≥ 1 Gd aufnehmende T1 Läsionen	0,409	0,283	0,593	< 0,001
Keine medikamentöse Vorbehandlung	0,770	0,371	1,601	0,484



und Behinderung (EDSS) vor NTZ-Beginn, kürzere Krankheitsdauer und das Fehlen von KM aufnehmenden Läsionen im Ausgangs-MRT. Der einzige signifikante Risikofaktor für EDSS-Progression war ein höheres Alter zu NTZ-Beginn.

Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in Natalizumab treated patients with multiple sclerosis – real life data from the Austrian MS Treatment Registry

Autor*innen: Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T

Erschienen: ECTRIMS 2021, P752

Liquor cerebrospinalis bei Multipler Sklerose Neue Erkenntnisse aus der Routinediagnostik

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. In der Diagnostik kommt neben der Magnetresonanztomografie (MRT) insbesondere der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ein hoher Stellenwert zu, denn dieser spiegelt aufgrund der anatomischen Nähe häufig die pathologischen Prozesse im zentralen Nervensystem wider. Dementsprechend ist beispielsweise der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-(Ig)G-Synthese als Substitut für die zeitliche Dissemination der MS in den diagnostischen Kriterien zu finden.

Eine aktuelle systematische Aufarbeitung der Liquorveränderungen bei MS ist nicht vorliegend, frühere Berichte datieren meist in das 20. Jahrhundert zurück, basierten auf mittlerweile überholten Referenzlimits (RL) und inkludierten Patient*innen, die anhand früherer Kriterien die Diagnose MS erhielten.

Ziel: In dieser Studie erfolgte eine umfassende Beschreibung der Routine-Liquorparameter bei Patient*innen mit MS, insbesondere unter Berücksichtigung neuer Referenzwerte im Liquor und auch der 2017 revidierten McDonald-Kriterien für die Diagnose einer MS.

Methoden: Patient*innen an der Neuroimmunologischen/MS-Ambulanz der Medizinischen



Dr. Klaus Berek¹

Priv.-Doz. Dr. Harald Hegen, PhD²
Abteilung für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Universität Innsbruck mit der Diagnose einer MS oder eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) nach den 2017 revidierten McDonald-Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen, sofern auch die Liquoranalyse im Neurologischen Labor der Medizinischen Universität Innsbruck durchgeführt wurde. Die Parameter Zellzahl (ZZ), Zellbild und Gesamteiweiß (L-GE) im Liquor, Liquor/Serum-Albumin-Quotient (Q_{alb}), intrathekale Immunglobulin-(Ig-)A-, M- und G-Synthese sowie liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB) wurden erhoben. Für eine Subgruppe von Patient*innen wurden die Ergebnisse aus der Magnetresonanztomografie (MRT) analysiert und das Auftreten eines Zweitschubes registriert.

Resultate: Insgesamt wurden 541 Patient*innen (70 % Frauen) mit einem medianen Alter von 34 Jahren eingeschlossen. Achtzig Patient*innen hatten die Diagnose

eines CIS, während bei 461 Patient*innen eine gesicherte MS vorlag.

Insgesamt zeigten 54 % der Patient*innen eine Erhöhung der ZZ mit bis zu 40 Zellen/ μ l (95. Perzentile). In der zytologischen Untersuchung des Liquors zeigten sich Lymphozyten bei 99 %, Monozyten in 41 % und neutrophile Granulozyten bei 9 %. L-GE und Q_{alb} zeigten nach Anwendung der neuen, alterskorrigierten RL pathologisch erhöhte Werte bei 19 % und 7 %, was deutlich seltener als nach Anwendung der konventionellen RL (34 % und 26 %) war. Eine intrathekale Ig-Synthese fand sich unter Anwendung eines revidierten RL bei 65 % (IgG), 14 % (IgA) und 21 % (IgM) der Patient*innen, während die Anwendung der traditionellen Reiber-Formel bei 68 % (IgG), 23 % (IgA) und 33 % (IgM) positive Ergebnisse ergab. Liquorspezifische OKB waren bei 95 % der Patient*innen vorhanden.

In Hinblick auf unterschiedliche Krank- ►

GILENYA® –

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

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



FKI auf Seite 172

 1x täglich
GILENYA®
(fingolimod)

 **NOVARTIS**

Novartis leistet einen wertvollen Beitrag in der MS-Forschung.

www.fachkreise.novartis.at

1 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634 | 2 Khatri BO. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol.9 (2) 130-147 | 3 Singer BA. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(6):589-602 | 4 L. Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591 | 5 Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475 | 6 Aktuelle GILENYA® Fachinformation Zulassungsnummer EU/1/11/677/007-008
Novartis Pharma GmbH, Jakob-Lind-Str. 5, Top 3.05, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at
Datum der Erstellung: 02/2021, AT2102093174



Abb.: Assoziation von Liquorzellzahl und intrathekaler IgG-Fraktion mit MS-Krankheitsverlauf sowie von OKB mit MRT-Aktivität zum Zeitpunkt des „Erstschubes“

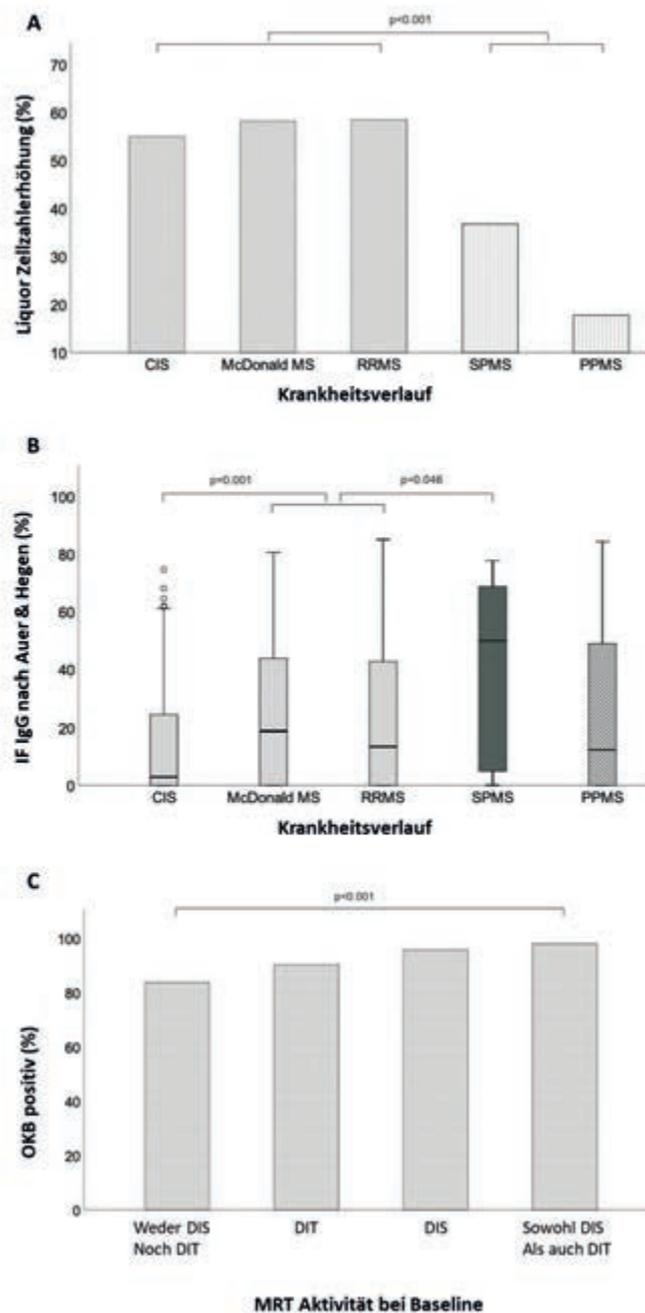
heitsverläufe zeigte sich, dass die ZZ bei schubförmiger MS höher als bei progredienten Verläufen (**Abb. A**) war. Die intrathekale IgG-Synthese zeigte die höchste Fraktion bei der sekundär progredienten MS (**Abb. B**). In der Follow-Up-Subgruppe zeigten eine höhere ZZ und der zytologische Nachweis von Monozyten ein höheres Risiko für das Auftreten eines Zweitschubes an. Die Häufigkeit von OKB-Positivität war mit der MRT-Aktivität assoziiert (**Abb. C**).

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie demonstrierte die Heterogenität von Liquorveränderungen zwischen den verschiedenen MS-Erkrankungsverläufen (schubförmig versus progredient). Darüber hinaus wurde dargelegt, dass Blut-Liquor-Schrankenstörungen (gemessen anhand des L-GE bzw. des Q_{alb}) sowie eine intrathekale IgA- und IgM-Synthese bei MS Patient*innen deutlich seltener als früher angenommen sind, was auf die Verbesserung der RL zurückzuführen ist, die im Gegensatz zu den früher gebräuchlichen deutlich weniger häufig falsch positive Resultate ergeben.

Cerebrospinal Fluid Findings in 541 Patients With Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis: A Monocentric Study.

Autor*innen: Berek K, Bsteh G, Auer M, Di Pauli F, Zinganell A, Berger T, Deisenhammer F, Hegen H

Erschienen:ECTRIMS 2021, P579; Front Immunol. 2021 Jun 17; 12: 675307.



(A) Bei schubförmigen Krankheitsverläufen zeigte sich eine höhere Zellzahl als bei progredienten Verläufen. (B) Die intrathekale IgG-Fraktion zeigte bei sekundär progredienten Erkrankungsverläufen die höchsten Werte. (C) Liquorspezifische oligoklonale Banden sind mit der MRT-Aktivität zum Zeitpunkt der Erstmanifestation assoziiert. CIS: klinisch isoliertes Syndrom; DIS: „dissemination in space“; DIT: „dissemination in time“; IF: intrathekale Fraktion; MS: Multiple Sklerose; OKB: oligoklonale Banden; PPMS: primär progrediente MS; RRMS: schubförmigremittierende MS; SPMS: sekundär progrediente MS.

ZUGELASSEN
BEI AKTIVER RRMS¹



Oraler und selektiver
S1P-Rezeptormodulator¹

**Gelbe
Box
(RE1)**

ZEPOSIA® – Focused on What Counts

ZEPOSIA®

- Wirksamkeit in 2 Head to Head Studien vs. Interferon β -1a (i.m.) bestätigt^{2,3}
- Gute Verträglichkeit und günstiges Nutzen-Risiko-Profil^{2,3}
- 1x täglich oral mit einfachem Therapiestart¹

Referenzen: **1** Fachinformation ZEPOSIA®, Stand November 2021. **2** Comi G *et al.* Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-1020. **3** Cohen JA *et al.* Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033.

 **ZEPOSIA®**
1x täglich | ozanimod

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

© 2020 Celgene GmbH. All rights reserved.



Serum-Neurofilament und Altern

Eine Studie über den Einfluss unterschiedlicher Marker auf die Neurofilament-Konzentration bei gesunden älteren Personen

Hintergrund: Neurofilament Light Chain (NfL) ist ein vielversprechender Marker zur Abbildung neuroaxonaler Schädigung. Dieser kann durch die Weiterentwicklung der Single-Molecule-Array-(SiMoA-)Technologie auch im peripheren Blut verlässlich quantifiziert werden. Die höhere NfL-Konzentration mit zunehmendem Alter und bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen

(z. B. Multiple Sklerose, Alzheimererkrankung) ist bereits gut dokumentiert. Neben dem Alter wird in einzelnen Studien von weiteren Faktoren (z. B. Body-Mass-Index, Nierenfunktion, Blutvolumen) berichtet, die einen Einfluss auf die NfL-Konzentration haben, jedoch wurden diese Faktoren noch nicht hinsichtlich ihrer relativen Wichtigkeit gemeinsam in einer Kohorte untersucht. Genaueres Wissen über deren selektiven Einfluss ist jedoch für die klinische Interpretation von großer Wichtigkeit.

Ziel: Im Rahmen dieser Studie wurde daher der Einfluss von demografischen, lifestylebezogenen und klinischen Variablen auf die Serum-NfL-(sNfL)-Konzentration untersucht.

Methode: Insgesamt wurden 327 neurologisch unauffällige Personen im Alter zwischen 38 und 84 Jahren (Mittelwert = 64,6, SD = 10,7, 192 weiblich) aus der Österreichischen Schlaganfall-Vorsorge-Familienstudie (ÖSVS-Fam) untersucht (**Tab.**). sNfL wurde mit Hilfe



Assoz. Prof. Priv.-Doz.

Dr. Michael Khalil

Klinische Abteilung für Allgemeine Neurologie,
Medizinische Universität Graz

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.

Dr. Marisa Koini

Klinische Abteilung für Neurogeriatrie,
Medizinische Universität Graz

der SiMoA-Technologie quantifiziert. Die für die statistische Testung einbezogenen Variablen mit möglichem Einfluss auf sNfL sind in der **Tabelle** aufgelistet. Eine Reihung nach Wichtigkeit der einbezogenen Variablen (**Tab.**) wurde mit einer Random-Forest-Regression durchgeführt. Anschließend wurden durch lineare Regression mit Bootstrapping signifikante Zusammenhänge einzelner Variablen mit sNfL ermittelt. Die Berechnungen wurden in der gesamten Stichprobe sowie in den Altersgruppen < 60 Jahre und > 60 Jahre durchgeführt.

Ergebnisse: Alter (beta = 0,513, $p < 0,001$) ist mit Abstand der wichtigste Faktor, der Einfluss auf die sNfL-Konzentration hat (**Abb. A**). In der Gruppe der ≥ 60 -Jährigen haben neben dem Alter (beta = 0,394, $p < 0,001$) auch noch die Nierenfunktion (beta = 0,376, $p < 0,001$), das Blutvolumen (beta = -0,198, $p = 0,008$) und das HDL Cholesterin (beta = 0,149, $p = 0,013$) signifikanten Einfluss auf

die sNfL-Konzentration (**Abb. B**). Im Gegensatz dazu wies in der Gruppe der < 60-Jährigen lediglich der Body-Mass-Index (BMI, beta = -0,298, $p < 0,001$) einen signifikanten Zusammenhang mit sNfL auf (**Abb. C**).

Zusammenfassung: Das Alter ist der wichtigste Einflussfaktor für die sNfL-Konzentration. Während der BMI bei Personen < 60 Jahre einen signifikanten Einfluss auf die sNfL-Konzentration nimmt, zeigt sich bei Personen ≥ 60 Jahre neben dem Alter eine zunehmende Relevanz der Nierenfunktion.

Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal ageing

Autor*innen: Koini M, Pirpamer L, Hofer E, Buchmann A, Pinter D, Ropele S, Enzinger E, Benkert P, Leppert D, Kuhle J, Schmidt R, Khalil M

Erschienen: ECTRIMS 2021, P565

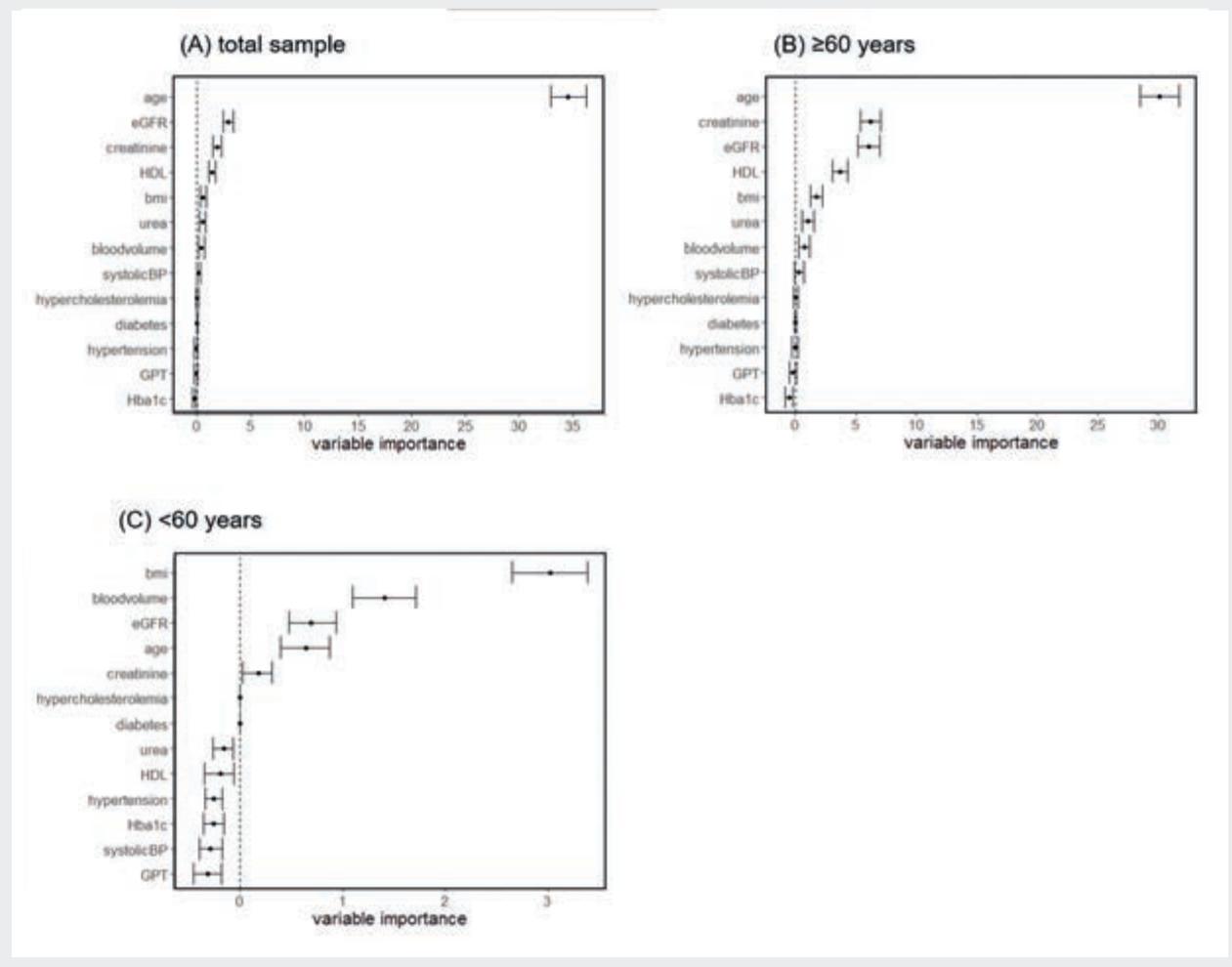
Tab.: Demografische, lifestylebezogene und klinische Variablen der Studienkohorte

	Gesamtkohorte (n = 327)	< 60 Jahre (n = 99)	≥ 60 Jahre (n = 228)
	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Demografische Faktoren			
Alter in Jahren	64,6 (10,7)	50,1 (4,5)	70,9 (4,9)
Geschlecht, weiblich (%)	192 [58,7]	54 [54,5]	138 [60,5]
Lifestylebezogene Faktoren			
Taille-Hüfte-Verhältnis	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)
BMI	26,6 (4,7)	25,8 (4,8)	26,9 (4,7)
Alkohol, ja (%)	196 (59,9)	64 (64,6)	132 (57,9)
Nierenfunktion			
eGFR	74,2 (14,9)	84,6 (11,8)	69,7 (13,8)
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	1 (0,2)
Urea (mg/dl)	33,9 (11,1)	29,6 (7,9)	35,8 (11,7)
Harnsäure (mg/dl)	5,5 (1,4)	5,3 (1,3)	5,6 (1,4)
Leberfunktion			
GPT (U/l)	24,3 (11,8)	26,6 (13,5)	23,3 (10,9)
GOT (U/l)	26,1 (7,8)	25,7 (8,8)	26,3 (7,3)
GGT (U/l)	31,4 (27,6)	33,5 (38,6)	30,5 (21,2)
AP (U/l)	66,3 (17,4)	63,4 (17,9)	67,5 (17,1)
Zerebrovaskuläre Risikofaktoren			
Hypertonie, ja (%)	228 (69,7)	47 (47,5)	181 (79,4)
Hypercholesterolemie, ja (%)	54 (16,5)	2 (2)	52 (22,8)
Diabetes, ja (%)	24 (7,3)	1 (1)	23 (10,1)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137,9 (21,5)	127,1 (18,8)	142,6 (21)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	86,7 (9,3)	87 (9,9)	86,6 (9)
Cholesterin (mg/dl)	209,2 (39,5)	208,9 (35)	209,4 (41,3)
HDL (mg/dl)	68,4 (20,1)	67,6 (21,5)	68,7 (19,5)
LDL (mg/dl)	119,6 (31,9)	118,3 (29,4)	120,2 (33)
Triglyzeride (mg/dl)	116,9 (72,4)	123,6 (94,8)	114 (60,2)
HbA _{1c} (mg/dl)	5,6 (0,5)	5,4 (0,3)	5,7 (0,6)
Blutvolumen	4,5 (0,8)	4,7 (0,9)	4,4 (0,7)

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index, eGFR = Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, AP = alkalische Phosphatase



Abb.: Random-Forest-Regression der Einflussfaktoren auf die sNfL-Konzentration in der gesamten Kohorte (A) und in den stratifizierten Gruppen der < 60-jährigen (B) und der ≥ 60-jährigen Personen (C)



Die CSFViennOCTiMS-Studie

Zusammenhang zwischen Liquorparametern, Neurofilamenten und Netzhautschichtdicken bei Multipler Sklerose – Studie über die Assoziation zwischen Liquorparametern und der Netzhautdicke bei Patient*innen mit Multipler Sklerose

Hintergrund: Die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) umfasst sowohl inflammatorische als auch neurodegenerative Charakteristika. Es gibt jedoch nur wenige Daten über den Zusammenhang zwischen Liquorparametern und retinaler Schichtdickenreduktion in der optischen Kohärenztomogra-

fie (OCT), einem zuverlässigen Biomarker neuroaxonaler Schädigung bei MS. Zielsetzung dieser Studie war, zu untersuchen, ob Liquorparameter mit der Ausdünnung retinaler Schichtdicken bei MS-Patient*innen zusammenhängen.



Dr. Nik Krajnc
Abteilung für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

Methoden: Für diese longitudinale Beobachtungsstudie wurden Patient*innen mit MS aus der Vienna-MS-Datenbank (VMSD) extrahiert, die (1) eine diagnostische Lumbalpunktion (LP) zwischen dem 1. 1. 2015 und dem 31. 12. 2019 und (2) eine OCT bei der LP und/oder (3) ein Follow-up-OCT hatten. Es wurden lineare schrittweise Regressionsmodelle mit OCT-Parametern (pRNFL [peripapillary retinal nerve fiber layer] bei der LP und bei der letzten Nachuntersuchung, zudem jährlicher Verlust der pRNFL [annualized loss of pRNFL, aLpRNFL]) als abhängige Variablen und Liquorparametern (Anzahl weißer Blutkörperchen [WBC], Gesamtprotein [CSF_TP], Liquor/Serum-Albumin-Quotient [Q_{alb}], intrathekale Synthese der Immunglobuline [Ig] A, M und G einschließlich oligoklonaler IgG-Banden [OCB], Neurofilament-Leichtketten [NfL] sowohl im Liquor als auch im Serum [CSF_{NfL}/sNfL]) als unabhängige Variablen festgelegt, die für Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer adjustiert wurden.

Ergebnisse: Wir analysierten 61 MS-Patient*innen (medianes Alter 30,0 Jahre [IQR 9,5], 57,4 % weiblich, mediane Krankheitsdauer 1,0 Monate [IQR 2,0] vor der LP, mediane Follow-up-Dauer 1,9 Jahre [IQR 2,5]). Die pRNFL-Dicke bei LP war mit WBC assoziiert ($\beta = -0,43$; 95%-KI $-0,54, -0,14$; $p = 0,002$) (**Abb. 1**). Wir fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen klassischen Liquorparametern, während ein Trend in Richtung einer Assoziation von höheren CSF_{NfL}/sNfL-Spiegeln mit reduzierter pRNFL und erhöhter aLpRNFL zu sehen war (**Abb. 2**).

Zusammenfassung: Erhöhte WBC als Indikator für eine akute Inflammation und Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke sind mit dem Ausmaß der zum Zeitpunkt der LP bereits verlorenen Netzhautdicke assoziiert. Weder Routineparameter im Liquor noch eine

Abb. 1: Die pRNFL-Dicke bei LP war mit WBC assoziiert.

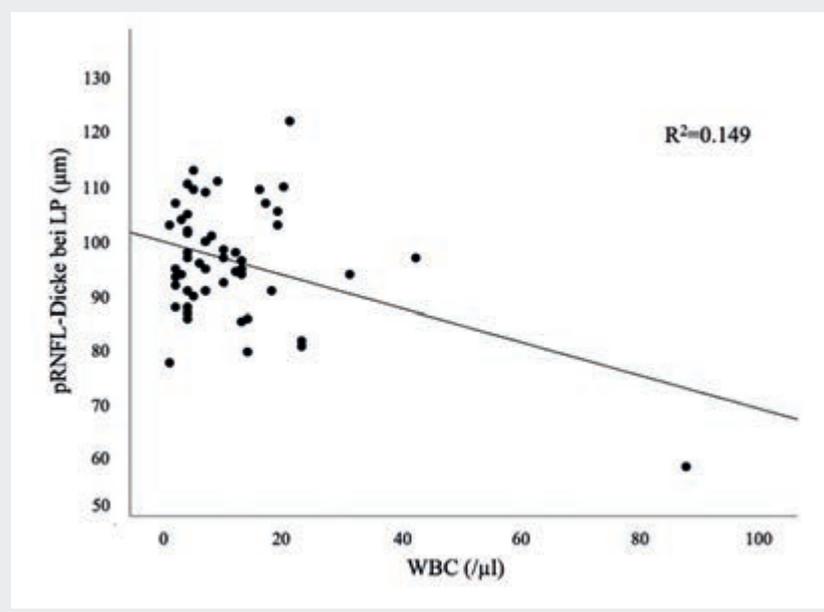
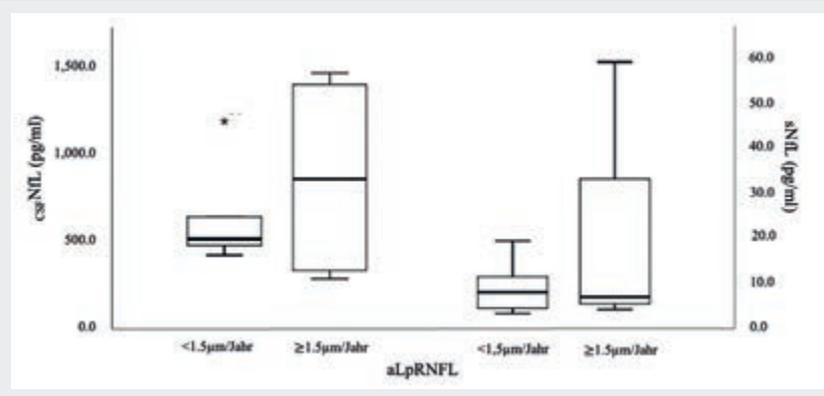


Abb. 2: Eine einmalige NfL-Messung erlaubt keine Vorhersage der zukünftigen Netzhautausdünnung, obwohl ein Trend in Richtung einer Assoziation von höheren CSF_{NfL}/sNfL-Spiegeln mit erhöhter aLpRNFL zu sehen war.



einmalige NfL-Messung erlauben jedoch eine zuverlässige Vorhersage der zukünftigen Netzhautausdünnung.

Prognostic impact of cerebrospinal fluid parameters on retinal layer

thickness in multiple sclerosis – the CSFViennaOCTIMS study

Autor*innen: Krajnc N, Altmann P, Riedl K, Rommer P, Berger T, Leutmezer F, Bsteh G

Erschienen: ECTRIMS 2021; P593



Periphere Hämolyseparameter bei Multipler Sklerose

Die Bildung von Eisenringen ist nicht signifikant assoziiert mit peripheren Hämolyseparametern bei Multipler Sklerose – Studie über die Assoziation zwischen peripheren Hämolyseparametern und der Bildung von Eisenringen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose

Hintergrund: Eisenbeladene Mikrogliazellen und Makrophagen können mittels MRT in der suszeptibilitätsgewichteten Sequenz (SWI) als hypointenses Signal am Rand von chronischen Multiple-Sklerose-(MS-)Läsionen als Eisenring dargestellt werden. Etwa 40 % der chronisch aktiven Läsionen¹ haben einen Eisenring. Eisenringläsionen sind mit einem schweren Krankheitsverlauf bei MS² assoziiert. Hämolyseparameter, die letztlich die Zerstörung von Erythrozyten widerspiegeln und mit einer vermehrten Eisenfreisetzung ins Serum einhergehen könnten, könnten

eine wichtige Rolle bei der Bildung der ERL bei Patient*innen mit MS spielen.

Ziel: In dieser retrospektiven Querschnittsstudie wollten wir den möglichen Zusammenhang zwischen der Bildung von ERL und peripheren Hämolyseparametern bei Patient*innen mit MS untersuchen.

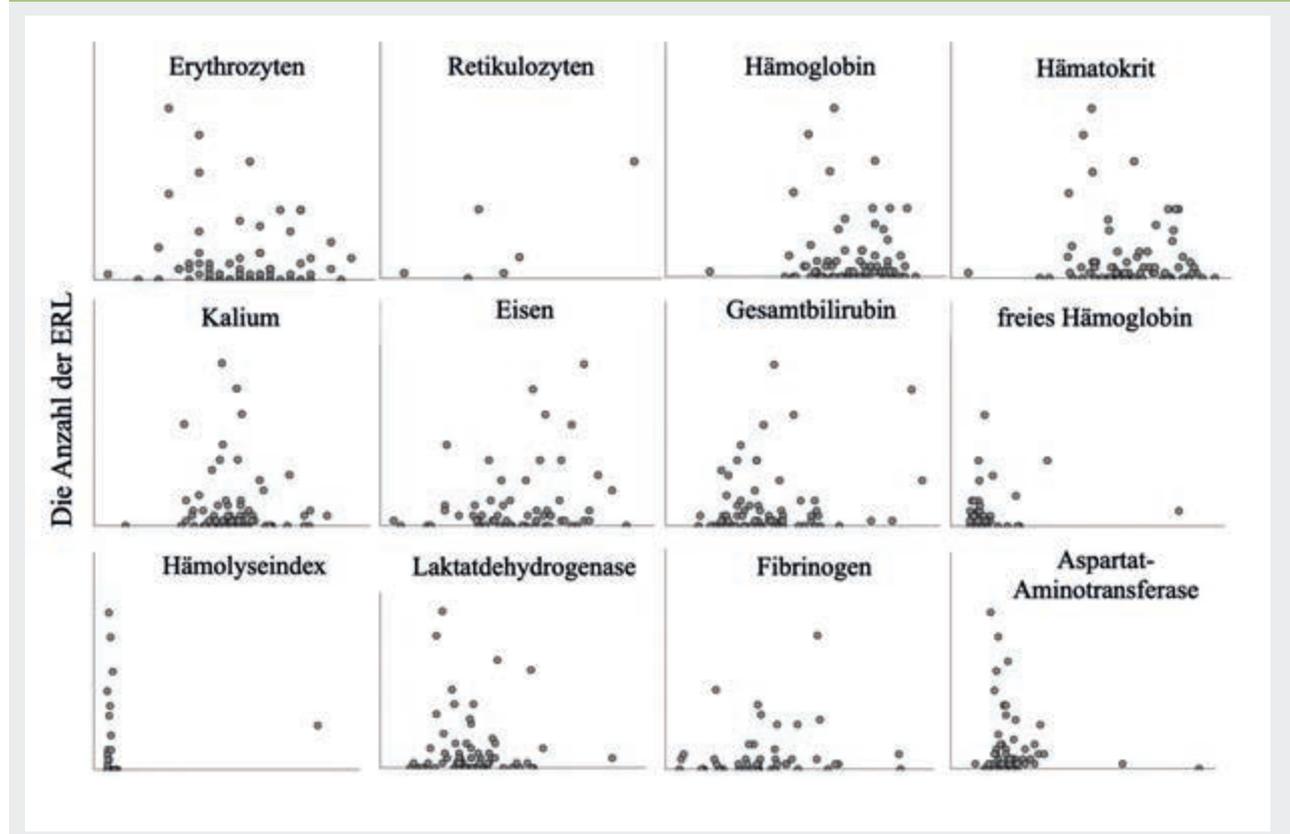
Methoden: In der Studie wurden Patient*innen mit MS eingeschlossen, die zwischen dem 1. 1. 2015 und dem 31. 12. 2020 eine 3T-MRT-Untersuchung des Gehirns und in-

Dr. Nik Krajnc

Abteilung für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

nerhalb von 2 Wochen vor/nach der MRT eine Blutabnahme erhielten. Als Hämolyseparameter wurden Erythrozyten, Retikulozyten, Hämoglobin, freies Hämoglobin, Hämolyseindex, Hämatokrit, Kalium, Eisen, Gesamtbilirubin, Laktatdehydrogenase, Fibrinogen und Aspartat-Aminotransferase bestimmt. Die Hämolyseparameter und die

Abb.: Eine Assoziation zwischen Hämolyseparametern und der Anzahl der ERL konnte nicht identifiziert werden.



Anzahl der ERL wurden anhand von Spearman-Korrelationen analysiert. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden die Medianwerte der Hämolyseparameter nach Vorhandensein von ERL gruppiert verglichen. Es wurden lineare Regressionsmodelle mit der Anzahl der ERL als abhängige Variable und den Hämolyseparametern als unabhängige Variablen berechnet, korrigiert für Geschlecht und Alter.

Ergebnisse: Wir analysierten 75 MS-Patient*innen (Durchschnittsalter 37,0 Jahre [SD 9,0], 53,3 % weiblich, mediane Krankheitsdauer 6,0 Jahre [IQR 10,0], medianer EDSS

2,0 [IQR 2,5]). Die mediane Anzahl der ERL betrug 1,0 (IQR 4); 28 (37,3 %) Patient*innen hatten keine ERL. ERL-Patient*innen wiesen einen signifikant höheren EDSS auf als Patient*innen ohne ERL (medianer EDSS 2,5 [IQR 3,0] gegenüber 1,5 [IQR 3,0], $p = 0,032$). Die Anzahl der ERL korrelierte signifikant mit der Krankheitsdauer ($r_s = 0,239$, $p = 0,039$) und dem EDSS ($r_s = 0,371$, $p = 0,002$), aber nicht mit dem Alter der Patient*innen. Es gab weder einen signifikanten Unterschied bei den Hämolyseparametern zwischen Patient*innen mit und ohne ERL noch eine Assoziation zwischen Hämolyseparametern und der Anzahl der ERL (Abb.).

Zusammenfassung: Die Daten aus unserer Kohorte lassen keinen Zusammenhang zwischen Hämolyseparametern und dem ERL-Status erkennen.

Peripheral haemolysis in relation to iron rim formation in multiple sclerosis

Autor*innen: Krajnc N, Bsteh G, Kasprian G, Berger T, Leutmezer T, Rommer P, Zrzavy T, Hametner S, Dal-Bianco A

Erschienen: ECTRIMS 2021, P589

¹ Kwong et al., PLOS One, 2021
² Absinta et al, JAMA Neurology, 2019

Netzhautausdünnung bei Multipler Sklerose

*Der Vitamin-D-Spiegel steht nicht in Zusammenhang mit Netzhautausdünnung bei Multipler Sklerose – Studie über die Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Netzhautdicke bei Patient*innen mit Multipler Sklerose*

Hintergrund: Vitamin-D-Mangel ist ein Umweltfaktor, der mit einem erhöhten Risiko für Multiple Sklerose (MS) in Verbindung gebracht wird. Während es einige Hinweise darauf gibt, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit einer erhöhten Krankheitsaktivität einhergeht, ist weniger dessen Beitrag zu neuroaxonalen Schäden bekannt. Derzeit fehlen Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Ausdünnung der Netzhautschichten in der optischen Kohärenztomografie (OCT), einem zuverlässigen Marker für neuroaxonale Schäden, und dem Vitamin-D-Spiegel.

Zielsetzung dieser Studie war daher, zu untersuchen, ob der Vitamin-D-Spiegel mit der Entwicklung der Ausdünnung der Netzhautschichten bei MS zusammenhängt.

Methoden: Zu diesem Zweck wurden aus der Vienna-MS-Database (VMSD) MS-Patient*innen eingeschlossen, bei denen zwischen dem 1. 1. 2015 und dem 31. 12. 2019 eine Blutprobe zur Bestimmung des Vitamin-

D-Spiegels entnommen wurde und (1) eine OCT \pm 8 Wochen um die Blutprobe für die Querschnittsanalyse und/oder (2) eine Follow-up-OCT für die Längsschnittanalyse durchgeführt wurde. Es wurden lineare schritt-

Dr. Nik Krajnc
 Abteilung für Neurologie,
 Medizinische Universität Wien

Abb. 1: Die pRNFL-Dicke korrelierte signifikant mit EDSS, jedoch nicht mit dem Vitamin-D-Spiegel.

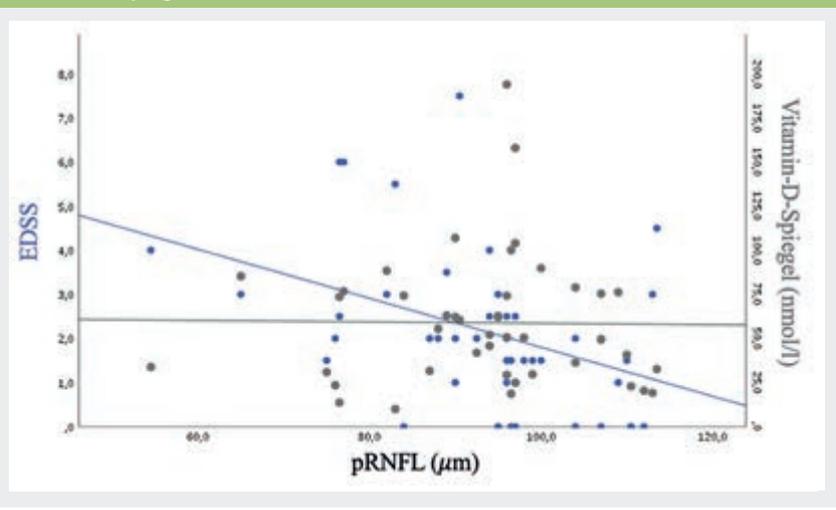
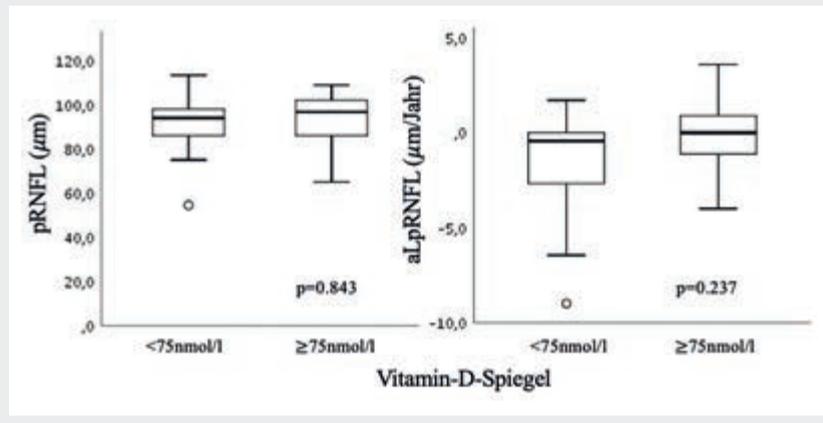


Abb. 2: Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und pRNFL oder aLpRNFL.



weise Regressionsmodelle mit OCT-Parametern (pRNFL [peripapillary retinal nerve fiber layer] bei der Blutentnahme und bei der Nachuntersuchung, zudem jährlicher Verlust der pRNFL [annualized loss of pRNFL, aLpRNFL]) als abhängige Variable und der absolute Vitamin-D-Spiegel bzw. Vitamin-D-Mangel

(< 75 nmol/l) als unabhängige Variable berechnet, die für Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer angepasst wurden.

Ergebnisse: Wir analysierten 45 MS-Patient*innen (Durchschnittsalter 39,2 Jahre [SD 10,3], 73,3 % weiblich, mediane Krank-

heitsdauer 4,0 Jahre [IQR 10,0], medianer EDSS 2,0 [IQR 2,0], mediane Follow-up-Dauer 15,0 Monate [IQR 22,5]). Die pRNFL-Dicke korrelierte signifikant mit EDSS ($\beta = -0,40$; 95%-KI $-5,02, -0,83$; $p = 0,007$) (Abb. 1). Wir fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen absoluten Vitamin-D-Spiegeln/Vitamin-D-Mangel und pRNFL oder aLpRNFL (Abb. 2).

Zusammenfassung: Vorläufige Daten aus unserer Kohorte deuten darauf hin, dass Vitamin-D-Spiegel und Vitamin-D-Mangel weder mit der Netzhautdicke korrelieren noch eine Vorhersage zukünftiger Netzhautausdünnung erlauben.

Vitamin D levels are not associated with retinal thinning in multiple sclerosis

Autor*innen: Krajnc N, Altmann P, Riedl K, Mitsch C, Pemp B, Rommer P, Berger T, Leutmezer F, Bsteh G

Erschienen: ECTRIMS 2021, P591

Multiple Sklerose: Vorhersage zukünftiger Krankheitsaktivität

Freie Leichtketten im Liquor ermöglichen frühe Risikoeinschätzung bei Multipler Sklerose

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit dem Risiko einer körperlichen und kognitiven Beeinträchtigung einhergeht. Mittlerweile stehen verschiedene krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) zur Verfügung, die sich hinsichtlich Wirkmechanismus, Applikationsform, Effektivität und Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Aufgrund des interindividuell hochgradig variablen Verlaufs der MS bleibt die Entscheidung, ob und welche DMT begonnen werden soll, eine der großen Herausforderungen in der Betreuung von MS-Patient*innen. Wenngleich die Läsionslast in der Magnetresonanztomografie (MRT) und



Priv.-Doz. Dr. Harald Hegen, PhD¹

Dr. Klaus Berek²

Abteilung für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

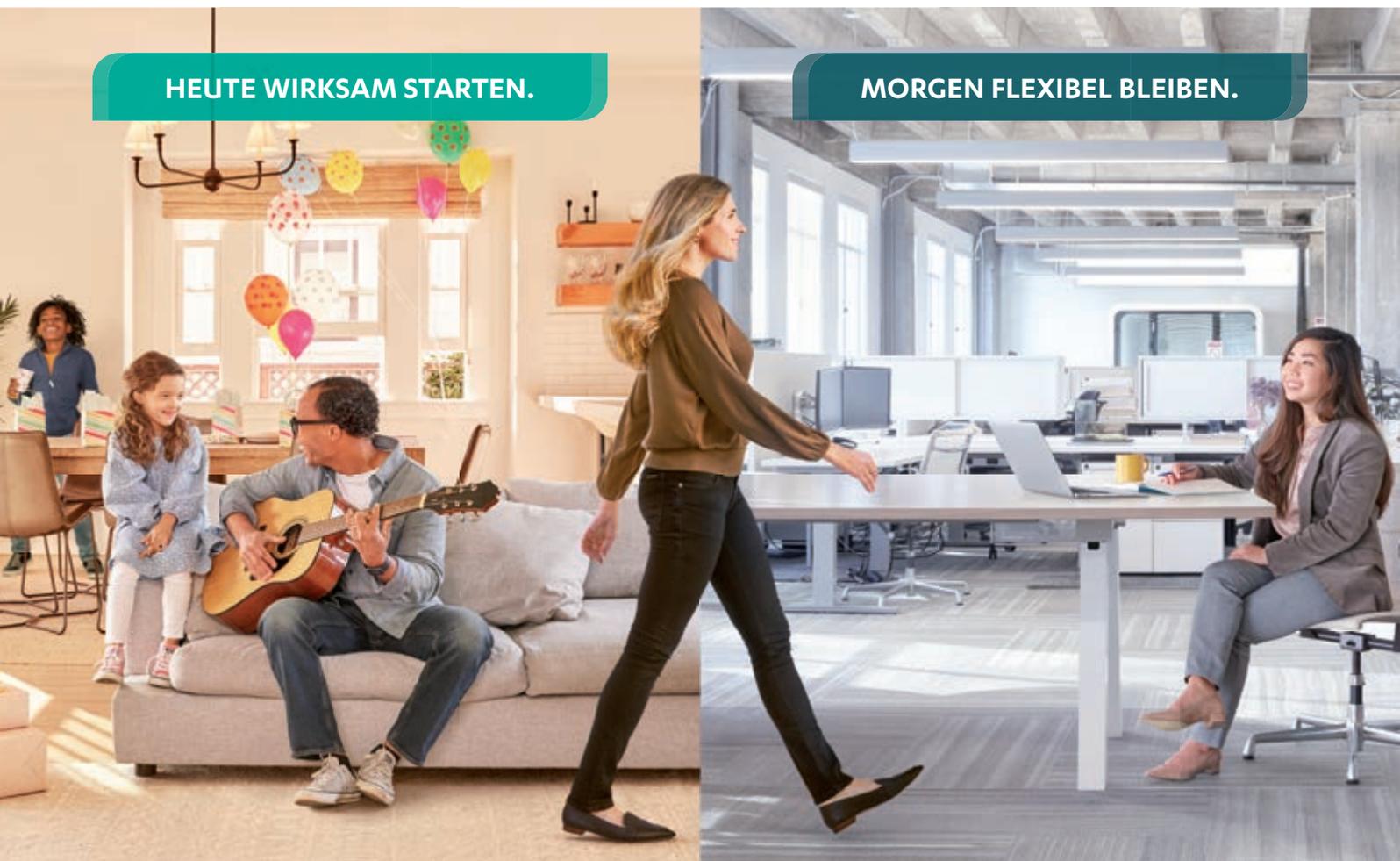
die oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor cerebrospinalis eine prognostische Wertigkeit bei Erstmanifestation einer MS haben, ist ihr tatsächlicher Nutzen in der täglichen Routine begrenzt. Demnach ist der Bedarf an Biomarkern, die zur Vorhersage zukünftiger

Krankheitsaktivität und letztendlich als Entscheidungshilfe hinsichtlich Immuntherapie eingesetzt werden können, noch ungestellt. In den letzten Jahren kristallisierten sich die Kappa-Freien-Leichtketten (κ -FLC) im Liquor als vielversprechende Biomarker heraus. ►



HEUTE WIRKSAM STARTEN.

MORGEN FLEXIBEL BLEIBEN.



Bieten Sie Ihren Patienten mit PONVORY[®] eine einfache und flexible Therapie mit überlegener Wirksamkeit an.^{1,2}

- ✓ **Erstlinientherapie mit überlegener Wirksamkeit im Head-to-head Vergleich vs Teriflunomid^{1,**}**
- 📄 **Einmal tägliche orale Einnahme unabhängig von Mahlzeiten²**
- 🚫 **Geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen^{2,***}**
- 🕒 **Schnelles Wash-out und Reversibilität der Lymphozytenzahl (ca. 1 Woche)^{1,2,#}**

PONVORY[®] ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.⁷

PONVORY[®] eignet sich für DMT-naïve Patienten als Erstlinientherapie und für Patienten, die bereits eine andere DMT erhalten haben.⁸

* 57 % der Patienten, die in die zulassungsrelevante OPTIMUM-Studie (n = 1133) eingeschlossen wurden, hatten zuvor keine DMT gegen Multiple Sklerose erhalten.¹ ** PONVORY[®] reduzierte die jährliche Schubrate um 30,5 % vs. Teriflunomid (RR = 0,695 [99 % KI 0,536–0,902]; p < 0,001).¹ *** Klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP-, UGT-Enzymen oder P-GP-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-Transportern unwahrscheinlich. Für vollständige Informationen s. Abschnitt Wechselwirkungen der aktuellen Fachinformation.² # Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (ca. 33 Stunden) wird PONVORY[®] nach Absetzen schnell aus dem Körper eliminiert (Wash-Out nach ca. 1 Woche).^{1,2}

S1P = Sphingosin-1-Phosphat; CYP = Cytochrom P450; UGT = Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase; P-GP = Glykoprotein; BCRP = Brustkrebs-Resistenzprotein; OATP = Organic Anion Transporting Polypeptide.

Referenzen: 1. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomid in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Vorab online 29. März 2021. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405. 2. PONVORY[®] (Ponesimod) Fachinformation (Stand 05/21).

Fachkurzinformation siehe S. 173

AT_CP-279426_26November2021



Diese vereinen sowohl eine hohe diagnostische Wertigkeit als auch signifikante methodische Vorteile gegenüber dem Nachweis von OKB. Belastbare Daten zur prognostischen Performance von κ -FLC lagen bis dato jedoch nicht vor.

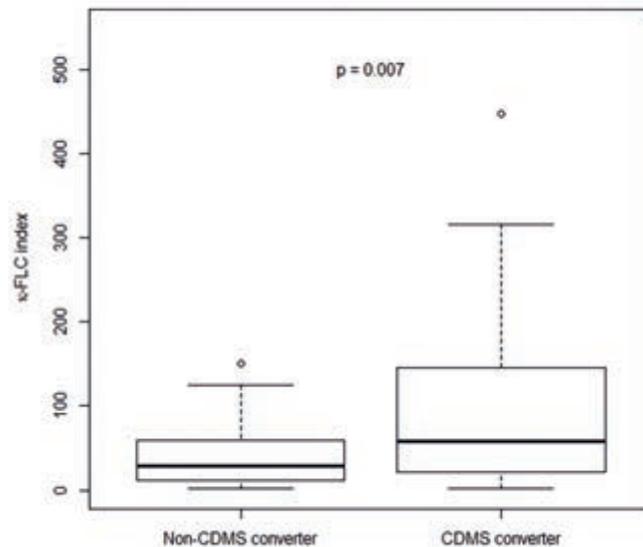
Ziel: In dieser Studie wurde untersucht, ob der κ -FLC-Index die Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit früher MS unabhängig von demografischen und klinischen Charakteristika sowie unabhängig von der MRT-Aktivität vorhersagt.

Methoden: Patient*innen der neuroimmunologischen/MS-Ambulanz der Medizinischen Universität Innsbruck, die ein erstes demyelinisierendes Ereignis des zentralen Nervensystems („Erstschub“) erlitten hatten, wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren nachbeobachtet. Zu Baseline wurden demografische (Alter und Geschlecht), klinische (Erstsymptome, Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie), radiologische (T2-hyperintense, T2L und kontrastmittelaufnehmende Läsionen, CEL) sowie laborchemische Parameter (OKB im Liquor) erhoben. Während des Follow-up wurde das Auftreten von weiteren Schüben und der Beginn einer DMT registriert. κ -FLC-Konzentration in Liquor und Serum wurden mittels Nephelometrie bestimmt und der κ -FLC-Index wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$\kappa\text{-FLC-Index} = \frac{(\kappa\text{-FLC}_{\text{Liquor}} / \kappa\text{-FLC}_{\text{Serum}})}{(\text{Albumin}_{\text{Liquor}} / \text{Albumin}_{\text{Serum}})}$$

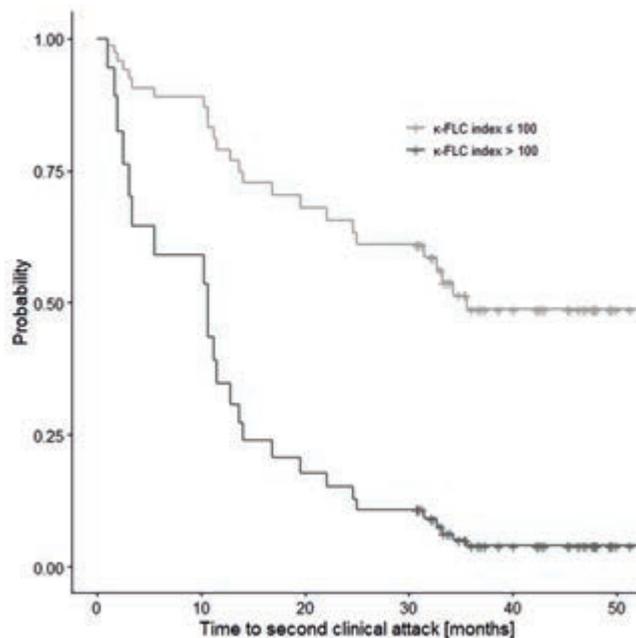
Ergebnisse: Insgesamt wurden 88 Patient*innen (68 % Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 33 Jahren eingeschlossen. Die Symptomatik des Erstschubes umfasste überwiegend Myelitiden (45 %), Opticusneuritiden (30 %) und Hirnstamm-/Kleinhirnsyndrome (24 %). Gemäß den 2017 revidierten McDonald-Kriterien wurden 23 % der Patient*innen als klinisch isoliertes Syndrom (CIS) klassifiziert, während 77 % die Diagnose einer MS erfüllten. Neunzig Prozent der Patient*innen hatten positive OKB.

Abb. 1: κ -FLC-Index höher bei Patient*innen mit weiteren Krankheitsschüben



CDMS = klinisch definitive Multiple Sklerose

Abb. 2: Risiko für einen „Zweitschub“ abhängig vom κ -FLC-Index



Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines zweiten Schubes innerhalb des Beobachtungszeitraumes von vier Jahren, d. h. für die Konversion zur klinisch definitiven MS (CDMS), war bei Patient*innen mit κ -FLC-Index > 100 höher als bei Patient*innen mit κ -FLC-Index \leq 100 ($p = 0,009$).

Während des Follow-up über 4 Jahre erlitten 43 % der Patient*innen einen zweiten Schub. Der κ -FLC-Index war nicht nur signifikant höher bei Patient*innen mit Schub verglichen mit jenen Patient*innen, die einen stabilen Krankheitsverlauf zeigten (**Abb. 1**), sondern es zeigte sich in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse, dass der κ -FLC-Index unabhängig von Alter, Geschlecht, klinischer Präsentation, T2L, CEL, Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie und Verabreichung einer DMT während des Beobachtungszeitraums einen prädiktiven Wert für die Zeit bis zum Auftreten des Zweitschubes hatte. Ein κ -FLC-Index über 100 war mit einer zweifach höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schubes innerhalb von 12 Monaten bzw. mit einer vierfach höheren Wahrscheinlichkeit innerhalb von 24 Monaten assoziiert. Die mittlere Zeit bis zum zweiten Schub

betrug bei Patient*innen mit hohem κ -FLC-Index (> 100) durchschnittlich 11 Monate, während Patient*innen mit niedrigem κ -FLC-Index (≤ 100) den nächsten Schub im Schnitt erst nach 36 Monate hatten (**Abb. 2**). Zusätzlich wurde im Regressionsmodell („log-likelihood reduction“) gezeigt, dass der prädiktive Wert des κ -FLC-Index jenem der OKB signifikant überlegen war.

Zusammenfassung: In dieser Studie wurde gezeigt, dass ein hoher κ -FLC-Index einen unabhängigen Risikofaktor für das frühe Auftreten eines Zweitschubes darstellt (Klasse-II-Evidenz). Insgesamt könnte die Implementation des κ -FLC-Index in der täglichen Routine einen weiteren, wichtigen Schritt näher gerückt sein. Nachdem zahlreiche Studien zuvor bereits den hohen diagnostischen Stellenwert (vergleichbar mit jenem

der OKB) und die methodischen Vorteile (einfacher, schneller, kostengünstiger und quantitativer Parameter) zweifelsfrei dargelegt haben, liegt nun mit dieser Studie weitere Evidenz zur Prädiktion von früher MS-Krankheitsaktivität vor.

Kappa free light chains in cerebrospinal fluid predict early multiple sclerosis disease activity

Autor*innen: Berek K, Bsteh G, Auer M, Di Pauli F, Grams A, Milosavljevic D, Poskaite P, Schnabl C, Wurth S, Zinganell A, Berger T, Walde J, Deisenhammer F, Hegen H, Kappa-Free Light Chains in CSF Predict Early Multiple Sclerosis Disease Activity

Erschienen:ECTRIMS 2021, P567, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021 May 28; 8(4): e1005.

Blutbildparameteranalyse bei pädiatrischen MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen

Hintergrund: MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen (MOGAD) sind eine Gruppe erworbener demyelinisierender Syndrome des zentralen Nervensystems. Dabei binden Autoantikörper an das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak) auf der äußersten Zelloberfläche von Oligodendrozyten, wodurch es zum Zelluntergang und Zerstörung der Myelinscheide kommt. Klinisch präsentieren sich MOGAD hauptsächlich als akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Optikusneuritis (ON), (longitudinale extensive) transverse Myelitis ([LE]TM) oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Es kommen sowohl monophasische als auch multiphasische Verläufe vor. Die Diagnostik der MOGAD und die Abgrenzung zur Multiplen Sklerose (MS) sowie



Alina Peterzell

Mag. Dr. Christian Lechner
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

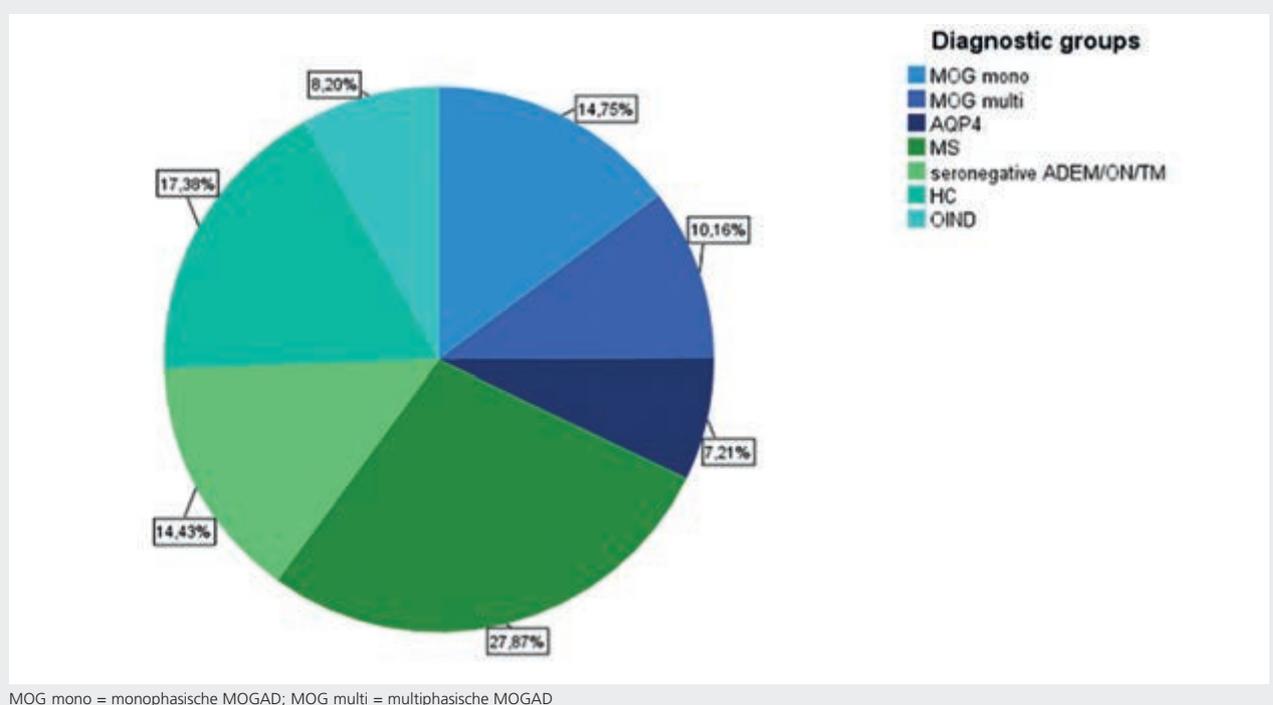
Aquaporin-4-Antikörper-(AQP4-Ak-)positiven NMOSD basiert neben dem klinischen Erscheinungsbild vor allem auf MRT-Charakteristika und Antikörpern. Trotz der schnellen Verfügbarkeit und geringen Kosten wurden hämatologische Parameter sowie Blutzell-Ratios bei pädiatrischen MOGAD bislang nicht systematisch untersucht.

Ziel: Im Rahmen dieser Studie evaluieren wir die Aussagekraft von Blutbildparametern als unterstützenden Biomarker bei der Diagnose- und Prognoseerstellung bei pädiatrischen MOGAD.

Patient*innen und Methoden: In unsere Studie wurden 243 pädiatrische Patient*innen (**Abb.**) mit 713 Blutbildern von verschie- ►



Abb.: Relative Anteile der jeweiligen Krankheitsentitäten an der Gesamtkohorte



denen Zeitpunkten eingeschlossen. 67 Patient*innen hatten MOGAD (202 Zeitpunkte), 11 AQP4-Ak-positive NMOSD (76 Zeitpunkte), 58 MS (219 Zeitpunkte), 45 seronegative ADEM, ON oder TM (100 Zeitpunkte), 23 andere entzündliche neurologische Erkrankungen (OIND) (63 Zeitpunkte) und 39 waren gesunde Kontrollpatient*innen (HC) (53 Zeitpunkte).

Wir untersuchten Unterschiede im Blutbild sowie Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) und Monozyten-Lymphozyten-Ratio (MLR) zwischen den Gruppen und drei ausgewählten Zeitpunkten (akutes Event, Akuttherapie, Remission).

Ergebnisse: In unserer Patient*innenkohorte fanden wir zum Zeitpunkt des akuten Events

erhöhte Thrombozyten, Leukozyten und Neutrophile bei Kindern mit monophasischen MOGAD.

Unter Akuttherapie stiegen Leukozyten, Neutrophile und NLR in allen Gruppen außer MOGAD, und MLR in AQP4-Ak-positiven sowie seronegativen ADEM/ON/TM-Patient*innen. Nach Ende der Akuttherapie war ein Abfall dieser Werte in allen Gruppen zu verzeichnen, zwischen akutem Event und Remission jedoch nur in der MOGAD-Gruppe. Im Vergleich zum akuten Event waren die Thrombozyten in der MOGAD-Gruppe in Remission niedriger, während in den anderen Gruppen kein Unterschied beobachtet werden konnte. In Remission waren NLR, PLR und MLR der AQP4-Ak-positiven im Vergleich zu MOGAD-Patient*innen signifikant erhöht.

Schlussfolgerung: Unsere Datenanalyse ergab Unterschiede in Thrombozyten-, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen sowie NLR, PLR und MLR zwischen den Gruppen und Zeitpunkten.

Laut unseren bisherigen Ergebnissen könnten bestimmte Blutbildparameter Kliniker*innen dabei unterstützen, die Krankheitsaktivität zu evaluieren und zwischen verschiedenen Krankheitsentitäten zu diskriminieren.

Blood parameter analysis in pediatric MOG-antibody-associated disorders

Autor*innen: Peternell A, Breu M, Preisel M, Schimmel M, Eisenkölbl A, Zobel J, Wendel E-M, Reindl M, Rostásy K, Baumann M, Lechner C

Erschienen: ECTRIMS 2021, P600



NEU bei
NMOSD

Mit ENSPRYNG[®] neue Chancen bieten

Subkutane Schubprophylaxe
direkt ab Diagnose NMOSD¹

Wirksam

Sowohl in Mono- als
auch Kombitherapie^{2,3}

günstiges Sicherheitsprofil

Nebenwirkungen auf
Placebo-Niveau^{2,3}

Komfortabel

Nach der Initialphase
1 × alle 4 Wochen s.c.¹⁻³



FACHKURZINFORMATION

⚠ 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.

ENSPRYNG[®] 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 120 mg Satralizumab in 1 ml. Satralizumab wird in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Asparaginsäure, Arginin, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC19.

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. Juni 2021

Quellen:

1. Fachinformation ENSPRYNG[®] aktueller Stand Juli 2021; 2. Traboulsee A et al, Lancet Neurol 2020; 19: 402-412; 3. Yamamura T et al, N Engl J Med 2019; 381: 2114-2124.



Der VIPRiMS-Score

Quantifizierung des Risikos der Reaktivierung einer Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft und nach der Geburt

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) betrifft primär Frauen im gebärfähigen Alter. Als erfreuliche Folge der Verbesserungen in Prognose und Therapie in den letzten Jahrzehnten kann sich ein Kinderwunsch auch für Frauen mit MS erfüllen, ein Großteil der Frauen mit MS wird nach Diagnose schwanger. Schwangerschaften wirken sich grundsätzlich positiv auf den Krankheitsverlauf aus, weshalb viele Patientinnen in der Schwangerschaft keine Therapie benötigen. Allerdings führt die zunehmende Zahl an Patientinnen mit hocheffektiven Intervalltherapien (DMT), die in der Schwangerschaft nicht zugelassen sind und mit einem Risiko einer Krankheitsreaktivierung nach Therapiebeendigung assoziiert sind, zu Herausforderungen in der Therapieplanung und Beratung von Frauen mit MS. Es mangelt vor allem an Daten, die eine personalisierte Entscheidungsfindung hinsichtlich eines DMT-Ma-

nagements rund um Kinderwunsch und Schwangerschaft ermöglichen. Die Zielsetzung dieser Studie war daher die Erstellung und Validierung eines Risikoscores für die Krankheitsreaktivierung während und nach einer Schwangerschaft bei MS.

Methoden: Aus der Vienna-Innsbruck-MS-Datenbank (VIMSD) wurden 344 Schwangerschaften bei 240 MS-Patientinnen extrahiert, die eine dokumentierte Schwangerschaft mit Empfängnis ≥ 12 Monate nach MS-Diagnosestellung hatten und für die während der Schwangerschaft sowie ≥ 6 Monate nach Ende der Schwangerschaft ein Follow-up verfügbar war. Der primäre Endpunkt war die Krankheitsreaktivierung, definiert als Auftreten eines Schubes oder einer EDSS-Progression im Zeitraum zwischen dem berechneten Empfängnisdatum und 6



Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Monate nach Ende der Schwangerschaft. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2 : 1 einem Generations- und einem Validierungsdatensatz zugeordnet. In der Generationsstichprobe wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um klinische Variablen zu ermitteln, die unabhängig voneinander eine Krankheitsreaktivierung vorhersagen.

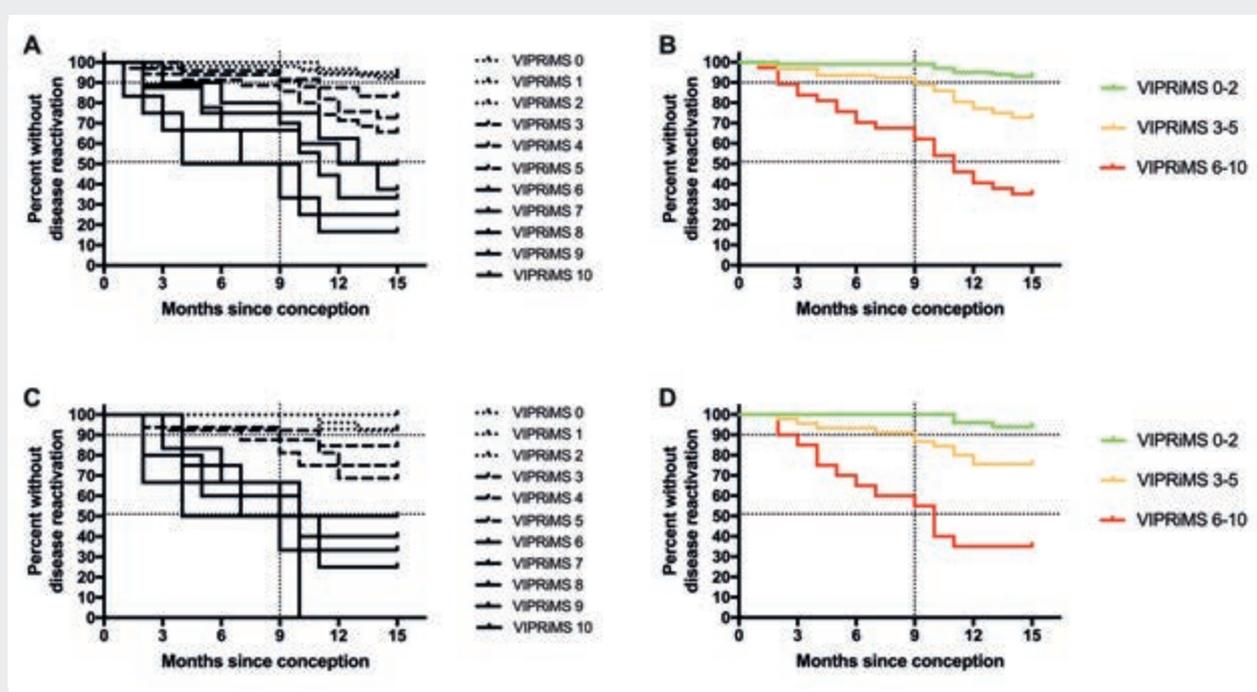
Unter Verwendung der in das multivariable Modell aufgenommenen Variablen wurde

Tab.: Variablen zur Vorhersage einer klinischen Krankheitsreaktivierung in der Schwangerschaft und nach der Geburt in der Generationskohorte

VIPRiMS			HR	95% CI	p-value	Risk score points
Relapse in year before conception		≥ 1 relapse in year before conception	3.1	1.2 – 4.3	<0.001	2
		<1 relapse in year before conception	Ref.			0
EDSS before conception		≥ 3	1.9	1.1 – 3.1	0.023	1
		<3	Ref.			0
DMT type before conception		Highly-effective DMT (H-DMT)	4.3	2.5 – 7.1	<0.001	3
		Moderately-effective DMT (M-DMT)	1.8	0.8 – 3.5	0.097	0
		No DMT	Ref.			0
Duration of DMT wash-out phase	H-DMT	>12 weeks	3.2	2.1 – 4.3	<0.001	2
		4-12 weeks	2.3	1.4 – 4.1	<0.001	1
	<4 weeks	Ref.			0	
	M-DMT	>12 weeks	2.0	1.2 – 3.7	0.004	1
		≤ 12 weeks	Ref.			0
	N-DMT	NA				0
Time until DMT restart postpartum	H-DMT	>8 weeks	3.3	1.7 – 7.4	<0.001	2
		4-8 weeks	2.1	1.4 – 4.4	<0.001	1
	<4 weeks	Ref.			0	
	M-DMT	>12 weeks	2.2	1.5 – 4.8	<0.001	1
		≤ 12 weeks	Ref.			0
	N-DMT	>12 weeks	1.9	1.2 – 3.4	0.011	1
	≤ 12 weeks	Ref.			0	

DMT: Krankheitsmodifizierende Intervalltherapie. EDSS: Expanded Disability Status Scale. H-DMT: Hocheffektive DMT (Natalizumab und Fingolimod). M-DMT: Moderat effektive DMT (Interferon-beta-Präparate, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid). N-DMT: keine DMT. HR: Hazard Ratio. 95 % CI: 95%-Konfidenzintervall. Ref.: Referenzkategorie. Berechnet mit einem multivariaten Cox-Regressionsmodell (Pseudo-R-Quadrat: 0,733; Omnibus $p < 0,001$).

Abb.: Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsreaktivierung während und nach der Schwangerschaft, stratifiziert nach dem VIPRiMS-Score in der Generationskohorte (A, B) und in der Validierungskohorte (C, D)



Die vertikale gepunktete Linie markiert den Zeitpunkt der Entbindung.
 Die horizontalen gepunkteten Linien zeigen das 10. und das 50. Perzentil der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Krankheitsreaktivierung an.
 Die Gruppen unterschieden sich in allen vier Diagrammen signifikant ($p < 0,001$, berechnet mit Log-Rank-Test for trend).

dann ein Risikoscore (VIPRiMS) berechnet und auf die Validierungsstichprobe angewandt.

Ergebnisse: Im Generationsdatensatz wurden das Auftreten eines Schubes und der DMT-Typ im Jahr vor der Empfängnis, die DMT-Auswaschungszeit, der EDSS bei der Empfängnis und die Zeit bis zum DMT-Neustart nach der Entbindung als unabhängige Prädiktoren für eine Krankheitsreaktivierung identifiziert (alle $p < 0,001$). Der daraus resultierende 10-Punkte-Risikoscore war in der Lage, das Reaktivierungsrisiko in beiden Kohorten zuverlässig vorherzusagen

– wobei 72 % bzw. 67 % der Varianz durch den Score erklärt wurden – und identifizierte Patientinnen mit hohem (6–10 Punkte: 71–92 %), mittlerem (3–5 Punkte: 26–54 %) und geringem Risiko (0–2 Punkte: 3–14 %) einer Krankheitsreaktivierung während oder bis zu 6 Monate nach der Schwangerschaft.

Schlussfolgerungen: Der VIPRiMS-Score ist ein wertvolles klinisches Instrument zur Unterstützung von Frauen mit MS und Neurolog*innen bei der Risikovorhersage und damit bei der individuellen Entscheidungs-

findung für die Behandlung während der Schwangerschaft.

Quantifying the risk of disease reactivation during and after pregnancy in multiple sclerosis: the VIPRiMS score

Autor*innen: Bsteh G, Hegen H, Riedl K, Altmann P, Di Pauli F, Ehling R, Zulehner G, Rommer P, Leutmezer F, Deisenhammer F, Berger T for the VIMSD Study group

Erschienen:ECTRIMS Online Library, Bsteh G, Oct 13, 2021



Optikusneuritis und Remissionsvorhersage

Reduktion retinaler Schichtdicken nach Optikusneuritis als Prädiktor der Remission künftiger Schübe bei schubförmiger Multipler Sklerose

Hintergrund: Die Remission von Schüben ist ein wichtiger Faktor für die kurz- und langfristige Prognose bei schubförmiger Multipler Sklerose (MS) und hängt vom Grad der irreversiblen neuroaxonalen Schädigung ab. Bei MS-assoziiert akuter Optikusneuritis (ON) ist die mit optischer Kohärenztomografie (OCT) gemessene Ausdünnung retinaler Schichtdicken ein zuverlässiger Biomarker sowohl für die funktionelle Erholung als auch für das Ausmaß der neuroaxonalen Schädigung. Die Vorhersage der Remission von Nicht-ON-Schüben ist jedoch schwierig.

Die Zielsetzung dieser Studie war daher zu untersuchen, ob das Ausmaß der Reduktion retinaler Schichtdicken nach einer ON eine Vorhersage über die Schubremission nach nachfolgenden Nicht-ON-Schüben ermöglicht.

Methoden: In diese longitudinale Beobachtungsstudie aus der Vienna-MS-Database (VMSD) schlossen wir MS-Patient*innen ein, die (1) eine akute ON-Episode hatten, (2)

verfügbare OCT-Scans innerhalb einer Woche nach Beginn der ON und (3) mindestens einen Nicht-ON-Schub nach der ON-Episode hatten. Nachfolgende Nicht-ON-Schübe wurden auf der Grundlage der 6 Monate nach dem Schub gemessenen Veränderungen in der Expanded Disability Status Scale (EDSS) als komplett oder inkomplett remittierend klassifiziert. Die Auswirkung der Ausdünnung in der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) und der makulären Ganglienzell- und inneren plexiformen Schicht (GCIPL) auf die Vorhersage einer inkompletten Remission wurde mit multivariablen logistischen Regressionsmodellen getestet, die für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS zur Baseline, Zeit bis zur Steroidbehandlung und DMT-Status mit interner Bootstrap-Kreuzvalidierung adjustiert wurden.

Ergebnisse: Wir analysierten 167 MS-Patient*innen (Durchschnittsalter 36,5 Jahre [SD 12,3], 71,2 % weiblich, mittlere Krank-

Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

heitsdauer 5,4 Jahre [SD 6,2]) während eines mittleren Beobachtungszeitraums von 3,4 Jahren (SD 2,8) nach der ON-Episode. Die mittlere retinale Schichtdickenreduktion nach ON betrug 43,1 μm (SD 45,2) in der pRNFL und 12,1 μm (SD 8,2) in der GCIPL. Bei 61 Patient*innen (36,5 %) zeigte sich bei mindestens einem Rezidiv eine unvollständige Remission. In den multivariablen Modellen wurde die unvollständige Remission durch die Ausdünnung der GCIPL nach ON vorhergesagt (Odds Ratio [OR] 2,4 pro 5 μm , 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,4–4,1; $p < 0,001$), die unabhängig 29 % der Varianz erklärte (Veränderung von R^2 : 0,29), pRNFL war ebenfalls assoziiert, allerdings mit einer geringeren Effektgröße (OR: 1,9 pro 10 μm , 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,1–3,2; ►

Abb.: Die Wahrscheinlichkeit einer inkompletten Schub-Remission wird durch das Ausmaß retinaler Schichtdickenreduktion nach vorheriger Optikusneuritis vorhergesagt.

	Probability of incomplete relapse remission			
	Odds ratio (OR)	95% CI	p-value	Explanation of variance (R^2)
GCIPL thinning after previous ON (per 5 μm)	2.4	1.4 – 4.1	<0.001	29% (0.29)
	Adjusted for sex, age, disease duration, EDSS at baseline, time to steroid treatment and DMT status. Overall model: R^2 0.682; $p < 0.001$			
pRNFL thinning after previous ON (per 10 μm)	1.9	1.1 – 3.2	0.041	12% (0.12)
	Adjusted for sex, age, disease duration, EDSS at baseline, time to steroid treatment and DMT status. Overall model: R^2 0.513; $p < 0.001$			

GCIPL: makuläre Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht. ON: Optikusneuritis. OR: Odds Ratio. pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht. 95% CI: 95%-Konfidenzintervall.

Die **MS-DIAGNOSE**
hat Klaras Welt auf
den Kopf gestellt...

...doch mit **COPAXONE**[®]
kann sie weiterhin ihre
Ziele verfolgen.

Bei schubförmiger MS
nicht angezeigt bei PPMS/SPMS

KEEP THEIR FUTURE
FULL OF POSSIBILITIES





$p = 0,041$) und einer geringeren Erklärung der Varianz (Veränderung von R^2 : 0,12).

Schlussfolgerungen: Die retinale Schichtdickenreduktion nach einer Optikusneuritis kann als Prädiktor für die Remission zukünftiger Schübe bei RMS nützlich sein und

möglicherweise einen Beitrag zur Wahl der Behandlungsstrategie geben.

Retinal layer thinning after optic neuritis as a predictor of future relapse remission in relapsing multiple sclerosis

Autor*innen: Bsteh G, Krajnc N, Riedl K, Altmann P, Leutmezer F, Macher S, Mitsch C, Rommer P, Zulehner G, Pemp B, Berger T for the VMSSD study group
Erschienen: ECTRIMS Online Library, Bsteh G, Oct 13, 2021

Humorale Immunantwort auf SARS-CoV-2-Impfstoffe bei Multipler Sklerose und gesunden Kontrollpersonen

Eine österreichische prospektive multizentrische Kohortenstudie

Hintergrund: Als Resultat einer bisher nie dagewesenen weltweiten wissenschaftlichen Anstrengung wurden 2021 mehrere Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2-Virus entwickelt, die tatsächlich den „game changer“ in der Pandemie-Bekämpfung darstellen. Sämtliche in Österreich verfügbaren SARS-CoV-2-Impfungen sind für Patient*innen mit Multipler Sklerose grundsätzlich empfohlen. Unklar ist bisher jedoch der Einfluss der verschiedenen, ins Immunsystem eingreifenden, krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien (DMT), durch die die Immunantwort auf die Impfung potenziell eingeschränkt sein könnte.

Die Zielsetzung dieser Studie war daher der Vergleich der humoralen Immunantwort und der Sicherheit von SARS-CoV-2-Impfstoffen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose und gesunden Kontrollpersonen (HC).

Methoden: In dieser multizentrischen prospektiven Studie, die an den Universitätsklini-

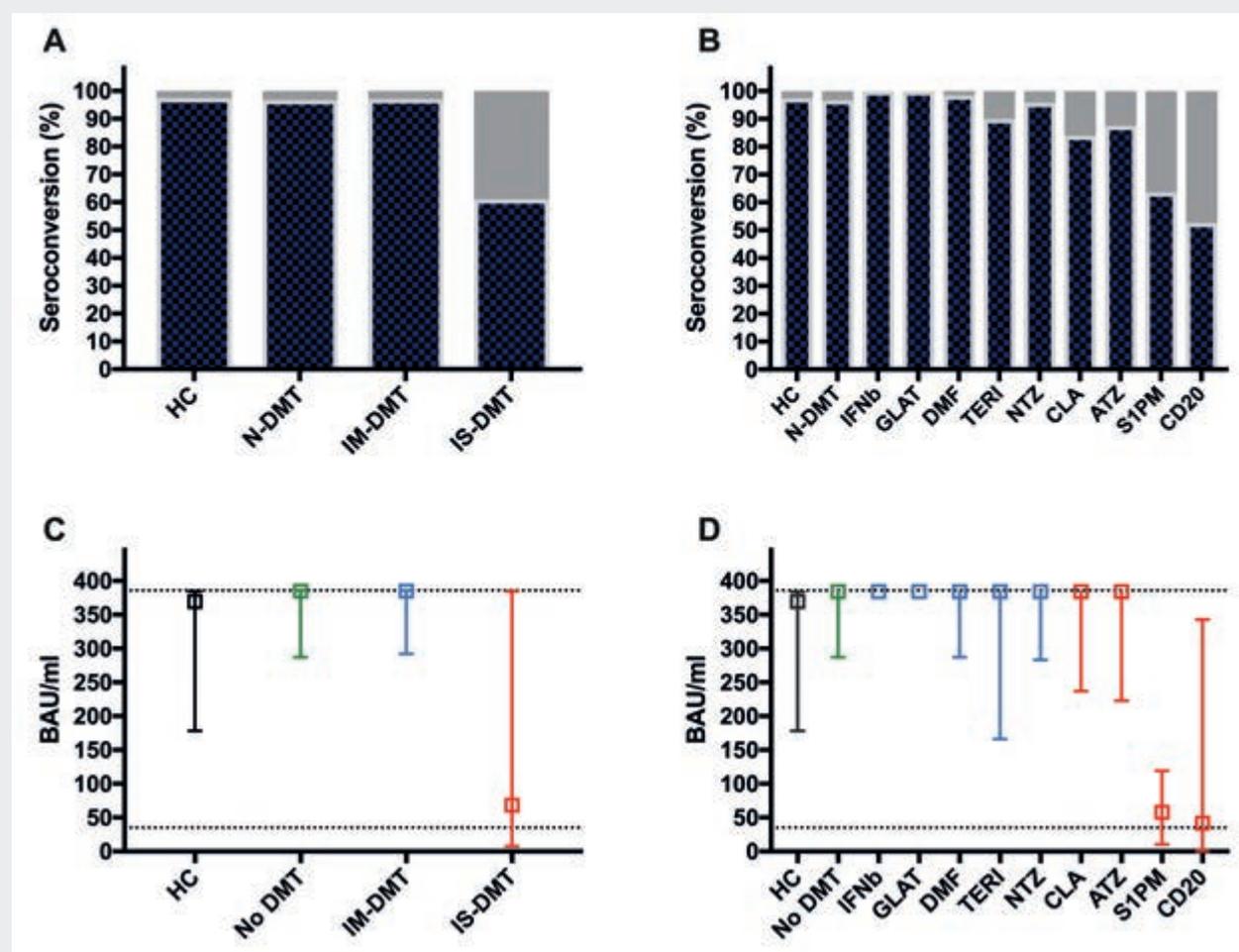
ken für Neurologie der Medizinischen Universitäten Wien, Innsbruck und Linz durchgeführt wurde, wurde bei 456 Patient*innen mit Multipler Sklerose und 116 HC die SARS-CoV-2-IgG-Antwort unmittelbar vor und 3 Monate nach der ersten Impfstoffdosis gemessen. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Proband*innen definiert, die Antikörper entwickeln (Serokonversion). Sekundäre Endpunkte waren Antikörperspiegel, Sicherheit und Wirksamkeit.

Ergebnisse: Im Vergleich zu 97,4 % Serokonversion bei HC trat diese bei 96,7 % (88/91) der unbehandelten MS-Patient*innen und bei 97,1 % (135/139) unter immunmodulatorischer (IM-DMT: Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta, Natalizumab, Teriflunomid), jedoch nur bei 61,1 % (138/226, $p < 0,001$) unter immunsuppressiver DMT (IS-DMT: Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ocrelizumab, Ozanimod, Rituximab, Siponimod) auf. Die Serokonver-

Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

sion war am niedrigsten unter monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern (CD20mAb [Ocrelizumab und Rituximab]: 52,6 %), gefolgt von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (S1PM [Fingolimod, Ozanimod, Siponimod]: 63,6 %). In der S1PM-Untergruppe stieg die Wahrscheinlichkeit einer Serokonversion mit der Lymphozytenzahl (Odds Ratio [OR] 1,31 pro 0,1 G/l; $p = 0,035$). Bei pwMS-Patient*innen unter CD20mAb verringerte eine vollständige B-Zell-Depletion die Serokonversion (OR 0,52; $p = 0,038$), während die Zeit seit der letzten Infusion dies nicht tat. Sicherheit und Wirksamkeit der SARS-CoV-2-Impfstoffe bei pwMS waren ausgezeichnet und ident zu HC.

Abb.: Serokonversion und Antikörperspiegel 3 Monate nach SARS-CoV-2-Impfung nach DMT-Kategorien (Feld A und C) und DMT-Substanzen (Feld B und D).



BAU/ml: Bindende Antikörpereinheiten pro Milliliter. DMT: krankheitsmodifizierende Intervalltherapie. N-DMT: keine DMT (unbehandelt). IM-DMT: immunmodulatorische DMT = Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon-beta-Präparate, Natalizumab und Teriflunomid. IS-DMT: immunsuppressive DMT = Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ocrelizumab, Ozanimod, Siponimod oder Rituximab. IFNb: Interferon-beta-Präparate. GLAT: Glatirameracetat. DMF: Dimethylfumarat. TERI: Teriflunomid. NTZ: Natalizumab. CLA: Cladribin. ATZ: Alemtuzumab. S1PM: Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Siponimod). CD20: monoklonale Antikörper gegen Cluster of Differentiation 20 (Ocrelizumab oder Rituximab). Felder C-D: Die untere gepunktete Linie zeigt den Grad der Seropositivität an. Die obere gestrichelte Linie zeigt die Obergrenze des Antikörperspiegels bei 384 BAU/ml an.

Schlussfolgerungen: Die humorale Immunantwort auf SARS-CoV-2-Impfstoffe bei Patient*innen mit MS ist im Allgemeinen ausgezeichnet. Obwohl die Immunantwort unter IS-DMT, speziell unter B-Zell-depletierenden CD20mAb und S1PM, reduziert wird, ist bei der Mehrheit der Patient*innen eine Serokonversion zu erwarten. Die SARS-CoV-

2-Impfung sollte jede*m MS-Patientin*Patienten unbedingt empfohlen werden.

Comparing humoral immune response to SARS-CoV2 vaccines in multiple sclerosis and healthy controls: an Austrian prospective multi-center cohort study

Autor*innen: Bsteh G, Hegen H, Traxler G, Krajnc N, Leutmezer F, Di Pauli F, Kornek B, Rommer P, Zulehner G, Dürauer S, Bauer A, Kratzwald S, Klotz S, Win-klehner M, Deisenhammer F, Guger M, Höftberger R, Berger T
Erschienen: ECTRIMS Online Library, Bsteh G, Oct 13, 2021



Humorale Immunantwort nach COVID-19 bei Multipler Sklerose

Eine österreichweite Studie

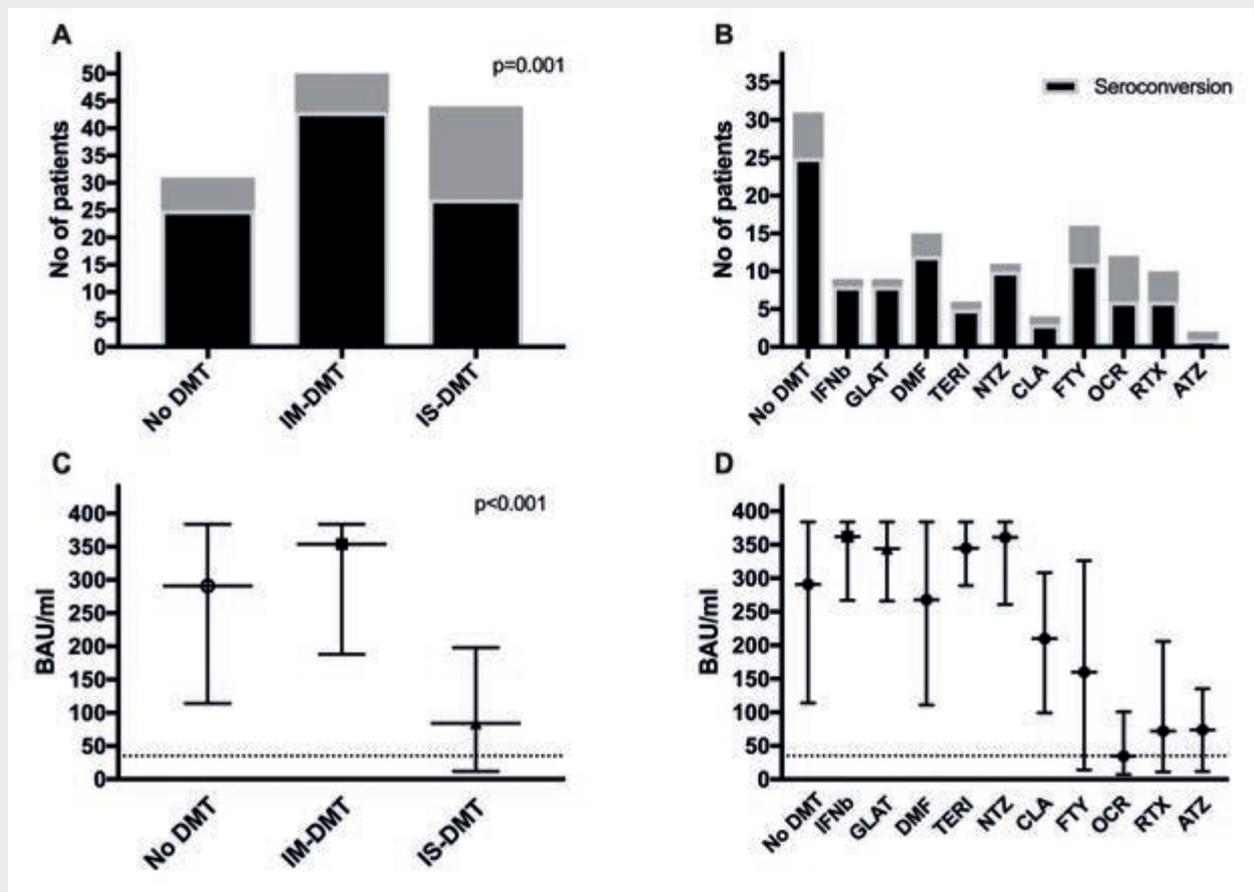
Hintergrund: Die SARS-CoV-2-/COVID-19-Pandemie hält die Welt unverändert in Atem. Die Pandemiebekämpfungsmaßnahmen beruhen unter anderem wesentlich auf der Annahme, dass Genesene eine Immunität gegen das SARS-CoV-2-Virus aufweisen. Patient*innen mit Multipler Sklerose werden häufig mit ins Immunsystem eingreifenden,

krankheitsmodifizierenden Intervalltherapien (DMT) behandelt, durch die Qualität und Dauer der Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion verändert oder eingeschränkt sein können. Die Datenlage diesbezüglich ist allerdings bis dato sehr dünn. Die Zielsetzung dieser Studie war daher die Untersuchung auf SARS-CoV-2-Antikörper

Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

bei Patient*innen mit Multipler Sklerose mit vorheriger COVID-19-Infektion und die Beschreibung des Ausmaßes, der Dauer und

Abb.: Seropositivität und Antikörpertiter nach COVID-19 unterscheiden sich nach DMT-Kategorien und Substanzen



DMT: krankheitsmodifizierende Behandlung. IM-DMT: immunmodulierende DMT = Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon-beta-Präparate, Natalizumab und Teriflunomid. IS-DMT: immunsuppressive DMT = Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ocrelizumab oder Rituximab. IFNb: Interferon-beta-Präparate. GLAT: Glatirameracetat. DMF: Dimethylfumarat. TERI: Teriflunomid. NTZ: Natalizumab. CLA: Cladribin. FTY: Fingolimod. OCR: Ocrelizumab. RTX: Rituximab. ATZ: Alemtuzumab. P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat-Test (Feld A) und Kruskal-Wallis-Test (Feld C).

potenzieller Prädiktoren der spezifischen humoralen Immunantwort.

Methoden: Eine Kohorte von MS-Patient*innen mit PCR-bestätigter Diagnose einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion aus dem österreichischen COVID-19-MS-Register (AUT-MuSC) wurde auf AntiSARS-CoV-2-Antikörper untersucht. Prädiktoren für die Seropositivität wurden durch multivariable Regressionsmodelle ermittelt, wobei der Schwerpunkt auf dem Einfluss der DMT und insbesondere immunsuppressiver DMT (IS-DMT: Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ocrelizumab oder Rituximab) lag.

Ergebnisse: Bei 125 MS-Patient*innen (Durchschnittsalter 42,4 Jahre [SD 12,3], 70 % weiblich) wurde nach einer medianen Dauer von 5,2 Monaten von Infektion bis zum

Antikörpertest bei 76,0 % Anti-SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen. Die Seropositivität war unter IS-DMT signifikant geringer (61,4 %; $p = 0,001$) als bei unbehandelten Patient*innen oder unter immunmodulatorischer DMT (80,6 % bzw. 86,0 %). In der multivariaten Analyse war eine IS-DMT mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Seropositivität assoziiert (Odds Ratio [OR]: 0,51; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,17– 0,82; $p < 0,001$). Prädefinierte Subgruppenanalysen zeigten eine deutliche Verringerung der Seropositivität bei Patient*innen unter Rituximab/Ocrelizumab (OR 0,15; 95%-KI: 0,05–0,56; $p < 0,001$). Die Rate der Seropositivität änderte sich über 6 Monate nicht signifikant.

Schlussfolgerungen: Die humorale Immunität ist nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei

MS stabil, wird jedoch durch immunsuppressive DMT, insbesondere monoklonale Antikörper gegen CD20, verringert. Dies liefert wichtige Erkenntnisse für die Beratung von MS-Patient*innen sowie für die Planung und Priorisierung von Impfungen.

Humoral immune response after COVID-19 in multiple sclerosis: a nation-wide Austrian study

Autor*innen: Bsteh G, Dürauer S, Assar H, Hegen H, Heschl B, Leutmezer F, Di Pauli F, Gradl C, Traxler G, Zulehner G, Rommer P, Wipfler P, Guger M, Höftberger R, Enzinger C, Berger T for the AUT-MuSC investigators

Erschienen: ECTRIMS Online Library, Bsteh G, Oct 13, 2021

Riechschwelle als Prädiktor von Therapieansprechen bei schubförmiger Multipler Sklerose

Ausgezeichnet mit dem Young Investigator Award ECTRIMS 2021

Hintergrund: Einschränkungen der Riechfunktion bei Multipler Sklerose (MS) wurden in den letzten Jahren zunehmend berichtet, wobei die Prävalenz abhängig von verschiedenen Testmethoden und Patient*innenkollektiven zwischen 30 % und 75 % lag. Es wurde bereits gezeigt, dass eine Erhöhung der Riechschwelle („olfactory threshold“ [OT] = schlechtere Geruchswahrnehmung) bei früher, aktiver MS auftritt, in engem zeitlichem Zusammenhang mit Schüben auftritt und sich nach Einleitung einer krankheitsmo-

difizierenden Intervalltherapie (DMT) schneller normalisiert.

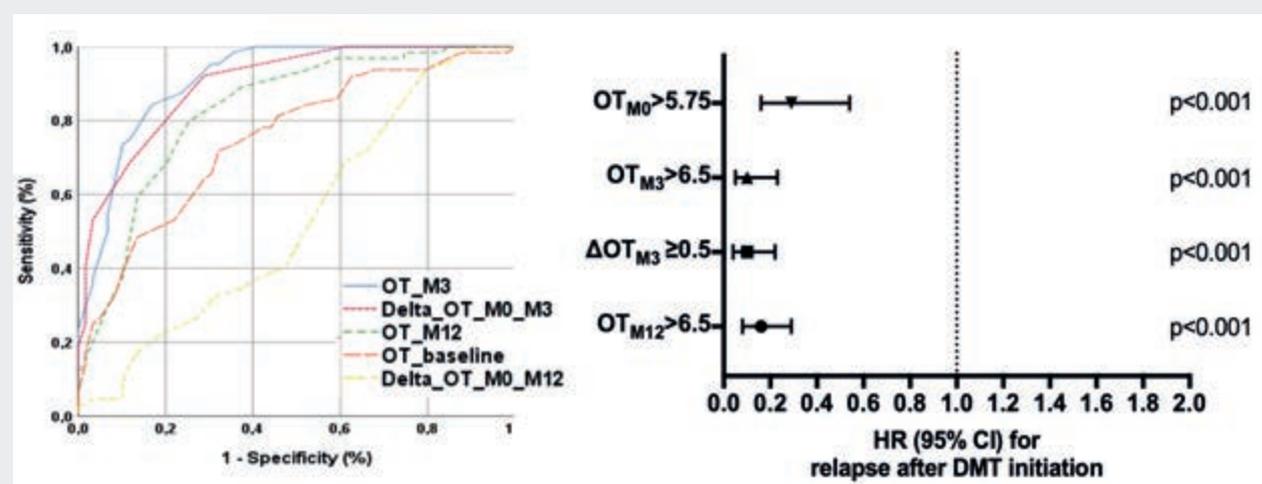
Die Zielsetzung dieser Studie war daher, das Potenzial der OT für die Vorhersage des Ansprechens auf eine neu begonnene DMT bei Patient*innen mit schubförmiger MS (RMS) zu untersuchen.

Methoden: In diese prospektive 5-Jahres-Beobachtungsstudie wurden 123 RMS-Patient*innen eingeschlossen, bei denen eine DMT neu begonnen wurde. Dabei wurde die

Priv.-Doz. Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

OT unmittelbar vor Beginn der DMT (M0), nach 3 Monaten (M3) und nach 12 Monaten (M12) mittels Sniffin'-Sticks-Test gemessen. Das Ansprechen auf die Behandlung war definiert als Ausbleiben eines Schubes während des Beobachtungszeitraums. Mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analysen ►

Abb.: Diagnostische Genauigkeit und prädiktive Performance der Riechschwelle zur Vorhersage von Schubfreiheit nach DMT-Beginn



DMT: krankheitsmodifizierende Intervalltherapie. HR: Hazard Ratio. M0: Monat 0. M3: Monat 3. M12: Monat 12. OT: Riechschwelle. DeltaOT: Veränderung der OT im Vergleich zu M0. 95 % CI: 95%-Konfidenzintervall.

wurden optimale Cut-off-Werte für die Vorhersage des Therapieansprechens bestimmt und deren Vorhersagewert mittels multivariabler Cox-Regressionsmodelle berechnet, wobei für den Einfluss der Kofaktoren Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Anzahl der Schübe im Jahr vor DMT-Beginn, EDSS bei DMT-Beginn und DMT-Typ korrigiert wurde.

Ergebnisse: Höhere OT-Scores bei M0, M3 und M12 waren unabhängig voneinander mit einer Abnahme des Schubrisikos assoziiert, wobei die stärkste Risikoreduktion bei M3 auftrat (Hazard Ratio [HR] 0,44; $p <$

0,001). Eine Verbesserung des OT-Scores von M0 bis M3 (DeltaOT-M3) war ebenfalls mit einer Verringerung des Rückfallrisikos verbunden (HR 0,12 pro 1 Punkt Zunahme des OT-Scores; $p <$ 0,001). Bei Verwendung optimaler Cut-offs war ein OT-Score $>$ 6,5 bei M3 der stärkste Prädiktor für Schubfreiheit (HR 0,10; $p <$ 0,001) mit hoher diagnostischer Genauigkeit (positiver Vorhersagewert, PPV 87 %), dicht gefolgt von DeltaOT-M3 \geq 0,5 (HR 0,12; $p <$ 0,001, PPV 86 %).

Schlussfolgerungen: OT ist ein früher, unabhängiger Prädiktor für die Schubfreiheit

nach Beginn einer DMT und könnte als früher und leicht zugänglicher Biomarker für das Ansprechen auf die Behandlung bei RMS nützlich sein.

Olfactory threshold predicts treatment response in relapsing multiple sclerosis

Autor*innen: Bsteh G, Hegen H, Berek K, Altmann P, Auer M, Di Pauli F, Leutmezer F, Rommer P, Wurth S, Zinganell A, Deisenhammer F, Berger T
Erschienen:ECTRIMS Online Library, Bsteh G, Oct 13, 2021

Der Timed 25-Foot Walk

Eine sinnvolle Ergänzung zum EDSS-Wert bei Multipler Sklerose

Hintergrund: Die Gangbeeinträchtigung ist eines der häufigsten und am stärksten einschränkenden Defizite für Personen mit Multipler Sklerose (PmMS). Häufig treten bereits am Beginn der Erkrankung erste Beeinträchtigungen auf, die sich über die Zeit verschlechtern. Um Gangbeeinträchtigung sensitiv und effizient zu messen, wurde vorgeschlagen, den Timed 25-Foot Walk (T25FW) als spezifischen Test zusätzlich zur Expanded Disability Status Scale (EDSS) vorzugeben.

Ziel: Unser Ziel war es daher, den diagnostischen und prognostischen Wert des T25FW bei PmMS zu evaluieren.

Methode: Wir haben retrospektive Daten von PmMS zu einer Baseline (BL) und einem Follow-up-Zeitpunkt (FU; mindestens 3 Monate später) untersucht. Zu beiden Zeitpunkten wurden EDSS- und T25FW-Werte erhoben. Zur BL wurden alle Personen gemäß ihrer EDSS-Werte in drei Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1: geringe Beeinträchtigung und voll gehfähig [EDSS 0,0–3,0]; Gruppe 2: mode-

rate Beeinträchtigung [EDSS 3,5–5,5]; Gruppe 3: starke Beeinträchtigung [EDSS > 5,5]). Diese drei Gruppen wurden anhand ihrer Geschwindigkeit im T25FW verglichen. Gemäß aktueller Empfehlungen wurde ein T25FW-Wert von ≥ 6 Sekunden als klinisch bedeutsame Gangbeeinträchtigung definiert. Zur Vorhersage des EDSS zum FU-Zeitpunkt wurde eine blockweise lineare Regression gerechnet. Dazu wurden in einem ersten Block Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Anzahl der Schübe und EDSS zur BL eingegeben, und in einem zweiten Block der BL T25FW.

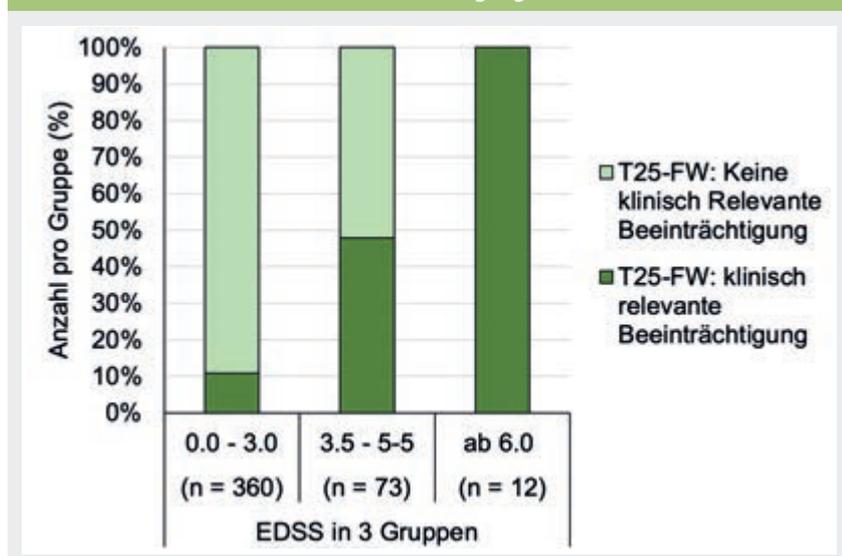
Ergebnisse: Die gesamte Kohorte umfasste 447 PmMS (293 Frauen; Alter [Jahre]: M = 38,9, SD = 11; CIS = 100; RRMS = 303; PMS = 44). Der EDSS-Wert lag zur BL im Median bei 1 (IQR = 2,5) und blieb im Schnitt bis zum FU-Zeitpunkt (durchschnittlich 1,8 Jahre später, SD = 0,9 Jahre) stabil (Med = 1; IQR = 3). Zur Baseline war die Gehgeschwindigkeit in der Gruppe mit geringer Beeinträchtigung höher (Gruppe 1: n = 360;



Dr. Bettina Helmlinger
Medizinische Universität Graz,
Abteilung für Neurologie,
Forschungseinheit für
neuronalen Plastizität und
Reparatur, Graz, Österreich

Med = 4,5 s; IQR = 1,5 s) als in den Gruppen mit moderater (Gruppe 2: n = 73; Med = 6 s; IQR = 3 s) und starker Beeinträchtigung (Gruppe 3: n = 12; Med = 16 s; IQR = 8,6 s; alle $p < 0,001$). Bereits 11 % (n = 39) der Personen mit geringer Beeinträchtigung, die laut EDSS voll gehfähig waren, zeigten laut T25FW eine klinisch relevante Gangbeeinträchtigung zur BL (**Abb.**). Die entsprechenden Raten waren 48 % (n = 35) in der Gruppe mit moderater und 100 % (n = 12) in der Gruppe mit starker Beeinträchtigung. In der linearen Regression war neben dem EDSS zur BL ($\beta = 0,77$; $t = 22,9$; $p < 0,001$) der T25FW zur BL der einzig signifikante Prädiktor für den EDSS zum FU ($\beta = 0,07$; $t = 2,1$; $p = 0,034$).

Abb.: T25FW: klinisch relevante Beeinträchtigung



Zusammenfassung: Der T25FW zeigt klinisch bedeutsame Gangbeeinträchtigung sogar bei Personen auf, die laut dem EDSS „voll gehfähig“ sind und liefert zusätzliche Varianz in fortgeschrittenen Stadien. Außerdem hat der T25FW einen unabhängigen prognostischen Wert für die Erkrankungsprogression. Insgesamt unterstreicht das die Relevanz des T25FW als Instrument, durch das die Diagnose und Prognose bei PmMS verbessert werden könnte.

The timed 25-foot walk usefully complements the EDSS score in multiple sclerosis

Autor*innen: Helmlinger B, Pinter D, Gassner B, Khalil M, Heschl B, Damulina A, Pichler Z, Enzinger C

Erschienen: ECTRIMS 2021, P210

Morphologische Korrelate von Fatigue bei Patient*innen mit Multipler Sklerose

Hintergrund: Neben kognitiven Veränderungen, depressiven und Angstsymptomen zählt auch die Fatigue zu den so genannten „versteckten Symptomen“ bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (PmMS). Dabei ist die Fatigue eines der häufigsten Symptome bei MS und wirkt sich stark auf die Lebensqualität bei PmMS aus. Vorherige Studien konnten zeigen, dass klinische Variablen (z. B. physische Beeinträchtigung) mit der Fatigue in Verbindung stehen. Bezüglich der Zusammenhänge zwischen Fatigue und MS-assoziiierter struktureller Gehirnschädigung (z. B. Hirnatrophie und Läsionslast) zeigen sich heterogene Befunde in der Literatur. Deshalb war das Ziel der vorliegenden Arbeit, potenzielle morphologische MRT-Korrelate der Fatigue bei PmMS zu untersuchen.

Methode: Von 90 PmMS (56 % weiblich; durchschnittliches Alter 39 (SD = 11 Jahre); EDSS-Median = 1,0 [IQA = 2,8]) wurden klinische, neuropsychologische und Gehirndaten (3,0T MRT) erhoben. Fatigue wurde mit der Fatigue-Skala für motorische und kognitive Funktionen gemessen, die einen gesamten, kognitiven und motorischen Fatigue Score beinhaltet. Anhand von T1-gewichteten Gehirnbildern wurden globale und subkortikale normalisierte Gehirnvolumina bestimmt. T2-gewichtete FLAIR-Bilder (1 mm isotrope Auflösung) wurden verwendet, um anhand eines automatisierten Algorithmus die Läsionslast zu bestimmen und um Läsionsorte, die mit der Fatigue assoziiert sind, zu identifizieren (Methode: Lesion Probability Mapping).

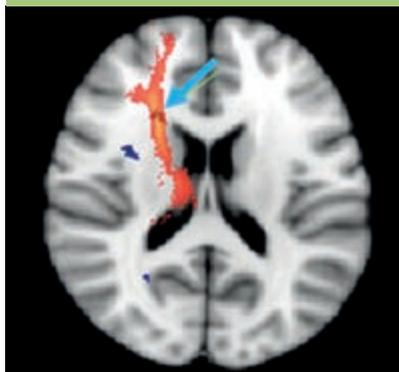
Ergebnisse: 48 % der PmMS hatten kognitive und 61 % der PmMS hatten motorische Fatigue Scores ≥ 22 (mindestens leichte Fatigue). Kognitive Fatigue korrelierte mit psychologischen Variablen (Selbstwirksamkeit: $r = -0,53$; $p < 0,001$; Depression: $r = 0,51$; $p < 0,001$; Angst: $r = 0,48$; $p < 0,001$; Resilienz: $r = -0,43$; $p < 0,001$) und subkortikalen Volumina (Nucleus caudatus: $r = -0,36$; $p < 0,001$; Nucleus accumbens: $r = -0,30$; $p = 0,004$; Thalamus: $r = -0,26$; $p = 0,014$).

Motorische Fatigue korrelierte mit klinischen Variablen (EDSS: $r = 0,56$; $p < 0,001$; Anzahl der Schübe: $r = 0,28$, $p = 0,009$), psychologischen Variablen (Depression: $r = 0,49$; $p < 0,001$; Selbstwirksamkeit: $r = -0,42$; $p < 0,001$; Angst: $r = 0,38$; $p < 0,001$; Resilienz: $r = -0,36$; $p = 0,001$) und subkortikalen Volumina (Nucleus caudatus: $r = -0,31$; $p = 0,003$; Nucleus accumbens: $r = -0,22$; $p = 0,035$). Eine Regressionsanalyse zeigte, dass das Volumen des Nucleus caudatus (**Abb. 1**) ein signifikanter Prädiktor für kognitive ($\beta = -0,23$; $p = 0,012$) und motorische ($\beta = -0,19$; $p = 0,020$) Fatigue unabhängig von den demografischen, klinischen und neuropsychologischen Varia-

Abb. 1: Das Volumen des Nucleus caudatus – ein signifikanter Prädiktor für Fatigue

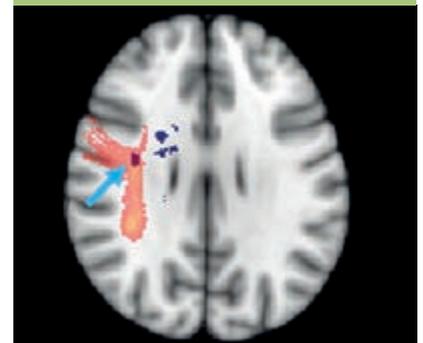


Abb. 2: Läsionsorte in der rechten thalamischen Radiation



Stefanie Hechenberger, MSc BSc
Medizinische Universität Graz,
Universitätsklinik für
Neurologie

Abb. 3: Läsionsorte im rechten longitudinalen Fasciculus



blen war. Obwohl die Läsionslast nicht mit der Fatigue korrelierte, waren Läsionsorte in der rechten thalamischen Radiation (**Abb. 2**) und im rechten longitudinalen Fasciculus (**Abb. 3**) mit der kognitiven Fatigue assoziiert ($p < 0,05$).

Konklusion: Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Nucleus-caudatus-Volumen und der kognitiven und motorischen Fatigue, unabhängig von demografischen, klinischen und kognitiven Parametern. Außerdem scheinen fokale Läsionen in frontalen Trakten der weißen Substanz eine spezifische Rolle bei kognitiver Fatigue zu spielen, die in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Morphological correlates of fatigue in patients with multiple sclerosis.

Autor*innen: Hechenberger S, Pirpamer L, Fruhwirth V, Berger L, Helmlinger B, Wurth S, Damulina A, Khalil M, Enzinger C, Penner I-K, Pinter D

Erschienen: ECTRIMS 2021, P194

ab
**Jänner
2022**
verfügbar!^a

DAS FUMARAT DER NÄCHSTEN GENERATION^{b,2,3}

Effektive Reduktion der Krankheitsaktivität.^{4,5}
Spürbar mehr Lebensqualität, durch verbesserte
Verträglichkeit.³

VUMERITY™ ist **bioäquivalent** zu Dimethylfumarat.^{c,1}



Signifikant verbesserte gastrointestinale (GI) Verträglichkeit vs. Dimethylfumarat.^{b,3}

- ✓ Weniger Therapieabbrüche aufgrund von GI-Ereignissen vs. Dimethylfumarat (0,8 % vs. 4,8 %)³
- ✓ Weniger Tage mit GI-Symptomen (1,4 vs. 2,6 Tage)³



Flexible Therapie für individuelle Bedürfnisse.^{1,3}

- ✓ Rasche Elimination¹
- ✓ Einnahme mit oder ohne Mahlzeit¹
- ✓ Weniger Beeinträchtigungen in Alltag und Beruf³



^a Aus der roten Box verschreibbar. | ^b Bei VUMERITY™ Patienten wurden weniger schwere gastrointestinale Ereignisse über eine kürzere Dauer an Tagen (Reduktion um 46 %) beobachtet als bei Dimethylfumarat-Patienten, was zu einer geringeren Rate an Therapieabbrüchen (0,8 % vs. 4,8 %) führte. Die adjustierte mittlere Anzahl der Tage mit gastrointestinalen Symptomen (IGIS-Score ≥ 2) betrug 1,4 vs. 2,6 (adjustierte Rate Ratio 0,54 [95 %-KI] 0,39 – 0,75; $p = 0,0003$). | ^c In therapeutischen Dosierungen von 462 mg bzw. 240 mg

1. VUMERITY™ Fachinformation, Stand November 2021 | 2. Pielh F. J Intern Med 2021; 289(6): 771-791 | 3. Naismith RT et al. CNS Drugs 2020; 34:185–196 | 4. Naismith RT et al. Mult Scler. 2020; 13:1729-1739 | 5. Wray S et al. ECTRIMS 2021, P739

Vumerity 231 mg magensaftresistente Hartkapseln. **Wirkstoff:** Diroximelfumarat. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enthält: 231 mg Diroximelfumarat. **Sonstige Bestandteile:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Triethylcitrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E171), Kaliumchlorid, Carrageen (Ph. Eur.), Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Diroximelfumarat oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Fumarsäureester; vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hitzegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Ketonkörper im Urin; Häufig: Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Brennen, Hitzewallung, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, Gastrointestinale Erkrankung, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Wärmegefühl, Albumin im Urin nachweisbar, Leukozytenzahl erniedrigt; Gelegentlich: Thrombozytopenie, Überempfindlichkeit; Häufigkeit nicht bekannt: Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Herpes zoster, Anaphylaxie, Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Rhinorrhoe, Arzneimittelbedingter Leberschaden. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. **Stand:** November 2021.

Mikroglia

Phänotypische Veränderungen in der Multiplen Sklerose

Mikroglia sind die im zentralen Nervensystem (ZNS) ansässigen Phagozyten und werden durch lokale Selbsterneuerung über die gesamte Lebensspanne erhalten. Lange Zeit wurde zwischen Mikroglia und rekrutierten Markphagen keine wesentliche Unterscheidung gemacht, da hier keine „Marker“ zur Differenzierung verfügbar waren und eine morphologische Abgrenzung im aktivierten „amöboiden“ Zustand nicht möglich ist.¹ Allerdings zeigt sich, dass sich Mikroglia von Monozyten/Makrophagen aus dem Blut auf einer transkriptionellen Ebene sowie durch Effektor-Funktionen deutlich unterscheidet. Die genauere Beschreibung und zielgerichtete Charakterisierung von Oberflächenproteinen sowie Transkriptionsprofilen in den letzten Jahren machte es möglich, diese zwei Populationen differenziert zu betrachten.

Derzeitige Studienlage

Eine Vielzahl an Studien wurde am experimentellen Tiermodell (experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis/EAE) durchgeführt, und oftmals wurden die beschriebenen Ergebnisse auf den Menschen extrapoliert. Bei der Übertragung dieser Erkenntnisse auf die humane Multiple Sklerose (MS) ergeben sich

jedoch mehrere Probleme, so:

- i) überwiegen bei der MS im Gegensatz zu EAE-Mäusen im Parenchym CD8-T-Zellen (in der EAE CD4-T-Zellen)²
- ii) ist es nur möglich, Teile der Pathologie zu replizieren, und bis jetzt gibt es kein experimentelles Modell, das die Komplexität der MS-Pathologie tatsächlich widerspiegelt. Noch weniger ist über die Interaktion zwischen Mikroglia und anderen Zellen wie z. B. den B-Zellen bekannt, da hier ein experimentelles Modell fehlt. Ganz abgesehen von den speziesspezifischen Unterschieden sind Menschen im Laufe ihres Lebens mit einer Vielzahl von verschiedenen systemischen Infektionen, potenziell toxischen Umweltstoffen usw. konfrontiert. So zeigt sich, dass bereits bei neurologisch unauffälligen Kontrollpatient*innen Mikroglia teilweise ein aktiviertes Zustandsprofil haben.³ Somit könnte sich die Funktion der Mikroglia bei der menschlichen MS und anderen Erkrankungen essenziell von experimentellen Modellen unterscheiden.



Dr. Tobias Zrzavy, PhD
Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

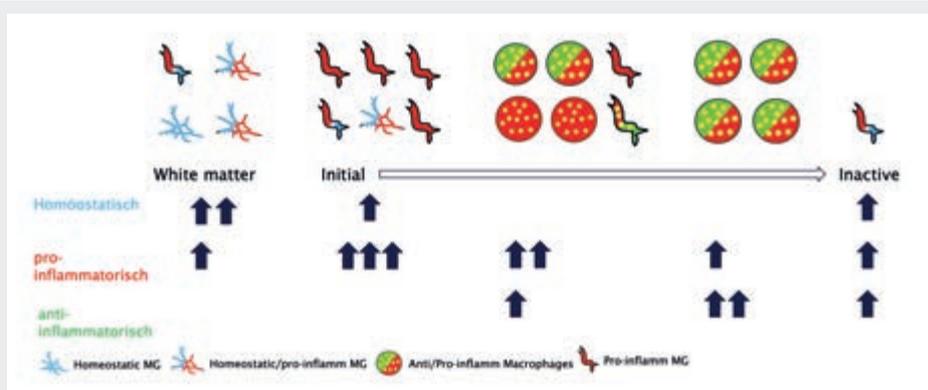
Gegenwärtig: Center for
Neuroinflammation and Experimental
Therapeutics, University of Pennsylvania
Perelman School of Medicine, Philadelphia,
PA, USA (Bar-Or Laboratory)

Aktuelle Erkenntnisse

Während das adaptive Immunsystem bei der Entstehung von klassischen MS-Läsionen eine Rolle spielt, sind Mikroglia und eingewanderte Makrophagen unweigerlich mit Gewebeschäden verbunden und stellen den häufigsten Zelltyp in MS-Läsionen dar.^{4, 5} Die Mechanismen der Gewebedestruktion beinhalten die Produktion entzündlicher Zytokine und reaktiver Sauerstoffspezies oder indirekt z. B. durch die Induktion eines zytotoxischen Astrozyten-Phänotyps.⁶⁻⁸ Andererseits sind Mikroglia und Makrophagen auch an Regenerationsprozessen beteiligt, und ihr Vorhandensein wird mit der Remyelinisierung in Verbindung gebracht.⁹ Unsere sowie weitere

Gruppen konnten in neuropathologischen und Genexpressionsstudien zeigen, dass die proinflammatorischen aktivierten Mikroglia die vorherrschende Quelle von Phagozyten bei der anfänglichen aktiven Läsionsbildung sind, während in späteren Läsionsstadien auch aus dem Blut stammende Makrophagen im Läsionskern vorhanden sind und eine Expression von pro- und antiinflammatorischen Molekülen stattfindet.^{4, 10} Dieses Aktivierungsmuster scheint nicht spezifisch für die MS-Läsion zu sein, denn Ähnliches findet sich auch bei einer

Abb.: Aktivierungsmuster der Mikroglia in klassischen MS-Läsionen/Trauma/Ischämie



Quelle: Tobias Zrzavy/ECTRIMS 2021

ischämischen Läsion oder nach traumatischen Rückenmarksverletzungen.^{11, 12}

Bei Letzteren finden sich jedoch keine sogenannten „slowly expanding lesions“ (SEL), die vor allem in der progressiven MS häufiger vorkommen und charakteristisch einen Rand mit, teils eisenbeladenen, Mikroglia aufweisen, während sie sowie rekrutierte Makrophagen im Kern der Läsion spärlich sind.^{4, 13} Letzteres könnte auch die fehlende Regeneration dieses Läsionstyps miterklären.

Was genau die Aktivierung und Polarisierung der Mikroglia antreibt und sie in einen entzündungsfördernden, potenziell seneszenten Zustand in diesem Läsionstyp versetzt, ist bis jetzt unbekannt.

Obwohl weniger Studien die Mikroglia in kortikalen Läsionsmustern untersucht haben, zeigt sich hier ein ähnliches Muster wie bei den klassisch aktiven Läsionen. Schematisch dargestellt zeigt sich also unter all diesen Bedingungen anfangs eine proinflammatorische Mikroglia-dominierende Entzündungsreaktion, während es im Laufe der Zeit zu einer allmählichen Immigration von Makrophagen aus dem Blut und zur Expression sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Moleküle kommt. Mit dem Abklingen der Läsion

passen sich die Mikroglia wieder einem präaktivierte Phänotyp an (Abb.).

Funktionen bzw. Aktivierungsstatus der Mikroglia

Wie kann man also die Funktionen oder den Aktivierungszustand der Mikroglia in der klinischen Praxis/Studien nutzen?

Mikroglia können mittels PET-Bildgebung dargestellt werden, wobei verschiedene Generationen des Translocator-Proteins (TSPO) als Liganden verwendet werden. Hier konnte gezeigt werden, dass eine höhere Signaldichte bei progressiver MS im Vergleich zur RRMS sowie eine Assoziation zwischen Signaldichte und Krankheitsprogression zu finden ist.¹⁴ Während TSPO eher unspezifische und potenziell nur eine Messung der Mikroglia darstellt¹⁵, werden künftige PET-Liganden verschiedene Mikroglia-Aktivierungszustände erfassen und uns über die In-vivo-Dynamik informieren.

Wie bereits erwähnt, zeigen ca. 40 % der SEL-Läsionen einen sogenannten „Eisenring“, der aus eisenbeladenen Mikroglia besteht.^{16, 17} Dies kann man sich zunutze

machen und mittels eisenspezifischer MRT-Sequenzen den sogenannten „iron rim“ der SEL darstellen. Studien zeigen, dass diese Eisenringe ein potenzieller Marker für Läsionsprogression zu sein scheinen, während ein Expansionsstopp mit einer Abnahme des Eisensignals einhergeht. Ebenso wurde die Zahl der Eisenringe als potenzielles Prognostool postuliert.

Ausblick

Künftige Studien über die Ursachen der (chron)-Aktivierung der Mikroglia und ihre Interaktion mit B-Zellen und CD8-T-Zellen werden uns substanzielle Einblicke und mögliche Therapieoptionen aufzeigen. Klinische Studien mit größeren Patient*innenpopulationen mittels In-vivo-Bildgebung (eisensensitive MRT-Sequenzen, PET) haben das Potenzial, ein neuer Biomarker zu sein, der die zelluläre Pathologie darstellt und die Janus-Rolle der Mikroglia in der MS aufklärt.

Microglia: phenotypical changes during MS disease course

Autor*innen: Zrzavy T

Erschienen:ECTRIMS 2021

1 Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, Quintana FJ. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages—From Origin to Disease Modulation. Annual Review of Immunology. 2021; 39: 251–277.

2 Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: experimental models and reality. Acta neuropathologica. 2017; 133 (2): 223–244.

3 Zrzavy T, Höftberger R, Berger T, Rauschka H, Butovsky O, Weiner H, Lassmann H. Proinflammatory activation of microglia in the brain of patients with sepsis. Neuro-pathology and applied neurobiology. 2019; 45 (3): 278–290.

4 Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. Loss of ‘homeostatic’ microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. Brain: a journal of neurology. 2017; 140 (7): 1900–1913.

5 Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabrieli G, Bien CG, Bauer J, Lassmann H. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. Brain: a journal of neurology. 2018 Jul 1; 141 (7): 2066–2082.

6 Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung W-S, Peterson TC. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017; 541

(7638): 481–487.

7 Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. Nature neuroscience. 2018; 21 (10): 1359–1369.

8 Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Mahad D, Binder CJ, Krumbholz M. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. Brain: a journal of neurology. 2013: awt110.

9 Lloyd AF, Davies CL, Holloway RK, Labrak Y, Ireland G, Carradori D, Dillenburg A, Borger E, Soong D, Richardson JC. Central nervous system regeneration is driven by microglia necroptosis and repopulation. Nature neuroscience. 2019; 22 (7): 1046–1052.

10 Ramaglia V, Sheikh-Mohamed S, Legg K, Park C, Rojas OL, Zandee S, Fu F, Ornatsky O, Swanson EC, Pitt D. Multiplexed imaging of immune cells in staged multiple sclerosis lesions by mass cytometry. Elife. 2019; 8: e48051.

11 Zrzavy T, Schwaiger C, Wimmer I, Berger T, Bauer J, Butovsky O, Schwab JM, Lassmann H, Höftberger R. Acute and non-resolving inflammation associate with oxidative injury after human spinal cord injury. Brain: a journal of neurology. 2021; 144 (1): 144–161.

12 Zrzavy T, Machado-Santos J, Christine S, Baumgartner C, Weiner HL, Butovsky O, Lassmann H. Dominant role of microglial and macrophage innate immune respon-

ses in human ischemic infarcts. Brain Pathology. 2018; 28 (6): 791–805.

13 Jäckle K, Zeis T, Schaeren-Wiemers N, Junker A, van der Meer F, Kramann N, Stadelmann C, Brück W. Molecular signature of slowly expanding lesions in progressive multiple sclerosis. Brain: a journal of neurology. 2020; 143 (7): 2073–2088.

14 Sucksdorff M, Matilainen M, Tuisku J, Polvinen E, Vuorimaa A, Rokka J, Nylund M, Rissanen E, Airas L. Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis. Brain: a journal of neurology. 2020; 143 (11): 3318–3330.

15 Nutma E, Gebro E, Marzin MC, van der Valk P, Matthews PM, Owen DR, Amor S. Activated microglia do not increase 18 kDa translocator protein (TSPO) expression in the multiple sclerosis brain. Glia. 2021 Oct; 69 (10): 2447–2458.

16 Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, Auff E, Leutmezer F, Tractinsky S, Lassmann H. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. Acta neuropathologica. 2017; 133 (1): 25–42.

17 Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, Garton T, Smith MD, Jin J, Fitzgerald KC, Song A, Liu P, Lin J-P. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. Nature. 2021; 597 (7878): 709–714.

Wie sieht die zielgerichtete Therapie der Zukunft aus?

Zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation sei die Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) als progressiv verlaufende Entmarkung und Neurodegeneration bereits in vollem Gange, stellte Prof. Massimo Filippi, Mailand, fest. Auf dem virtuellen ECTRIMS 2021 beschäftigte sich ein Symposium damit, was dies aktuell und in Zukunft für die klinische Praxis bedeutet und wie eine optimierte zielgerichtete Therapie aussehen könnte.

Redaktion: Dr. Alexander Kretschmar

Derzeit gilt für die schubförmige MS (RMS) ein Behandlungsparadigma, das auf einer Basistherapie und auf der Möglichkeit einer Eskalation zu hochwirksamen Therapien bei unzureichender Kontrolle der Krankheitsaktivität basiert.¹ In der Diskussion um die beste Therapiesequenz mehrte sich aber die Evidenz, dass diese Behandlungsempfehlung nicht für alle Patient*innen die beste Entscheidungsgrundlage darstellt. „Gerade in den ersten Jahren passiert aber so viel im Gehirn, was den langfristigen Outcome beeinflusst“, mahnte Prof. Gavin Giovannoni, London. Viele MS-Patient*innen zeigen schon früh im Krankheitsverlauf auch kognitive Beeinträchtigungen.²

Für die Neuroimmunologin Prof. Laura Airas, Turku, sind klinische und MRT-Signale einer hohen inflammatorischen Krankheitsaktivität ein Anlass, über eine Ein- bzw. Umstellung auf hochwirksame krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) nachzudenken. Mit zunehmender Krankheitsdauer bilden sich im Gehirn chronisch diffuse Entzündungsprozesse in Form chronisch aktiver Läsionen, sog. „schwelender“ Läsionen („smoldering lesions“) – vorwiegend in der weißen Substanz. Sie sind durch scharf begrenzte Entmarkungsherde mit einem Makrophagen-Mikroglia-Saum und mit einem charakteristischen paramagnetischen Ringsaum von mit Eisen beladenen Phagozyten („Rim“) charakterisiert. Dieser Ringsaum lasse sich im Routine-MRT – sozusagen als Biomarker der Krankheitsprogression – nachweisen, so Airas.³

Letztendlich solle durch eine frühe hochwirksame Therapie nicht nur die schubassoziierte Progression, sondern auch die nichtschubassoziierte Progression reduziert werden, meinte Prof. Martin Duddy, Belfast. In aktuellen Register- und Beobachtungsstudien hatten diejenigen Patient*innen, die bereits früh im Krankheitsverlauf hochwirksame DMT als Erstlinientherapie erhielten oder früh darauf umgestellt wurden, ein besseres Ergebnis als jene mit späterer Umstellung.^{4, 5} Das bedeutet auch, dass dadurch die Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu den Basistherapeutika verbessert sowie die Konversion in eine sekundär progrediente MS (SPMS) verzögert

werden können.^{6, 7} Diese Real-World-Erfahrungen sollten laut Duddy eine Motivation sein, diese frühe Umstellungsoption früher und konsequenter zu nutzen. Es ergibt für ihn keinen Sinn, mit dem Einsatz dieser DMT über Jahre zu warten und dieses Therapiefenster verstreichen zu lassen.

Neue therapeutische Targets

Für die Zukunft solle eine zielgerichtete Therapie der MS stärker auf das individuelle Muster von Pathomechanismen im Gehirn ausgerichtet sein, meinte Dr. Ann Bass, San Antonio. Im Verlauf der MS-Pathogenese verändern aktivierte Mikroglia ihren Phänotyp von einem antiinflammatorischen M2- zu einem inflammatorischen M1-Phänotyp und werden zum Treiber einer aktiven Demyelinisierung und Neurodegeneration in der späteren MS-Phase.⁸ Der Nachweis proinflammatorischer Mikroglia in Läsionen ist mit kognitiven Defiziten assoziiert, mit einer Mikrogliose in der Hippocampusregion mit depressiven Verstimmungen. Mikroglia sind offenbar auch an der Entwicklung neuropathischer Schmerzen beteiligt.⁹ Zurzeit ist dies aber noch Zukunftsmusik, weil es derzeit – vielleicht mit Ausnahme der Sphingosin-1-Modulatoren – noch keine DMT gibt, die in relevantem Ausmaß direkt im Gehirn wirksam sind. Auch auf Biomarkerebene gibt es keine spezifischen Marker für die verschiedenen Neurodegenerationsprozesse. Die Neurofilament-Leichtketten (NfL) als Biomarker des neuronalen Zelluntergangs sind als Summscore unterschiedlicher Prozesse zu verstehen. ■

1 Montalban X et al. Eur J Neurol. 2018; 25: 215–237.

2 Sumowski JF et al. Neurology. 2018; 90(6): 278–288.

3 Gillen KM et al. Front Immunol. 2018; 9: 255.

4 ree B et al. Curr Opin Neurol. 2019; 32(3): 365–377.

5 He A et al. Lancet Neurol. 2020; 19(4): 307–316.

6 Brown JW et al. JAMA. 2019; 321(2): 175–187.

7 Giovannoni G et al. Mult Scler Relat Disord. 2016 Sep; 9(Suppl. 1): S5–S48.

8 Cherry JD et al. J Neuroinflammation. 2014; 11(1): 98.

9 Chitnis T et al. ECTRIMS. 2021; Abstract P234.

Entgeltliche Einschaltung

Ofatumumab (Kesimpta®) Early Use

Neuer subkutaner Anti-CD-20-Antikörper bei schubförmiger Multipler Sklerose

Mit Ofatumumab steht uns ein neuer subkutaner Anti-CD-20-Antikörper zur Verfügung, der für die Therapie erwachsener Patient*innen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) und aktiver Erkrankung, definiert durch den klinischen oder bildgebenden Befund, zugelassen ist.¹

Autorin: Dr. Franziska Di Pauli, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Aktuelle Datenlage: Die Behandlung mit Ofatumumab führt bereits nach 2 Wochen zu einer anhaltenden B-Zell-Depletion. Die Therapie wird als subkutane Selbstinjektion mit einer Dosis von 20 mg, initial in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von anschließenden monatlichen Gaben beginnend ab Woche 4, verabreicht.

Die Wirksamkeit von Ofatumumab bei RMS-Patient*innen wurde in 2 doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien mit gleichem Design (ASCLEPIOS-Studie I bzw. ASCLEPIOS-Studie II) nachgewiesen: Ofatumumab senkte die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) um 50,5 % bzw. 58,5 % in einem medianen Beobachtungszeitraum von 1,6 Jahren im Vergleich zum aktiven Komparator Teriflunomid (p-Wert je < 0,001). In den gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte sich zudem eine signifikante Reduktion einer nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression um 34,4 % (sekundärer Endpunkt, p = 0,002).² Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien waren Infektionen (51,6 % mit Ofatumumab behandelte vs. 52,7 % mit Teriflunomid behandelte Patient*innen) und injektionsbedingte Reaktionen (20,6 % mit Ofatumumab vs. 15,0 % mit Teriflunomid behandelte Patient*innen). Schwere Infektionen traten bei 2,5 % bzw. bei 1,8 % der behandelten Patient*innen auf. Die Normalisierung der B-Zellen auf die untere Nachweisgrenze bzw. auf den Ausgangswert scheint nach einer medianen Zeit nach Absetzen von 24,6 Wochen erreicht zu sein.¹

Therapie: zwei Vorgehensweisen favorisiert: Bei der Behandlung einer aktiven RMS werden aktuell – entsprechend dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der zur Verfügung stehenden krankheitsmodifizierenden Therapien – vorwiegend zwei Vorgehensweisen favorisiert:

1. die Eskalationsstrategie mit Beginn einer moderat wirksamen Therapie mit relativ sicherem Nebenwirkungs- und Risikoprofil und **2. der frühe Einsatz** einer höher effektiven Substanz wie z. B. Alemtuzumab, Cladribin, Natalizumab, Ocrelizumab oder S1P-Modulatoren.³ Die Wirksamkeitsdaten auf die Schubrate von Ofatumumab im Vergleich zu dem aktiven Komparator Teriflunomid bedingen die Einordnung von Ofatumumab zu den stärker wirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien.³ Nichtrandomisierte Studien wie sogenannte Real-World- und Registerdaten weisen klar darauf hin, dass bestimmte Patient*innengruppen von dem frühen Einsatz von hochwirksamen Therapien in Bezug auf das Auftreten von Schüben und Fortschreiten der Behinderungsprogression profitieren können. Eindeutige Kriterien, welche Patient*innengruppe

von einem frühen Einsatz dieser Substanzen profitieren, liegen derzeit nicht vor. Entsprechend den aktuell präsentierten ECTRIMS/EAN-Guidelines (ECTRIMS 2021⁴) sollte die Wahl der Therapie nach Bewertung der klinischen und bildgebenden Krankheitsaktivität in Zusammenschau mit patient*innenspezifischen Faktoren und Risiken erfolgen. Komorbiditäten, die das Infektionsrisiko beeinflussen, wie auch der JCV-Antikörper-Status sollten vom behandelnden Neurologen bzw. der behandelnden Neurologin mit in die Diskussion einbezogen werden und letztendlich gemeinsam mit den Patient*innen zu einer sogenannten Shared Treatment Decision führen. Auch die neuen DGN-Leitlinien empfehlen in bestimmten Fällen den Einsatz einer hochwirksamen Therapie bereits bei therapienaiven RMS-Patient*innen. Als mögliche klinische Charakteristika, die für einen hochaktiven Verlauf sprechen und diese Therapiestrategie rechtfertigen, werden laut DGN die folgende Punkte gewertet:

- ein schweres alltagsrelevantes Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie,
- schlechte Erholung von den ersten beiden Schüben,
- eine hohe Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei Jahren oder ≥ 2 im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn,
- ein EDSS $\geq 3,0$ im ersten Jahr und/oder
- Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr.⁵

Ziel zukünftiger Studien und bereits laufender Studien ist die Identifikation von Surrogatmarkern, die eine Therapiestratifizierung bereits zu Erkrankungsbeginn erlauben und somit die Therapieentscheidung erleichtern.

Fazit: Zusammenfassend steht mit Ofatumumab eine neue stark wirksame krankheitsmodifizierende Therapie für Patient*innen mit einer aktiven RMS und der Möglichkeit einer subkutanen Injektion zur Verfügung. Eine frühe Einstellung auf Ofatumumab kann bereits zu Krankheitsbeginn nach Bewertung der wahrscheinlichen Krankheitsaktivität (mit Charakteristika, die einen eher aktiven Verlauf nahelegen), der Berücksichtigung des Sicherheitsprofils und patient*innenspezifischer Faktoren erwogen werden und stellt somit eine gute Alternative zu den bereits zugelassenen Substanzen in dieser Kategorie dar. ■

¹ Fachinformation Kesimpta®, Stand 11/21.

² Hauser S et al. N Engl J Med. 2020; 383(6): 546–57.

³ Wiendl H et al. Nervenarzt. 2021; 92(8): 773–801.

⁴ Montalban X. ECTRIMS/EAN-Guidelines, Stand 10/2021.

⁵ DGN-Leitlinien Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, Stand 10/21.

Entgeltliche Einschaltung

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS): Ozanimod (Zeposia®)

Frühe Behandlung mit Fokus auf Kognition

Ein frühes Eingreifen mit hocheffektiven Wirkstoffen führt zu besseren Outcomes. Dies betrifft auch die Kognition, ein vor allem für das Berufsleben der Patient*innen unerlässlicher Faktor, berichten Expert*innen am diesjährigen ECTRIMS. Mittlerweile steht zudem fest, dass die kognitive Beeinträchtigung nicht nur als Prädiktor der Behinderungsprogression, sondern auch als Indikator der aktuellen Krankheitsaktivität angesehen werden kann. *Redaktion: Dr. Lydia Unger-Hunt*

Eine frühe Intervention bei Multipler Sklerose (MS) ist mit einer Reihe von Vorteilen für die Patient*innen verbunden: Das Vorgehen führt zu besseren Ergebnissen für den*die Patienten*Patientin und erlaubt eine langfristig bessere Prognose. Frühe Intervention verzögert die Konversion von CIS zu CDMS („clinically isolated syndrome“, „clinically definite MS“), reduziert die Behinderungsprogression gemessen am EDSS („extended disability status scale“) und vermindert die Konversion zur sekundär progredienten MS, zitiert Univ.-Prof. Dr. Bruno Brochet von der Universität Bordeaux die Datenlage.¹

Rasches Eingreifen mit hocheffektiven Therapien erforderlich:

Auch die Kognition lässt sich durch die frühe Therapie positiv beeinflussen, ergänzt Univ.-Prof. Dr. Iris-Katharina Penner von der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Eine Studie an Patient*innen mit MS im Frühstadium (einschließlich CIS) evaluierte den Einfluss einer IFN- β -1b-Behandlung vs. Placebo auf die kognitive Leistung, die mittels PASAT-3-Test („paced auditory serial addition test 3“) bewertet wurde.² Die Studie lief über fünf Jahre, nach zwei Jahren war für Patient*innen im Placeboarm ein Switch auf IFN möglich. Zwei Ergebnisse waren hier von Bedeutung: „Erstens zeigten IFN-Patient*innen eine bessere Leistung über zwei, aber auch über fünf Jahre. Zweitens: Bei frühem Beginn liegen bessere Ergebnisse vor, sowohl bei guter als auch bei bereits beeinträchtigter kognitiver Funktion bei Baseline.“

Ebenso wichtig wie die frühe Einleitung ist auch die Wahl der adäquaten Therapie, „vor allem dann, wenn wir unser Ziel erreichen wollen, nämlich die Krankheitsaktivität zu unterbinden“, betont nachfolgend Univ.-Prof. Dr. Dawn Langdon von der Universität London. Ein Maß dafür, inwieweit das gelingt, ist das Erreichen des NEDA („no evidence of disease activity“), beurteilt anhand von klinischen und MRT-Läsionsdaten. Eine aktuelle Registerstudie zeigte für Patient*innen mit Erstlinientherapie in Form von hocheffektiven Therapien (Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab) vs. moderat-effektiven Therapien (IFN, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat) einen signifikanten Benefit bezüglich des primären Endpunkts NEDA: Nach einem Jahr auf einem Wirkstoff erreichten diesen Endpunkt jeweils 68,0 vs. 36,0 % der Patient*innen, nach dem zweiten Jahr waren es 52,4 vs. 19,4 %.³

Kognition und Gehirnvolumenverlust: Eine laut Prof. Penner „überzeugende“ Studie empfahl, kognitive Parameter in NEDA zu inkludieren, um die Krankheitsprogression umfassender bewerten zu können. „Denn in dieser Untersuchung hatten 58,3 % der Pati-

ent*innen trotz NEDA-3 (Freiheit von Schüben, Progression und MRT-Aktivität) einen kognitiven Abbau in mehr als zwei Domänen“, so die deutsche Neurologin Katharina Penner.⁴

Auch der Gehirnvolumenverlust („brain volume loss“, BVL) wird durch die Wahl der frühen Behandlung beeinflusst, wie die DAYBREAK-Studie nachwies.⁵ Auch hier stachen zwei Ergebnisse hervor, erklärt Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Hartung vom Universitätskrankenhaus Düsseldorf: Ein Switch nach 24 Monaten von IFN- β -1a auf Ozanimod reduzierte zwar die Rate verschiedener Formen des BVL (Gesamthirnvolumen, kortikale graue Substanz, Thalamus) im Vergleich zu vor dem Switch. Doch nach bis zu fünfjährigem Follow-up war der globale BVL in der Switch-Gruppe immer noch höher als bei jenen Patient*innen, die von Beginn an kontinuierlich Ozanimod erhalten hatten. Das heißt: „Die Patient*innen, die nicht von Anfang an Ozanimod erhielten, konnten diesen Nachteil nicht mehr aufholen.“

Kognition: Schlüssel für berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität:

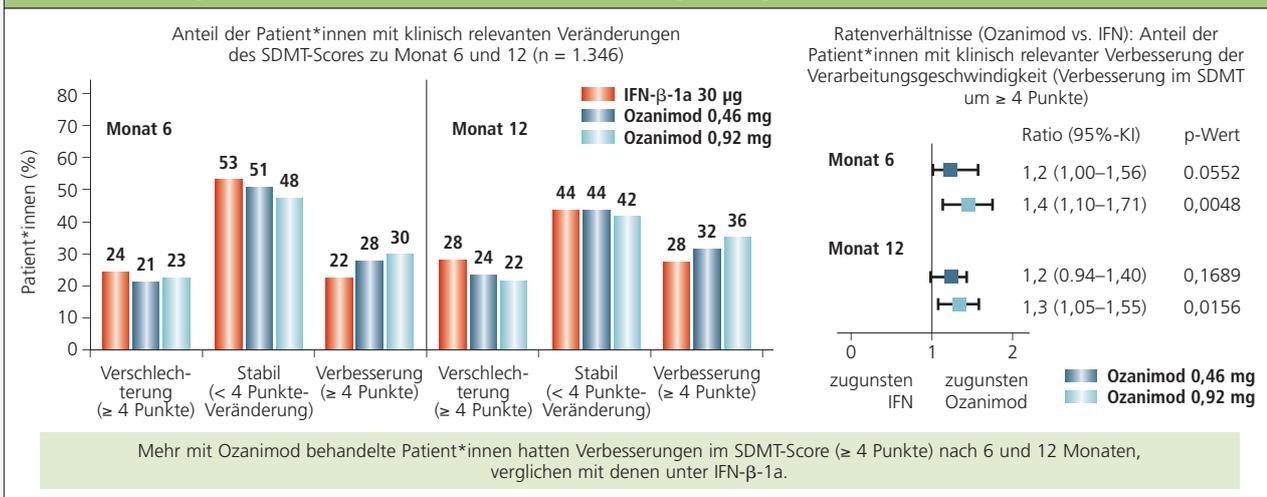
Warum ist die Kognition so wichtig? „Der Einfluss der Kognition beziehungsweise deren Verlust ist enorm, nicht nur für MS-Patient*innen selbst, sondern auch für deren Angehörige sowie die Gesellschaft im Allgemeinen“, so Prof. Hartung. Einen wichtigen Aspekt sieht der deutsche Neurologe aber vor allem in der Beeinflussung von beruflicher Tätigkeit und Lebensqualität:

- Bei kognitiv beeinträchtigten Patient*innen ist eine höhere Arbeitslosigkeitsrate im Vergleich zu MS-Patient*innen ohne kognitive Beeinträchtigung zu beobachten.⁶
- Die kognitive Beeinträchtigung ist mit niedrigerer Lebensqualität assoziiert.⁶

Mittlerweile steht zudem fest, dass verminderter SDMT („symbol digit modalities test“), das bedeutet eine Verlangsamung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, ein Prädiktor für Arbeitslosigkeit ist.⁷ Und: Liegt eine kognitive Beeinträchtigung bereits bei Diagnosestellung vor, ist damit ein höheres Risiko für die Progression der Behinderung sowie den Übergang in eine sekundär progressive Phase verbunden, also „die langfristigen Outcomes des Patient*innen“, berichtet Prof. Penner.⁸ Diese Tatsache sollte auch Kliniker*innen überzeugen, „dass die Evaluierung des kognitiven Status zu Baseline dem behandelnden Arzt eine gute Vorhersage für die Evolution der Krankheit erlaubt“.

Effektivität von Rehabilitationsstrategien und DMT: Rehabilitationsstrategien können die kognitiven Outcomes verbessern: Eine

Abb.: Behandlungswahl kann zu klinisch relevanter Verbesserung der Kognition führen¹¹



computerisierte, zu Hause durchgeführte zwölfwöchige kognitive Rehabilitation zeigte sich in einer Studie als machbare Option, die eine signifikante Verbesserung des SDMT vs. Kontrollen erlaubte.⁹ „Erwähnenswert ist hier auch die Compliance-Rate von mehr als 70 %, ohne dass die Patienten eine größere Unterstützung erhalten hätten“, unterstreicht Prof. Langdon. „Das Trainingsprogramm kann also ressourcenschonend und ohne komplizierte Anleitung vom Patienten selbst zu Hause durchgeführt werden.“

Eine große Metaanalyse von 44 Studien mit mehr als 7.000 Patient*innen wiederum ergab für krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) einen geringen bis moderaten positiven Effekt auf die Kognition, erläutert Prof. Hartung.¹⁰ „Das war allerdings eine Untersuchung zu DMT im Allgemeinen. Doch gibt es auch Daten zu den einzelnen Therapien? Lässt sich sagen, dass die Wahl einer bestimmten DMT in einer klinisch signifikanten Verbesserung der Kognition resultiert?“ Ja, lautet die Antwort: In einem randomisiert kontrollierten Phase-III-Trial zu Ozanimod vs. IFN-β-1a hatten signifikant mehr Ozanimod-Patient*innen eine klinisch bedeutsame Verbesserung im SDMT-Score (≥ 4 Punkte) zu Monat sechs und zwölf als solche unter IFN-β-1a (Abb.).¹¹

Kognitionsprüfung in der klinischen Praxis: Die Integration der Kognitionsprüfung muss nicht übermäßig viel Zeit in Anspruch nehmen, erinnert Prof. Brochet. Für die tägliche klinische Praxis sei zur Feststellung einer kognitiven Störung aber neben dem SDMT auch der CSCT geeignet („computerised speed cognitive test“), die beide „lediglich rund fünf Minuten“ dauern. Das BICAMS-Testverfahren wiederum („brief international cognitive assessment for MS“) erfordert 15 Minuten und sollte jährlich oder halbjährlich durchgeführt werden, evaluiert werden hier das verbale und das visuelle Gedächtnis sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Prof. Langdon: „Der Vorteil liegt darin begründet, dass der Test nicht von einem Spezialisten durchgeführt werden muss, sondern auch von sonstigen Angehörigen des medizinischen Fachpersonals, und zudem nicht viele Materialien benötigt.“

Ein Cave kommt hierzu allerdings von Prof. Penner: „Wir haben den BICAMS an 65 Zentren in Deutschland an mehr als 1.500 Patient*innen evaluiert und dessen Machbarkeit bestätigt. Dies gilt jedoch nur bei wirklich sorgfältiger und damit auch zeitintensiver

Anleitung der Personen, die diese Untersuchung durchführen.¹² Der BICAMS kann bei richtiger Durchführung eine entscheidende Rolle spielen: In einer Studie wurde bei 25 % der Patient*innen mit einem EDSS ≤ 4,0 die kognitive Einschränkung zunächst übersehen, diese trat erst nach der Bewertung des BICAMS zu Tage.¹³ „Für die Praxis bedeutet dies, dass speziell bei niedriger Behinderung der EDSS die kognitive Beeinträchtigung nicht ausreichend erfasst und der BICAMS hier besonders wichtig sein kann“, so die britische Neurologin Dawn Langdon.

Kognition in Behandlungsentscheidungen aufnehmen: Wie die Erhebung der Kognition die Behandlungsentscheidungen unterstützen kann, zeigt das „multiple sclerosis decision model“ (MSDM), das von Prof. Penner vorgestellt wurde. Es erfasst den kognitiven Status mittels SDMT, neuropsychologische Outcomes wie Fatigue, Depression, Ängstlichkeit und Lebensqualität durch Patient*innenbefragungen und schließt außerdem Standardmessungen der Schubrate, Behinderungsprogression und MRT ein. „Zu betonen ist, dass der SDMT auch ein Marker für Behinderungsprogression ist: Ein wirklicher Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt auch Krankheitsaktivität an. Es wäre meiner Meinung nach ein wirklich progressiver Schritt, zu erkennen, dass kognitive Beeinträchtigungen eben nicht nur wie bereits erwähnt eine prädiktive Rolle für die Behinderungsprogression spielen, sondern auch ein Indikator der aktuellen Schub- oder Aktivitätssituation sind.“¹⁴ Die Kognition sollte daher sowohl im NEDA als auch im EDSS berücksichtigt werden und damit auch in die Behandlungsentscheidungen einfließen, schließt Prof. Katharina Penner ab. ■

Quellen: (letzter Zugriff Oktober 2021)

- 1 Edan G et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1183–1189.
- 2 Penner IK et al., Mult Scler 2012; 18: 1466–1471.
- 3 Simonsen CS et al., Front Neurol 2021; 12: 693017.
- 4 Damasceno A et al., Mult Scler 2016; 22(1): 64–72.
- 5 Arnold DL et al., EAN 2021; Abstract OPR-088.
- 6 Campbell J et al., Postgrad Med 2017; 93: 143–147.
- 7 Renner A et al., Mult Scler Relat Disord 2020; 46: 102559.
- 8 Pitteri M et al., Mult Scler 2017; 23: 848–854.
- 9 Campbell J et al., Neural Plast 2016; 2016: 4292585.
- 10 Landmeyer NC et al., Neurology 2020; 94: e2372–e2383.
- 11 DeLuca J et al.,ECTRIMS 2018 ; P556.
- 12 Filser M et al.,ECTRIMS 2017 ; P1095.
- 13 Sacca F et al., Mult Scler 2017; 23: 1289–1296.
- 14 Stangel M et al., Ther Adv Neurol Disord 2015; 8: 3–13.

Entgeltliche Einschaltung

Multiple Sklerose

BTK-Inhibitoren zielen auf Schlüsselimmunzellen im ZNS ab

Derzeit verfügbare Behandlungen der Multiplen Sklerose zielen vor allem auf die akute Entzündung in der Peripherie ab. Mit Entdeckung der immunpathologischen Vorgänge im ZNS als ein Schlüsselfaktor der Behinderungsprogression sei auch der Bedarf an neuen, zentralen Zielstrukturen und entsprechend wirksamen Therapeutika aufgekommen, erklärten Experten eines Rundtischgesprächs am diesjährigen ECTRIMS. Eine dieser möglichen Zielstrukturen ist die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Nachfolgend handelt es sich um eine Zusammenfassung der Experten-Statements vom Round-Table beim ECTRIMS-Symposium.

Laut der Expertenrunde sind neue Zielstrukturen in der Behandlung der MS notwendig. Denn derzeit verfügbare krankheitsmodifizierende Medikamente zielen auf die akute Entzündung ab, sprechen aber die chronische Entzündung sowie die Neurodegeneration möglicherweise nicht immer adäquat an. Zudem können hocheffektive Behandlungen mit Problemen der Sicherheit und Verträglichkeit wie anhaltende B-Zell-Depletion, schwere Infektionen, sekundäre Autoimmunität oder Malignome verbunden sein. Aus Patient*innensicht sind ebenfalls noch viele Bedürfnisse, wie etwa die anhaltende Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression, nicht angesprochen. Erforderlich sind neue Therapien mit Wirkung auf die immunpathologischen Vorgänge innerhalb des ZNS, die in Hinblick auf die Behinderungsprogression einen Schlüsselfaktor darstellen. Das ultimative Ziel ist die Verzögerung oder sogar Umkehrung der Behinderungsprogression, die für Patient*innen eine so schwere Beeinträchtigung darstellt.

Aus Patient*innensicht sind Fatigue, Kognition und körperliche Funktionen sehr wichtig, diese Punkte sollten ebenfalls angesprochen werden. Vor allem bei hochaktiver Krankheit wäre eine frühe Intervention wichtig, um langfristige Folgen zu verhindern. Es gibt ein „window of opportunity“, aber es wird nicht immer früh genug behandelt. Die Expertengruppe erklärt, dass die derzeit verfügbaren Medikamente nicht ausreichend ansprechen.

In einem schwedischen MS-Register wurde unter früher Intervention – innerhalb eines Jahres – vs. späteres Eingreifen eine signifikante Verzögerung bis zum Zeitpunkt des EDSS 4 erreicht.

Es scheint klar, dass derzeit keine große Bandbreite krankheitsmodifizierender Therapeutika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen besteht, und selbst solche mit hoher Effektivität erlauben keine ausreichend starke Beeinflussung der Progression. Warum nicht?

Verwiesen wurde auf die Kompartimentalisierung der Effekte: B- und T-Zellen sowie periphere Makrophagen treiben die Schübe voran. Aber die zentralen Vorgänge wie die Neuroinflammation hinter

der Blut-Hirn-Schranke (BHS) werden durch Mikroglia und zentrale Makrophagen getrieben. Die meisten, wenn nicht alle der derzeit verfügbaren Therapien zielen allerdings auf periphere B- oder T-Zellen ab, also außerhalb des ZNS. Eine hohe Effektivität gegen B-Zellen hat aber keinen wesentlichen Einfluss auf ZNS-Vorgänge, da Antikörper nicht BHS-gängig sind. Daraus erklärt sich der bislang ungedeckte Bedarf für Therapeutika, die neuroprotektiv wirken und einen dämpfenden Effekt auf die Mikroglia haben. Zu solchen Therapeutika zählen die BHS-gängigen BTK-Inhibitoren (BTKi).

Andere neue Therapeutika zielen auf die Remyelinisierung, die Immuntoleranz oder das Darmmikrobiom ab, BTK-Inhibitoren sind aber in der Forschung am meisten fortgeschritten, es befinden sich drei bis vier Kandidat*innen in Phase-III-Studien.

BTK werden auf Memory-B-Zellen und Mikroglia exprimiert, und laut experimenteller Evidenz liegt bei MS eine hohe BTK-Aktivierung in Gedächtnis-B-Zellen vor. Die BTK-Hemmung hat damit das Potenzial, wirkliche Schlüsselimmunzellen anzuvisieren. Damit verbunden ist auch die Hoffnung, Mechanismen der Behinderungsprogression anzusprechen. Es ist natürlich derzeit viel theoretisches Wissen, man sollte auf die Ergebnisse der Phase-III-Studien warten, so die Experten. Insgesamt scheint die BTK-Hemmung aber eine vielversprechende Option zu sein.

Zu BTKi liegen erste Ergebnisse vor, die auf eine Reduktion der T1Gd⁺-Läsionen und der jährlichen Schubrate verweisen; Phase-III-Resultate sollten im September 2023 verfügbar sein. Zusammenfassend kann gesagt werden: Es ist klar, dass es auch in den Frühstadien der MS ZNS-kompartimentalisierte neurodegenerative Vorgänge gibt, die therapeutisch anvisiert werden müssen. Und das ist laut Meinung der Experten nach das Positive an BTKi: Sie helfen nicht nur bei den bekannten Prozessen in der Peripherie, sondern haben auch das Potenzial, andere Pfade beeinflussen zu können. BTKi könnten daher möglicherweise auch als Erstlinientherapie Einsatz finden. ■

Entgeltliche Einschaltung

Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) bei Multipler Sklerose

Was sind die Bedürfnisse der Patient*innen?

Für Betroffene sind neben Wirksamkeit und Sicherheit einer MS-Behandlung auch der Komfort des Einnahmeschemas und der geringe Monitoringaufwand von Bedeutung. Weitere wichtige Themen für Patient*innen seien außerdem die Familienplanung sowie derzeit auch Informationen zur SARS-CoV-2-Pandemie beziehungsweise zur entsprechenden Impfung, berichten Expert*innen am diesjährigen ECTRIMS. Redaktion: Dr. Lydia Unger-Hunt

Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS) möchten nicht nur, dass Therapien die Krankheit möglichst rasch, effektiv und nebenwirkungsarm kontrollieren. Wichtig sei für Betroffene außerdem, dass die Therapien in der Praxis einfach zu verabreichen seien und die Behandlung sowie deren Verlaufskontrolle den beruflichen und privaten Alltag nur geringfügig belasteten. Diese Faktoren gelte es bei der Auswahl einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) daher „möglichst gut zu berücksichtigen“, so die Expert*innen.

Effektiv und belastungsarm

Der Wunsch nach einer „möglichst raschen“ Wirkung lässt sich an der „speed of onset of action“ von Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) beobachten: Eine 2-jährige Studie habe bereits ab dem Ende des 1. Monats der Behandlung eine signifikante Reduktion aktiver Läsionen erbracht.¹ Zudem zeigte sich bei Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität eine Reduktion um 67 Prozent des relativen Risikos der annualisierten Schubrate sowie eine 82-prozentige Reduktion der Zeit bis zur bestätigten Progression des EDSS nach 6 Monaten (jeweils vs. Placebo).² Dies bestätigt die hohe Effektivität dieser Immunrestitutionstherapie (IRT). Patient*innen, die früher im Krankheitsverlauf Cladribin-Tabletten einnahmen, hatten ein niedrigeres Schubrisiko; bei Patient*innen mit ≥ 2 früheren DMT traten mehr Schübe als bei Patient*innen mit 0–1 früheren DMT auf. Das Dosierungsschema von Cladribin-Tabletten wiederum ermöglicht den für Patient*innen wichtigen Anwendungskomfort: Cladribin-Tabletten werden in den Monaten 1 + 2 der Behandlungsjahre 1 + 2 eingenommen, in den Jahren 3 und 4 sind keine weiteren Dosierungen erforderlich; insgesamt sind in 2 Behandlungsjahren maximal 20 Behandlungstage vorgesehen.³ Auch der Monitoringaufwand ist gering: Die Patient*innen benötigten vor der Behandlung eine Magnetresonanztomografie sowie Screenings für u. a. Infektionen und Krebserkrankungen; während der Behandlung sei dann lediglich eine Lymphozytenzählung in den Monaten 3 und 7 vorgesehen.³

Verbesserte Lebensqualität – auch in der Pandemie

Patient*innen möchten vor allem wissen, wie das tägliche Leben und die Lebensqualität durch die Therapie beeinflusst werden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die CLARIFY-MS-Phase-IV-Studie, die Ärzt*innen dabei helfen kann, den Einfluss einer Therapie auf die Lebensqualität der Patient*innen besser zu verstehen.⁴ Primärer Endpunkt war die gesundheitsbezogene Le-

bensqualität von Patient*innen mit schubförmig remittierender MS. Unter Cladribin-Tabletten sei eine signifikante Verbesserung der körperlichen und psychischen Lebensqualität vs. Baseline zu beobachten, wobei diese Veränderungen im Bereich von 4 Punkten auf einer 10-Punkte-Skala lagen und damit als sehr relevant anzusehen seien. Ein weiteres sehr wichtiges Ergebnis war laut einem der Vortragenden, dass diese Verbesserung sogar während der aktuellen Coronapandemie aufgetreten sei, „deren negativer Einfluss auf die psychische Gesundheit aufgrund der sozialen Isolation ja als bestätigt gilt“.

Pandemie und Familienplanung

Bezüglich der Coronapandemie gilt für MS-Patient*innen, dass das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion und eines COVID-19-Krankheitsverlaufs insgesamt ähnlich wie für die Allgemeinbevölkerung ist.^{5, 6} Eine Assoziation zwischen DMT und COVID-19-Schweregrad liegt nicht vor, diese Therapie sollte daher grundsätzlich nicht unterbrochen oder abgesetzt werden. Außerdem sollten sich laut Empfehlung der Internationalen MS-Föderation alle MS Patient*innen – auch unter DMT – gegen COVID-19 impfen lassen.⁷ Unter Cladribin-Tabletten liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und zu anderen MS-Populationen kein höheres Risiko eines schweren Verlaufs vor, und diese Patient*innen haben ein ähnliches Immunansprechen auf eine mRNA-Impfung wie unbehandelte Patient*innen sowie gesunde Probanden.^{8, 9}

Das Thema Familienplanung sei ebenfalls ein häufiges Thema bei Patientinnen. Die Schwangerschaft solle in einer stabilen Krankheitsphase erfolgen und wenn dies hinsichtlich der Behandlung möglich ist. IRT stellten einen „einzigartigen“ Behandlungsansatz für die Familienplanung von MS-Patientinnen dar, da die Lymphozyten transient reduziert und nachfolgend wieder rekonstituiert würden. Ab diesem Zeitpunkt, nämlich 6 Monate nach der letzten Dosierung im 2. Behandlungsjahr, ist eine Schwangerschaft jedenfalls möglich.^{10, 11} ■

1 De Stefano N et al. ACTRIMS-ECTRIMS. 2020; P0382.

2 Giovannoni G et al. Mult Scler. 2019; 25: 819–827.

3 MAVENCLAD® EU SmPC, Feb 2021.

4 Solari A et al. ECTRIMS. 2021; P238.

5 Evangelou N et al. J Neurol Neurosurg Psych 2023; 3: 107–109.

6 Louapre C et al. JAMA Neurol. 2020; 77: 1079–1088.

7 www.msif.org.

8 Giovannoni G et al. ECTRIMS. 2021; P766.

9 Achiron A et al. Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 75628642111012835#.

10 Simone IL et al. Front Neurol. 2021.

11 Soelberg-Sorensen P et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019; 12.

Entgeltliche Einschaltung

Vom Gruppendurchschnitt zur Einfallbewertung

Wie flexibel kann die MS-Therapie sein?

Die Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) muss sich den vielfältigen Lebenssituationen der Patient*innen anpassen können. Mit dem letzten Innovationsschub krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) steht jetzt eine umfangreiche Palette von Wirkstoffen zur Verfügung, mit der eine individualisierte Therapie entsprechend den Bedürfnissen der Patient*innen weiter verbessert werden kann. Auf dem virtuellen ECTRIMS 2021 diskutierte eine Expert*innenrunde unter der Leitung von Prof. Gavin Giovannoni, London, anhand mehrerer Fallvignetten die Entscheidungsmöglichkeiten in verschiedenen Szenarien.

Redaktion: Dr. Alexander Kretzschmar

Auf dem Weg zur individuellen Risikoeinschätzung

Zu einer langfristigen Therapiestrategie gehört auch die Berücksichtigung von Umweltfaktoren und Lifestyle-Aspekten, die mit den Patient*innen besprochen werden müssen. Bis heute ist jedoch eine genaue Risikoeinschätzung im Einzelfall nur mit großen Unschärfen möglich, stellte Prof. Giancarlo Comi, Mailand, fest. Mögliche Prädiktoren für die Krankheitsentwicklung der kommenden Jahre sind nach seinen Erfahrungen neben dem Alter bei dem ersten klinischen Ereignis die Zeitdauer bis zur definitiven Diagnose einer MS, die Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten und dem Baseline-EDSS auch Läsionen in der T1- und T2-MRT-Bildgebung. Die Geschwindigkeit der Akkumulation von Behinderung weist auf die Schwere der Krankheitsaktivität hin.^{1,2} Kandidaten als neue Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsentwicklung sind insbesondere die Bestimmung der Neurofilament-Leichtketten im Serum (snFL) als Marker für den neuronalen Untergang sowie die optische Kohärenztomografie (OCT), meinte Giovannoni.

Neben den für das Krankheitsbild typischen „sichtbaren“ Symptomen leiden Patient*innen mit MS auch unter neuropsychiatrischen Beschwerden, wie z. B. kognitiven Störungen und Fatigue, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit der Patient*innen nehmen können. Lange zu Unrecht als „hidden symptoms“ bezeichnet, vollzieht sich seit einigen Jahren ein Umdenken, berichtete Prof. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf. Studien zeigen bereits bei geringer Symptomausprägung wahrnehmbare Behinderungen im Alltag sowie negative Effekte auf die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit.³ Idealerweise sollten die Patient*innen daher bereits bei Diagnosestellung auf mögliche kognitive Defizite getestet werden. Auch sollte man generell bei der Arzt*Ärztin-Patient*innen-Kommunikation darauf achten, ob Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen die Gesprächsinhalte wirklich verstehen und Therapievereinbarungen korrekt umsetzen können.

Stress, eine hohe Krankheitsaktivität sowie ungünstige Medikationseffekte können sich ungünstig auf diesen Symptomkomplex auswirken, warnte Penner. Sie verwies hierzu auf die für den S1P-Modulator Ponesimod zulassungsrelevante Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Kasten). Zu den sekundären Endpunkten gehörte auch die

Beeinflussung der Fatigue. Ponesimod 20 mg erwies sich hier im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg als statistisch signifikant überlegen bei der Veränderung der Symptomatik, gemessen mit dem FSIQ-RMS-Symptom Score, von Baseline bis Woche 108 ($p = 0,0019$).⁴

Wenn Handlungsbedarf besteht

Nach den Empfehlungen der internationalen und nationalen Fachgesellschaften sollte die Wahl der DMT auf der Basis der getroffenen individuellen Einschätzung der Schwere der Krankheitsaktivität der MS sowie möglicher ungünstiger Prognosefaktoren sowie der Wünschen der Patient*innen getroffen werden.^{5,6}

Im Hinblick auf einen langfristig positiven Outcome mit einer guten Lebensqualität und einer unabhängigen Lebensführung ist ein rascher Therapiebeginn angezeigt.⁷ Giovannoni verwies darauf, dass vor allem in der frühen Phase der RMS die Weichen für eine gute Prognose gestellt werden.⁸ Vor diesem Hintergrund wird in der MS-Fachwelt derzeit eine intensive Diskussion über den geeigneten Zeitpunkt des Einsatzes einer hocheffektiven DMT geführt. Auslöser waren mehrere retrospektive Real-World-Kohorten- und Registerstudien, die wirkstoffübergreifend Vorteile einer frühen hocheffektiven DMT im Vergleich zu einer konventionellen Eskalationsstrategie fanden.^{9,10} Comi: „Jede neue MRT-Läsion bedeutet je nach Lokalisierung im Gehirn eine mögliche Zunahme der neurologischen Behinderung. Mit einer genügend hohen antiinflammatorischen Wirksamkeit kann man hier gute Ergebnisse erzielen.“

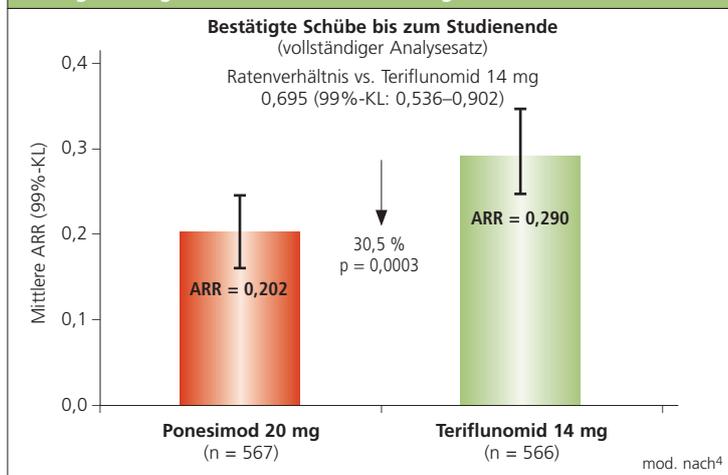
Zu der Entscheidung, wie aggressiv die Therapie angelegt sein soll und welche Sicherheits- und Verträglichkeitsrisiken akzeptabel sind, gibt es keine generellen Empfehlungen, stellte Giovannoni fest. Dies muss immer im Einzelfall mit dem/der Betroffenen entschieden werden. „Wir können den Patient*innen nicht versprechen, was passieren wird. Sie müssen verstehen, welche Chancen und Risiken bei jeder Therapie bestehen, und wir müssen ihnen die Gelegenheit geben, selbst zu entscheiden. Und wir müssen ihre Betrachtungsweise akzeptieren.“ Wichtig für Comi ist auch, auf Veränderungen der Krankheitsumstände bzw. der Lebenssituation der Patient*innen flexibel reagieren zu können. Bei neuen Herausforderungen kann sich auch die Risikobereitschaft bzw. das Sicherheitsbedürfnis der Patient*innen verändern, beispielsweise, wenn die Patientin schwanger ist oder es werden will.

Ponesimod – new Kid on the Block bei der RMS

Ponesimod (Ponvory®) ist ein hochselektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1P1-)Modulator mit geringer oder keiner relevanten Wirkung auf andere S1P-Rezeptoren. Die Substanz ist zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung angezeigt, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.¹³ Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie OPTIMUM (Oral Ponesimod Versus Teriflunomid

de In Relapsing Multiple Sclerosis) ist die erste Head-to-Head-Studie, die eine überlegene Wirksamkeit einer oralen DMT gegenüber einer anderen oralen DMT gezeigt hat. Die zweijährige randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-II-Vergleichsstudie (n = 1.133) zeigte bei den Patient*innen mit RMS eine überlegene Wirksamkeit von Ponesimod 20 mg beim primären Endpunkt mit einer Reduktion der jährlichen Rückfallrate um 30,5 % im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg (p = 0,0003) (**Abb.**) sowie bei den meisten sekundären Endpunkten. Dies waren u. a. die Zeit bis zur ersten 12-wöchigen bestätigten Akkumulation von Behinderungen (CDA) und die Zeit bis zur ersten 24-wöchigen CDA von Baseline bis zum Studienende. Das Sicherheitsprofil stimmte mit früheren Beobachtungen zu Ponesimod und bekannten Sicherheitsprofilen für andere S1P-Rezeptor-Modulatoren überein. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit erreichen die Lymphozytenzahlen innerhalb von einer Woche nach dem Absetzen von Ponesimod 20 mg wieder den Ausgangswert.¹³ Die schnelle Rekonstitution des Immunsystems ist in verschiedenen Szenarien nützlich, beispielsweise wenn die Patient*innen eine schwere Infektion entwickeln, wenn Impfungen geplant sind oder Nebenwirkungen auftreten. Bei Patient*innen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ist kein First-Dose-Monitoring notwendig.^{4, 13}

Abb.: Reduktion der jährlichen Rückfallrate (ARR) unter Ponesimod 20 mg im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg (OPTIMUM-Studie)



MS und Kinderwunsch

Für viele überwiegend junge betroffene Frauen gehört der Wunsch, eine Familie zu gründen, zu den „fundamentalen Themen ihrer Lebensplanung“, so Comi. Das Thema „Kinderwunsch“ sollte daher frühzeitig angesprochen werden. Durch ihre Krankheit verunsichert stellt sich für sie oft die Frage, ob sie ein gesundes Kind bekommen können und ob es überhaupt möglich ist, schwanger zu werden. Es braucht Zeit, diesen Fragenkatalog mit der Patientin zu besprechen. Sie ist aber gut investiert und Voraussetzung für eine individualisierte Therapieplanung, unterstrich der Neurologe. Eine Schwangerschaft beeinflusst die Krankheitsaktivität bei Patientinnen mit MS während, aber auch nach der Schwangerschaft. Unter Beachtung der Sicherheitsaspekte der verschiedenen Medikamente können Patientinnen mit MS gesunde Kinder zur Welt bringen, ohne dass die Gesundheit der Mutter gefährdet oder ihr MS-Krankheitsverlauf negativ beeinflusst wird. Während der Schwangerschaft nimmt die Anzahl neuer Krankheitsschübe kontinuierlich ab um bis zu 80 % im letzten Trimenon. Nach der Geburt steigt die Krankheitsaktivität in den ersten drei Monaten wieder an und erreicht gewöhnlich nach vier bis sechs Monaten das Niveau vor der Schwangerschaft.¹¹ Verzicht die Mütter nach der Geburt auf das Stillen, wird i. d. R. die immunmodulatorische MS-Behandlung sofort wieder begonnen. Ein sofortiger Wiederbeginn der Therapie kann bei Frau-

en mit hoher MS-Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft notwendig sein.¹² Einen „optimalen Zeitpunkt“ gibt es jedoch nicht, dies muss immer im Einzelfall entschieden werden. Der günstigste Zeitpunkt für eine Schwangerschaft ist eine stabile Krankheitsphase. Eine Schwangerschaft sollte daher idealerweise in Rücksprache mit dem*der behandelnden Arzt*Ärztin geplant werden. Dabei gilt es immer, abzuwägen zwischen dem Nutzen der Behandlung für die Mutter und den Risiken für den Fetus. Die Betreuung muss daher in enger Zusammenarbeit zwischen Neurolog*in und Gynäkolog*in erfolgen, auch um dem erhöhten Sicherheitsbedürfnis der Patientin zu entsprechen. ■

Quelle: Satellitensymposium „The future is today: Reflecting on an optimized patient journey based on clinical scenarios“ im Rahmen der virtuellen Jahrestagung des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) am 14. Oktober 2021.

- 1 Olsson T et al. Nat Rev Neurol. 2017; 13(1): 25–36.
- 2 Kalincik T. Neuroepidemiology. 2015; 44(4): 199–214.
- 3 Penner IK. Acta Neurol Scand. 2016; 134(Suppl 200): 19–23.
- 4 Kappos L et al. JAMA Neurol. 2021; 78(5): 558–567.
- 5 Montalban X et al. Mult Scler. 2018; 24: 96–120.
- 6 Wiendl H et al. Nervenarzt. 2021; 92: 773–801.
- 7 Trojano M et al. Ann Neurol. 2009; 66: 513–520.
- 8 Ziemssen T et al. J Neurol. 2016; 263(6): 1053–1065.
- 9 He A et al. Lancet Neurol. 2020; 19 (4): 307–316.
- 10 Brown JW et al. JAMA. 2019; 321 (2): 175–187.
- 11 Confavreux C et al. N Engl J Med. 1998; 399:285–291..
- 12 Thiel S et al. Psychopharmakotherapie. 2016; 23: 88–95.
- 13 Fachinformation Ponvory®, aktueller Stand

Entgeltliche Einschaltung

RMS, PPMS und NMOSD

Langzeitdaten bestätigen konsistente Wirksamkeit und Sicherheit

Antikörpertherapien haben sich als eine wichtige Behandlungsoption bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems wie der Multiplen Sklerose (MS) und den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) etabliert. Am ECTRIMS 2021 wurden neue Langzeitdaten über eine Dauer von bis zu 8 Jahren vorgestellt, welche den hohen klinischen Stellenwert von Ocrelizumab bei der schubförmigen MS (RMS) und der primär progredienten MS (PPMS) sowie von Satralizumab bei der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD bestätigen. *Redaktion: Dr. Alexander Kretzschmar, München*

Bis Dezember 2020 wurden weltweit mehr als 200.000 Patient*innen mit RMS und PPMS mit Ocrelizumab (Ocrevus®) behandelt (> 300.000 Patientenjahre Exposition).¹ Inzwischen liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab bei Patient*innen mit schubförmiger MS (RMS) und primär progredienter MS (PPMS) über eine Behandlungsdauer von mehr als 7 Jahren vor.²⁻⁴

Die gepoolten Daten der Patient*innen mit RMS in den Phase-III-Studien OPERA I und II sowie der offenen Extensionsstudie (OLE) bestätigten die anhaltende Wirksamkeit von Ocrelizumab über 7,5 Jahre. Zu Beginn der offenen Extensionsstudie wurden alle Patient*innen, die in der Doppelblindphase Interferon β -1a (IFN β -1a) erhalten hatten, auf Ocrelizumab umgestellt, konnten aber den Wirkvorteil der von Beginn an mit Ocrelizumab behandelten RMS-Kohorte (OCR) bei der Behinderungsprogression und Schubratenreduktion nicht aufholen.² Im Vergleich zu dieser Switch-Kohorte (IFN/OCR) hatte die OCR-Kohorte ein um 35 % niedrigeres Risiko des Bedarfs einer Gehhilfe (entsprechend einem EDSS \geq 6) nach 7,5 Jahren (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,97; $p = 0,034$ (Abb. 1). Auch das Risiko einer Behinderungsprogression, bestätigt nach 48 Wochen (CDP-EDSS), war um 23 % niedriger (HR 0,77; 95%-KI 0,60–0,98; $p = 0,034$). In beiden Kohorten ging die jährliche Schubrate mit zunehmender Therapiedauer im Vergleich zur Doppelblindphase weiter bis auf ein stabil niedriges Niveau zurück (Woche 288: OCR: 0,30; IFN/OCR: 0,32).² Auch bei Patient*innen mit primär progredienter MS (PPMS) zeigte Ocrelizumab eine anhaltende Wirksamkeit. Der Antikörper reduzierte in der OCR-Kohorte nach 8 Jahren Therapie (ORATORIO-Doppelblindphase plus erweiterte Kontrollphase plus OLE) signifikant das Risiko des Erreichens einer Behinderungsprogression, bestätigt nach 48 Wochen, um 29 % (HR 0,71; 95%-KI 0,57–0,87; $p = 0,001$) im Vergleich zu der von Placebo auf Ocrelizumab umgestellten Kohorte (PBO/OCR). Da der EDSS nicht für die Messung der Behinderung der oberen Extremitäten ausgelegt ist, wurde für diesen Endpunkt der 9-Hole-Peg-Test (9-HPT) verwendet. Auch hier war das Risiko einer kontinuierlichen Behinderungsprogression, im 9-HPT bestätigt über 48 Wochen, in der OCR-Kohorte signifikant um 34 % niedriger als in der PBO/OCR-Kohorte (HR 0,66; 95%-KI 0,50–0,86; $p = 0,002$). Das Risiko einer Rollstuhlpflichtigkeit nach 8 Jahren (bestätigt über \geq 48 Wochen) wurde um 33 % reduziert (HR 0,67; 95%-KI 0,45–1,01; $p = 0,057$).³

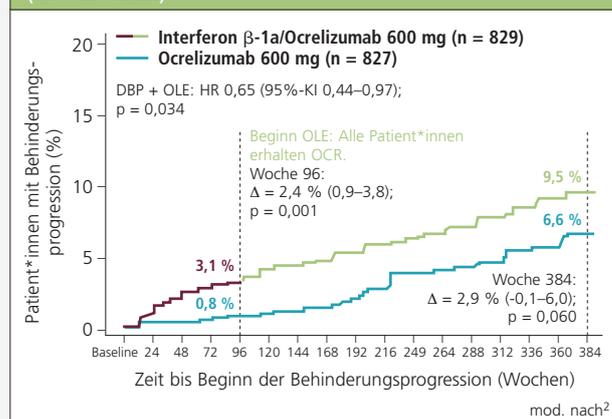
Konsistentes Sicherheitsprofil

Auf dem ECTRIMS vorgestellt wurde eine aktualisierte Analyse der Studiendaten zur Sicherheit von Ocrelizumab bei 5.688 Patient*innen mit RMS bzw. PPMS (Expositionsdauer: 21.675 Patient*innenjahre). In die Sicherheitsanalyse einbezogen wurden alle Patient*innen mit RMS und PPMS in Phase-II/III-Studien und deren OLE sowie einigen Post-Marketing-Studien (außer Patient*innen mit COVID-19-Infektionen; Cut-off: 27. November 2020). Die Ergebnisse bestätigen ein konsistent günstiges Nutzen-Risiko-Profil nach 8 Jahren Nachbeobachtungszeit. Das Sicherheitsprofil entsprach jenem in den Zulassungsstudien ohne neue Sicherheitssignale. Im Auswertungszeitraum veränderte sich weder das Erregerspektrum noch die Inzidenz der häufigsten Infektionen. Auch die kumulative, standardisierte Inzidenzrate von Malignomen, darunter Brustkrebs, veränderte sich nicht.⁴

MS-Therapie, COVID-19 und Impfung

Grundsätzlich ist nach Empfehlung der Fachgesellschaften eine Impfung gegen SARS-CoV-2 zu empfehlen. Sie sehen die Wahr-

Abb. 1: Zeit bis zum Bedarf einer Gehhilfe (EDSS \geq 6,0; bestätigt über 48 Wochen) bei Patient*innen mit RMS in der Doppelblindphase (DBP) und offenen Extension (OLE) der Phase-III-Studien OPERA I und II über 7,5 Jahre (408 Wochen)



scheinlichkeit, dass eine Impfung mit einem Totimpfstoff einen Schub auslöst, als gering an. Dahingegen sei bekannt, dass Infektionen Schübe triggern könnten.⁵ In der prospektiven Studie VIOLA wird derzeit die humorale und zelluläre Immunantwort auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 unter Therapie mit Ocrelizumab untersucht. Laut ersten Analysen (n = 16) entwickelten nahezu alle Patient*innen eine humorale Immunität nach vier Wochen, vergleichbar mit gesunden Individuen. Etwa die Hälfte der Patient*innen entwickelt offenbar eine stabile Antikörperantwort, vergleichbar mit gesunden Individuen, bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes von 12 Wochen. Die andere Hälfte der Patient*innen entwickelt eine geringere Antikörperantwort, die kontinuierlich über 12 Wochen abnahm.⁶ In den laufenden klinischen Studien war die überwiegende Mehrheit (85 %) der Patient*innen mit RMS und PPMS und einer symptomatischen COVID-19-Infektion bereits gesundet oder auf dem Weg der Besserung. Die Schwere des Krankheitsverlauf war mit Risikofaktoren vergleichbar wie in der Allgemeinbevölkerung assoziiert.⁷

NMOSD – gutes Nutzen-Risiko-Profil von Satralizumab

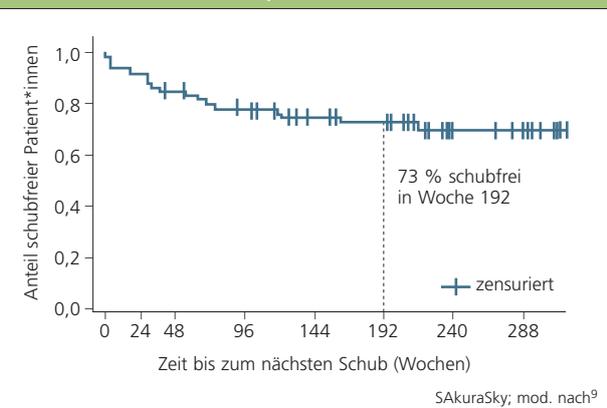
Satralizumab (Enspryng®) ist ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6-(IL-6-)Rezeptor-Antikörper und wurde spezifisch für die NMOSD-Therapie entwickelt. Therapeutisches Ziel ist die Hemmung der durch IL-6 vermittelten Entzündungskaskaden, um dadurch über die IL-6-Blockade auch die Differenzierung von B-Zellen in antikörperproduzierende Plasmablasten zu unterbinden. Mit der Zulassung von Satralizumab ist eine neue Option für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patient*innen und insbesondere auch Jugendliche verfügbar. Satralizumab wird nach einer Aufdosierungsphase (Wochen 0, 2 und 4) alle 4 Wochen mit 120 mg durch den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin oder selbstständig durch die Patient*innen subkutan appliziert.⁸ Die Entscheidung, bei welchen Patient*innen eher eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie erfolgen sollte, hängt unter anderem von Vortherapien, Krankheitsaktivität und Komorbiditäten ab und muss individuell entschieden werden.⁹

Am ECTRIMS 2021 wurden jetzt neue Langzeit-Daten der offenen Extensionsstudien der Phase-III-Studien SAKuraSky bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD Patient*innen (n = 49; median 42,0 Jahre; 100 % Frauen) unter Therapie mit Satralizumab plus Immunsuppressiva sowie SAKuraStar (n = 62; median 44,1 %, 82 % Frauen) unter Monotherapie mit Satralizumab über eine Dauer von 3,7 Jahren (192 Wochen) vorgestellt.^{9, 10} Die Ergebnisse unterstützen die Evidenz der guten Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab unter beiden Therapieregimen aus den doppelblinden Phase-III-Studien.

In SAKuraSky betrug die mediane Expositionsdauer in der Doppelblindphase 2,1 Jahre und 4,4 Jahre in der Extension, in SAKuraStar in der Doppelblindphase 1,8 Jahre und 4,0 Jahre in der Extension. Satralizumab reduzierte bei beiden Therapiekohorten das Risiko eines protokolldefinierten Schubes signifikant. In der SAKuraSky-Extension waren in Woche 192 unter Satralizumab plus Immunsuppressiva

- 71 % der Patient*innen schubfrei
- 91 % frei von schweren Schüben und
- 90 % frei von einer anhaltenden EDSS-Verschlechterung.

Abb. 2: Anteil AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patient*innen ohne protokolldefiniertes Rezidiv unter Satralizumab-Monotherapie (n = 62)



Die mittlere jährliche Rate protokolldefinierter Schübe betrug 0,21.¹⁰ In der SAKuraStar-Extension waren in Woche 192 unter einer Satralizumab-Monotherapie

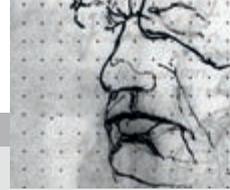
- 73 % der Patient*innen rezidivfrei (**Abb. 2**)
- 90 % frei von schweren Rezidiven und
- 86 % frei von einer anhaltenden EDSS-Verschlechterung

Die mittlere jährliche Rate protokolldefinierter Rezidive trug 0,20.¹⁰ Satralizumab zeigte in SAKuraSky und SAKuraStar über eine Dauer von 3,7 Jahren ein günstiges Sicherheitsprofil, das jenem aus der Doppelblindphase der beiden Studien ohne neue Signale entsprach. Dabei entsprachen die Anteile der Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE), darunter schwerwiegende Infektionen, in der Doppelblind- und Extensionsphase konsistent den Anteilen unter Satralizumab bzw. Placebo in den Doppelblindstudien. Es traten keine anaphylaktischen Reaktionen und Todesfälle unter Satralizumab auf.¹¹

Vorgestellt wurde auch das Design der auf zwei Jahre angelegten, prospektiven, offenen Multicenterstudie der Phase-IIIb-Studie SAKuraBONSAI. Darin sollen therapienaive Patient*innen mit aquaporin-4-immunoglobulin-G-(AQP4-IgG-)seropositiver NMOSD sowie nach unzureichender Response auf Rituximab mit Satralizumab behandelt werden. Ziel der Studie ist neben der Wirksamkeit von Satralizumab nach 96 Wochen (primärer Endpunkt) und der Sicherheit auch die Evaluation verschiedener Biomarker (OCT, MRT und Serum) sowie von Patient*innen berichteter Endpunkte (PRO).¹² ■

Quelle: Jahrestagung des European Committee for Treatment. and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) von 13. bis 15. Oktober 2021.

- 1 Roche data on file: 31 December 2020, post-marketing experience; 27 March 2020, clinical trials data cut-off; <https://www.ocrelizumabinfo.global/abgerufen am 04. 05. 2021>
 - 2 Giovannoni G et al., ECTRIMS 2021; Poster P723
 - 3 Wollinsky Js et al., ECTRIMS 2021; Oral Presentation 158
 - 4 Hauser SL et al., ECTRIMS 2021; Poster 724
 - 5 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. und dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose vom 14. Oktober 2021. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/dmsg-aktuell/news-article/News>
 - 6 Kister I et al., ECTRIMS 2021; Poster 980
 - 7 Hauser SL et al., ECTRIMS 2021; Poster 933
 - 8 Fachinformation Enspryng®, Stand Juli 2021
 - 9 Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) Pressemitteilung vom 3. Mai 2021
 - 10 Kleiter I et al., ECTRIMS 2021; Poster 024
 - 11 Greenberg BM et al., ECTRIMS 2021; Poster 023
 - 12 Bennet JL et al., ECTRIMS 2021; Poster 039
- Fachinformation Ocrevus® (Ocrelizumab), Stand April 2021



DGN-Kongress 2021

Neuroinfektionen unter Immunsuppression: Woran ist zu denken?

Der Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) fand heuer von 3. bis 6. November 2021 statt, aufgrund der Pandemie-Situation erneut in einem digitalen Format. Im Rahmen der Sitzung „Infektionskrankheiten des zentralen Nervensystems“ (Vorsitzende Priv.-Doz. Dr. Bettina Pfausler, Innsbruck, und Univ.-Prof. Dr. Sebastian Rauer, Freiburg i. Br., Deutschland) wurde auch der im Folgenden vorgestellte Vortrag vom Verfasser des Berichtes präsentiert.

Einleitung

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind weiterhin mit einer hohen Sterblichkeitsrate und erheblichen Langzeitsfolgen verbunden. Um die Prognose zu verbessern, sind ein frühzeitiges Erkennen von Anzeichen der Erkrankung und die darauffolgende Einleitung von zielgerichteten Behandlungsmaßnahmen sowie eine Vigilanz für das Auftreten von Komplikationen von grundlegender Bedeutung. ZNS-Infektionen bei Immunsupprimierten stellen die behandelnden Ärzt*innen vor noch größere Herausforderungen. Zum einen neigen Personen mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems zu Infektionen durch ein erweitertes Erregerspektrum und zu einer besonderen Schwere der Erkrankung. Zum anderen kann die klinische Präsentation von jener bei Immunkompetenten abweichen, und auch die laborchemischen und bildgebenden Befunde müssen unter dem Aspekt der Funktionsstörung des Immunsystems betrachtet werden. In diesem Vortrag wurden diagnostische Fallstricke bei immunsupprimierten Personen in 7 Punkten besprochen.

Diagnostische Fallen in 7 Punkten

Punkt #1, Klinik von Neuroinfektionen, noch unspezifischer bei Immunkompromittierten

Das Vorliegen einer meningitischen Trias bestehend aus Kopfschmerzen, Fieber und

Nackensteifigkeit ist schon bei Immunkompetenten inkonsistent, und bei nur 40–50 % der an einer bakteriellen Meningitis Erkrankten nachweisbar.¹ Die erweiterten Methoden zur Überprüfung auf Nackensteifigkeit (Kernig-, Brudzinski-Zeichen) weisen eine geringere Sensitivität auf (10–20 %). Die Rate der meningitischen Symptome ist bei Immunkompromittierten und nach Behandlung mit Steroiden noch weniger ausgeprägt. Erschwerend kommt hinzu, dass manche Erkrankte vigilanzgemindert, sediert und beatmet sind und in diesen Fällen klinische Zeichen und Symptome nicht überprüft werden können. Der Verdacht auf eine ZNS-Infektion muss daher noch niederschwelliger gestellt und darauf aufbauend die für die Diagnostik erforderlichen Schritte rasch eingeleitet werden.

Punkt #2, Ko-Infektionen

Das Wissen über eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gleichzeitiges Vorliegen von verschiedenen Erregern im ZNS ist grundlegend für die Deutung von Liquor- und Laborbefunden bei immunkompromittierten Personen. Diese Möglichkeit muss auch für die umfassende infektiologische Abklärung berücksichtigt werden. Ebenso bei mangelnder Besserung der Klinik, Bildgebung und Liquorbefunde unter einer gezielten antimikrobiellen oder antiviralen Therapie. Bei Verdacht auf eine ZNS-Infektion im Kontext



Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Sellner MBA FAAN FANA FEAN
Abteilung für Neurologie,
Landeskrankenhaus
Mistelbach-Gänserndorf

einer HIV-Infektion muss primär an die Toxoplasma-Enzephalitis, das primäre ZNS-Lymphom, die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) und die Zytomegalovirus-Enzephalitis gedacht werden. Läsionen im ZNS in dieser Patient*innengruppe können allerdings durch das gesamte Spektrum von Viren, Bakterien, Protozoen und Pilzen bedingt sein, es gibt auch gehäuft Ko-Infektionen.

Punkt #3, Änderung der Pathogenität

Relativ neu ist das Wissen, dass Erreger mit niedriger Virulenz unter immunsuppressiven Bedingungen eine Zunahme der Neuroinvasivität, aber auch Änderungen der Antigenität erfahren können. Besonders gut ist die Änderung der Virulenz durch Mutationen bei JC-Virus (HPyV-2), dem Erreger der PML.² Für Pneumokokken wird unter immunsuppressiven Bedingungen und chronischen Erkrankungen die Entstehung von Serotypen berichtet, die durch das bisherige Spektrum der Impfstoffe nicht abgedeckt sind.³

Punkt #4, Erweitertes Spektrum der Differenzialdiagnose von Läsionen im zentralen Nervensystem

Das Spektrum von nichtinfektiösen erworbenen Erkrankungen des ZNS bei Immunsupprimierten hat sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. Diese Erkrankungen müssen in der Differenzialdiagnose von bildgebenden Veränderungen im ZNS in der Gruppe der Immunkompromitierten in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen unter anderem Leukenzephalopathien nach Bestrahlung und Chemotherapie, das medikamentös induzierte reversible posteriore Enzephalopathie-Syndrom (PRES), die Mitreaktion des ZNS bei Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation und das Immunrestitutionssyndrom (IRIS).⁴⁻⁶

Punkt #5, Neue Therapien, bislang ungekannte Nebenwirkungen

Bislang nicht gekannte Nebenwirkungen im ZNS durch neuere medikamentöse Therapien stellen eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Autoimmune und nekrotisierende ZNS-Erkrankungen, Enzephalopathien und opportunistische Infektionen gehören hier dazu.^{7, 8} Beispielfähig sind hier die in der Onkologie eingesetzten Immuncheckpoint-Inhibitoren genannt; ZNS-Infektionen treten vor allem in Kombination mit anderen immunsuppressiven Therapien auf.⁹ Die Immuncheckpoint-Inhibitoren können über das Interferenz-Target in Untergruppen aufgeteilt werden und beinhalten gegen CTLA-4, PD-1 und PD-L1 gerichtete Antikörper.¹⁰ Ebenso muss an das Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen gedacht werden; z. B. immunmedierte Schilddrüsenerkrankungen, Zytopenien und Nephropathien nach Behandlung mit dem für die aktive Multiple Sklerose (MS) zugelassenen CD52-depletierenden Antikörper

Alemtuzumab.¹¹ Vor einer Therapie mit dem in der Neurologie für die Behandlung der AQP4-Antikörper-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung und Myasthenia gravis zugelassenen C5-Komplement-Inhibitor Eculizumab muss vorab eine Impfung aufgrund des Risikos für invasive Meningokokken-Erkrankungen erfolgen.¹²

Punkt #6: Laborresultate, eine eigene Wissenschaft bei Immunsupprimierten

Generelle Immunsuppression, T- oder B-Zell-Depletion oder gezielte Elimination einer Zellreihe führen zu reduzierten oder gar fehlenden entzündlichen Veränderungen im Liquor. Die Infektionsdiagnostik nur bei Vorliegen einer Pleozytose durchzuführen kann somit in dieser Patient*innenkohorte nicht umgesetzt werden. Die Identifikation eines Erregers benötigt manchmal eine mehrmalige Abnahme einer Liquorprobe, auch ein größeres Probenvolumen ist sinnvoll. Ebenso ist die Kontrastmittelaufnahme im CT/MRT aufgrund der geringen Immunreaktion oder nach vorangehender Steroidbehandlung oft nur gering ausgeprägt.

Punkt #7, Die infektiös- und vakzingertriggerte Autoimmunität: eine wichtige Differenzialdiagnose

Das Spektrum der infektiös- und vakzingertriggerten autoimmunen Erkrankungen nimmt weiter zu, nicht zuletzt im Zuge von Zika-Virus-Epidemien, COVID-19-Pandemie bzw. der SARS-CoV-2-Vakzinierung.¹³ Peri- und post-infektiöse Erkrankungen des ZNS umfassen Enzephalitiden, Enzephalomyelitiden und Myelitiden und weisen in ihrer klinischen Ausprägung eine große Heterogenität auf.¹⁴ Diese Erkrankungen stellen eine wichtige Differenzialdiagnose zu den ZNS-Infektionen bei Immunsupprimierten dar.

Weiterhin muß zur Diagnosestellung ein gründlicher Ausschluss von potenziell in Frage kommenden Erregern durchgeführt werden, zumal einige der für die autoimmunen Erkrankungen eingesetzten medikamentösen Therapien bei Infektionserkrankungen kontraindiziert sind.

Zusammenfassung

Einem noch so niederschweligen Verdacht auf eine Infektion des ZNS in dieser Patient*innengruppe muss gezielt nachgegangen werden. Ein diagnostischer Algorithmus kann aufgrund der Komplexität der individuellen immunkompromittierenden Faktoren, der Vorerkrankungen und Vortherapien, aber auch aufgrund des spezifischen Erregerspektrums nicht erstellt werden. Die Einbeziehung von prädisponierenden Faktoren, aktuelle epidemiologische Risiken inkl. Grunderkrankung, Reiseverhalten, aktuelle und vorangehende Therapie, die klinische Untersuchung zur syndromatologischen Einordnung und paraklinische Befunde (Liquor/Bildgebung) kann für die gezielte Abklärung hilfreich sein. ■

1 Van de Beek D et al. Lancet. 2021 Sep 25; 398(10306): 1171–1183.

2 Jelcic I et al. Ann Neurol. 2016 Mar; 79(3): 404–418.

3 Naucler P et al. Clin Infect Dis. 2021 Jul 24; ciab651.

DOI: 10.1093/cid/ciab651. Online ahead of print.

4 Lincoln CM et al. Br J Radiol. 2018 Feb; 91(1082): 20170553.

5 Manoja Vinnakota J et al. Front Immunol. 2021;

12: 748019.

6 Kaur G et al. Cureus 2021; 12(10): e11163.

7 Ishioka K et al. Current Problems in Cancer: Case Reports Vol 4, December 2021, 100108.

8 Leitinger M et al. Front Immunol. 2018 Jan 30; 9: 108.

9 Placais T et al. Brain Commun. 2021 Oct 1; 3(4): fcab220.

10 Brahmer JR et al. J Clin Oncol. 2018; 36(17): 1714.

11 Findling O, Sellner J. Drug Discov Today. 2021 Feb;

26(2): 416–428.

12 Sellner J et al. Drug Discov Today. 2021 Jul;

26(7): 1591–1601.

13 Schulte EC et al. Eur J Neurol. 2021 Oct;

28(10): 3230–3244.

14 Romoli M et al. Eur J Neurol. 2020 Sep;

27(9): 1712–1726.

Entgeltliche Einschaltung

Ofatumumab (Kesimpta®)

Die RMS frühzeitig und effektiv therapieren

Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) wird heute als Krankheitskontinuum mit einem Wechselspiel zwischen peripher und zentral getriebener Inflammation angesehen. Redaktion: Dr. Alexander Kretzschmar

Eine frühe, effektive Reduktion der Inflammation schon dabei die Plastizitätsreserve des Gehirns und begrenze den neuronalen Schaden, fasste Prof. Ralf Linker, Regensburg, das Behandlungsziel auf dem DGN 2021 zusammen. Für eine frühe hocheffektive Immuntherapie der aktiven RMS bietet sich als neue Option eine B-Zellgerichtete Therapie mit Ofatumumab (Kesimpta®) an – mit einer signifikanten Wirksamkeit bei allen Subgruppen einschließlich therapie-naiver RMS-Patient*innen und mit einem Sicherheitsprofil vergleichbar mit anderen Erstlinientherapien.

RMS-Patient*innen mit initial hoher Krankheitslast und mit ungünstigen Prognosefaktoren haben einen hohen Bedarf an einer frühen, hocheffektiven antiinflammatorischen Therapie. Neuere Befunde zeigen, dass bei der RMS die Entwicklung der Behinderungsprogression mit bis zu 80 % von schubunabhängigen neuroinflammatorischen und -degenerativen Prozessen getrieben wird. Die schubassoziierte Progression macht demgegenüber nur einen kleineren Teil der Immunpathologie und neurologischen Behinderung aus.¹ Daher gelte es, auch diese frühe, nicht sichtbare Progression zu verhindern, mahnte Linker.² Neuere Real-World-Kohorten- und Registerstudien zeigen Vorteile einer frühen verlaufsmodifizierenden Pharmakotherapie gegenüber einer Eskalationsstrategie.³ Linker: „Frühzeitig hocheffektiv zu therapieren erhöht die Progressionsfreiheit langfristig und senkt das Risiko eines Übergangs zur SPMS signifikant.“^{4, 5} DieECTRIMS/EAN-Leitlinien und die Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) unterstützen den frühen Einsatz hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) bei RMS-Patient*innen mit hoher Krankheitslast und ungünstigen Prognosefaktoren.^{3, 6} Die MSTKG empfiehlt, aufgrund möglicherweise erhöhter Risiken für z. T. schwere Nebenwirkungen und in Richtung individueller Lebensfaktoren, den Einsatz hochwirksamer DMT zu Beginn der Erkrankung individuell und in Abstimmung mit dem Patient*innenwunsch zu entscheiden.³

Ofatumumab als neue Therapieoption: Für den vollständig humanen monoklonalen Antikörper Ofatumumab gegen CD20-exprimierende B-Zellen lägen aus klinischen Studien Therapieerfahrungen bei mehr als 8.000 Patient*innen über median 3,5 Jahre vor (Stand: Juli 2021), berichtete Prof. Heinz Wiendl, Münster.^{7–9} Das Verträglichkeitsprofil von Ofatumumab liege in den beiden Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II auf einem vergleichbaren Niveau wie Teriflunomid, so Prof. Sven Meuth, Düsseldorf. Das Sicherheitsprofil zeigte keine neuen Signale für erhöhte Aufmerksamkeit. Dies betrifft auch Art und Häufigkeit des Auftretens von Infektionen oder malignen Erkrankungen. Opportunistische Infektionen traten nicht auf. Mehr als 1.600 RMS-Patient*innen aus Phase-II/III-Studien werden derzeit in der auf 8 Jahre angelegten offenen Phase-IIIb-Sicherheitsstudie ALTHIOS mit Ofatumumab weiterbehandelt.¹⁰

Ofatumumab – Sicherheit und Verträglichkeit

- Ofatumumab ist die erste hochwirksame B-Zell-Therapie zur Selbstinjektion zuhause. Sie ist bei aktiver RMS indiziert.¹²
- Therapieerfahrungen > 8.000 Patient*innen bis zu 4 Jahre 11 Monate auf Therapie (median 3,5 Jahre in klinischen Studien – Stand: Juli 2021)^{7–9}
- Sicherheitsprofil mit Erstlinientherapie vergleichbar^{7, 8}
- injektionsbedingte Ereignisse auf niedrigem Niveau gegen Placeboapplikation^{7, 8}
- bisher keine Auffälligkeiten in der Rate von Infektionen oder malignen Erkrankungen^{7, 8}
- keine opportunistischen Infektionen^{7, 8}
- Über 3,5 Jahre lagen bei der Mehrheit der Patient*innen die IgM-Spiegel im Referenzbereich, die IgG-Spiegel waren im Mittel stabil.¹¹
- Die Repopulation der CD20⁺-Zellen erfolgt innerhalb von etwa 6 Monaten nach Absetzen.¹²

Immunantwort bleibt erhalten: Die Immunglobuline IgG und IgM sind Teil der initialen humoralen Immunantwort. So lagen über eine Beobachtungsdauer von 3,5 Jahre bei der Mehrheit der Patient*innen die IgM-Spiegel im Referenzbereich, die IgG-Spiegel waren im Mittel stabil.¹¹ Die vorliegenden Labordaten zeigen, dass es unter Ofatumumab zu keiner vollständigen B-Zell-Depletion kommt (Rest: ≤ 10 Zellen/ μ L).^{12, 13} Die Repopulation der CD20⁺-Zellen erfolgt innerhalb von etwa 6 Monaten nach dem Absetzen.¹² Es stelle sich die Frage, so Meuth, wie sich hier die B-Zell-vermittelte zelluläre Immunität nach einer Impfung gegen SARS-CoV-2 entwickle. Unabhängig von der B-Zell-Zahl sei aber die T-zelluläre Immunität vorhanden, so der Neurologe. Die Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung vor versus während Ofatumumab-Therapie wird gegenwärtig in der multizentrischen, offenen, prospektiven KYRIOS-Studie untersucht.¹⁴ ■

Quelle: Satellitensymposium „Ofatumumab – die neue subkutane Therapieoption bei MS“ im Rahmen der virtuellen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) am 4. November 2021. Veranstalter: Novartis Neuroscience, Nürnberg.

1 Kotelnikova E et al. PLoS Comput Biol. 2017; 26: e1005757.
 2 Giovannoni G et al. Mult Scler Relat Disord. 2016; 9(Suppl 1): S5–S48.
 3 Wiendl H et al. Nervenarzt. 2021; 92: 773–801.
 4 He A et al. Lancet Neurol. 2020; 19(4): 307–316.
 5 Brown JW et al. JAMA. 2019; 321(2): 175–187.
 6 Monatalban X et al. Mult Scler. 2018; 24: 96–120.
 7 Hauser SL et al. N Engl J Med. 2020; 383: 546–555.
 8 Cross AH et al. ACTRIMS-ECTRIMS. 2020; Poster P0234.
 9 Novartis, Data on File.
 10 Fox EJ et al. ACTRIMS/ECTRIMS. 2020; Poster P0218.
 11 Jasinska E et al. EAB. 2021; Oral Session OPR-207.
 12 Fachinformation Kesimpta®, aktueller Stand.
 13 Graham et al. ACTRIMS-ECTRIMS. 2020; Poster P0396.
 14 clinicaltrials.gov NCT04869358.

Entgeltliche Einschaltung

Konversion in eine sekundär progrediente MS

Auf die frühe Diagnose und Therapie kommt es an

Patient*innen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) profitierten von den zahlreichen Neuzulassungen in der MS-Therapie lange nicht. Mit der EXPAND-Studie lägen jetzt robuste Langzeitdaten für das seit Anfang 2020 zugelassene Siponimod als erste orale Therapieoption für die SPMS mit Krankheitsaktivität vor, stellte Prof. Ralf Gold, Bochum, auf dem DGN 2021 fest.

Redaktion: Dr. Alexander Kretschmar, München

Die Konversion in eine SPMS ist durch eine subtile Akkumulation neurologischer Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Diagnostisch wegweisend seien laut einer Expert*innenumfrage in der ESSENCE-Studie eine kontinuierliche Verschlechterung der Alltagskompetenz (Gehstrecke, Selbstversorgung, Kognition) sowie eine Zunahme der Fatigue, berichtete Univ.-Prof. Christian Enzinger, Graz.¹ Viele Patient*innen entwickeln auch Angstsymptome und depressive Verstimmungen (Abb.).² Dies erfordere ein aufmerksames Hinterfragen seitens der Ärzt*innen, denn der EDSS erfasse nur einen Teil der Progression, stellte Prof. Luisa Klotz, Münster, fest.³

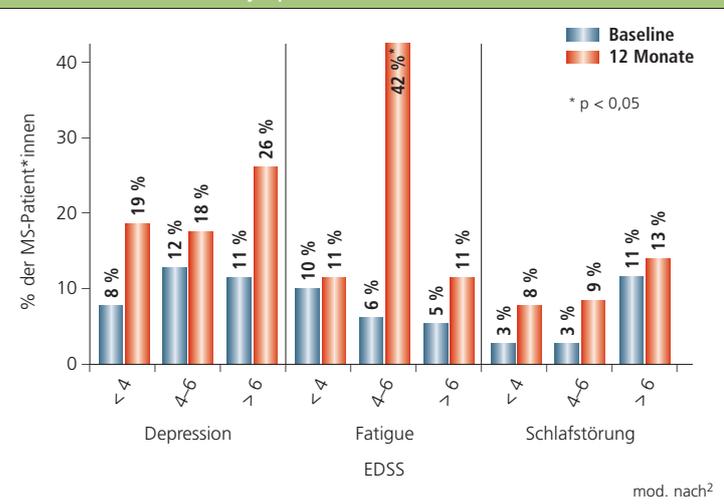
Zuwarten bringt nichts

Für den Beginn der SPMS-Therapie gibt es ebenso wie bei RRMS ein therapeutisches Fenster: Zuwarten bringe keinen therapeutischen Nutzen für die Patient*innen, im Gegenteil, mahnte Klotz. Seit 2020 ist der selektive Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptormodulator Siponimod (MAYZENT®) für erwachsene Patient*innen mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität, zugelassen.⁴ Die Substanz ist lipophil sowie gehirngängig und bindet selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5.⁴ Dadurch werden die aus der Peripherie getriebene sowie die im ZNS ablaufende intrinsische Entzündung gehemmt. Im ZNS binde Siponimod an Zellen (Neurone, Mikroglia, Oligodendrozyten und Astrozyten), die an remyelinisierenden und neuroprotektiven Prozessen beteiligt seien, so Prof. Andrew Chan, Bern.^{5, 6} Diese neuroprotektiven Effekte von Siponimod sind vom peripheren Lymphozytenwert unabhängig.⁷

Positive Langzeitdaten

In der Phase-III-Studie EXPAND reduzierte Siponimod das Risiko einer nach 3 bzw. 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression in der zulassungsrelevanten Gruppe mit aktiver SPMS um 31 % bzw. 37 % gegenüber Placebo ($p = 0,0094$ bzw. $p = 0,0040$) signifikant.⁸ Das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit im Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) wurde um 27 % reduziert.⁹ Erste Ergebnisse von MTR-

Abb.: Konversion in eine SPMS: schleichende Verschlechterungen bei unterschiedlichen Symptomen trotz stabilem EDSS



(Magnetization-Transfer-Ratio-)Studien deuten laut Enzinger darauf hin, dass diese positiven Effekte auf die Myelinisierung und auf den Erhalt der Plastizitätsreserve aus Tiermodellen auf SPMS-Patient*innen übertragen werden können.^{10, 11} Langzeitdaten über fünf Jahre einer offenen Extensionsstudie zeigen insgesamt den breiten und anhaltenden Nutzen von Siponimod über die kontrollierte Studienphase hinaus – sowohl für die Behinderungsprogression und Schubrate als auch für die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit im SDMT.¹² Diese Ergebnisse unterstreichen die große Bedeutung der frühen Diagnose und Therapie der aktiven SPMS, stellte Klotz abschließend fest. ■

Quelle: Satellitensymposium „Siponimod im Wandel der MS-Therapie – das Bild wird scharf“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) am 3. November 2021, Veranstalter: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

- 1 Heibel A et al. AAN; Poster P1-002.
- 2 Berkovich R et al. AAN. 2019; Poster P2-082.
- 3 Kappos L et al. EAN. 2019; oral Presentation EPR2075.
- 4 Fachinformation MAYZENT®, aktueller Stand.
- 5 Gergely P et al. Brit J Pharm. 2012; 167: 1035–1047.
- 6 Behrangi N et al. Cells. 2019; 8(1): 24.
- 7 Gentile A et al. J Neuroinflammation. 2016; 13: 207.
- 8 Kappos L et al. Lancet. 2018; 391(10127): 1263–1273.
- 9 Gold R et al. ECTRIMS. 2019; Poster P750.
- 10 Arnold D et al. ACTRIMS-ECTRIMS. 2020; Poster P0587.
- 11 Mannioui A et al. Mult Scler J. 2018; 24(11): 1421–1432.
- 12 Gold R et al. EAN. 2020; ePresentation ePr2118.

Entgeltliche Einschaltung

Fremanezumab (Ajovy®)

Studiendaten und Praxisalltag

*Die CGRP-Antikörper haben nach Ansicht von Prof. Dr. Andreas Straube, München, mit einer „sehr starken und reproduzierbaren Wirksamkeit“ die Therapielandschaft der Migräne verändert. Auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) diskutierten Kopfschmerzexpert*innen. Erfahrungen mit dem CGRP-Antikörper Fremanezumab in der klinischen Praxis und Langzeitdaten klinischer Studien zeigen hier eine hohe Übereinstimmung.* Redaktion: Dr. Alexander Kretschmar

Inzwischen liegen für Fremanezumab (Ajovy®) immer mehr Daten vor, die eine anhaltende Wirksamkeit auch über längere Therapiezeiträume dokumentieren. Dabei zeigt sich, dass unter dem CGRP-Antikörper der Anteil von Patient*innen mit einer Reduktion der durchschnittlichen Anzahl an Migränetagen ≥ 50 % kontinuierlich bis mindestens über eine Dauer von 12 Monaten weiter ansteigt.^{1, 2} Positiv auf die Adhärenz der Betroffenen wirkt sich auch die schnelle Wirksamkeit des Antikörpers aus. Straube: „Schon nach einer Woche differenziert sich die Verumgruppe von der Placebogruppe hochsignifikant.“

Anhaltend wirksam ohne Wearing-off

„Von den anderen CGRP-Antikörpern unterscheidet sich Fremanezumab durch die Möglichkeit, die Therapie mit einer monatlichen oder vierteljährlichen Gabe individuell an die Bedürfnisse der Patient*innen anpassen zu können. Beide Dosierungen unterscheiden sich in den Ergebnissen nicht signifikant, sind aber signifikant wirksamer als Placebo“, so der Neurologe. Dabei zeigt Fremanezumab eine anhaltende Wirkung in den Tagen vor der nächsten Applikation ohne Wearing-off. Dies gilt für beide Applikationsfrequenzen bei Patient*innen sowohl mit episodischer als auch mit chronischer Migräne.³ Das Sicherheitsprofil lag in einer Metaanalyse von allen für CGRP-Antikörper fast punktgenau auf Placeboniveau (Risikoverhältnis 0,99; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–1,35).⁴ Auf der DGN-Tagung wurde jetzt eine erste Zwischenauswertung der prospektiven, nichtinterventionellen Studie FINESSE auf der Basis von 574 Patient*innen (geplant: 1.000 Patient*innen) vorgestellt. Die Phase-IV-Studie untersucht die Effektivität von Fremanezumab in der klinischen Praxis bei Patient*innen (89 % Frauen, im Mittel 46 Jahre) mit chronischer (42 %) und episodischer Migräne (58 %). Die Beobachtungsstudie wird in Deutschland und Österreich durchgeführt, abgefragt werden alle in den vergangenen 10 Jahren verordneten Prophylaktika.⁵

Fast alle Patient*innen hatten ≥ 1 Vortherapie. 53,2 % der Patient*innen mit episodischer Migräne zeigten eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Migränetage (MMD) ≥ 50 % über 6 Monate; bei den Patient*innen mit chronischer Migräne waren es 43 %. Dies entspricht der Größenordnung, wie sie auch in den Zulassungsstudien gemessen wurde, so Straube. Insgesamt sank die Zahl der MMD von 12,7 Tagen bei Baseline auf 6,2 Tage bis

Monat 6. Zugleich sank die Anzahl der Tage mit Einnahme akuter Migränemedikation von 9,6 Tagen bei Baseline auf 4,4 Tage bis Monat 6.⁵

In der Praxis: Migränespezifische Behinderung sinkt

Für die Patient*innen besonders wichtig ist die Reduktion der migränespezifischen Beeinträchtigung. Hier zeigten beide verwendeten Fragebögen – MIDAS (Migraine Disability Assessment) und HIT-6 (Headache Impact Test) – eine Besserung von Baseline bis Monat 6 (MIDAS: von 74,8 auf 32,8 Punkte; HIT-6: von 65,9 auf 56,6 Punkte).⁵

Für die Patient*innen ist das Ziel der Migränetherapie letztendlich die Verbesserung ihrer Lebensqualität, meinte Dr. Daniela Rau, niedergelassene Neurologin aus Ulm. Die Lebensqualität äußert sich je nach persönlicher Wahrnehmung der Krankheit individuell unterschiedlich. Insbesondere Patient*innen mit chronischer Migräne berichten oft, dass unter Fremanezumab die Schmerzintensität auch an Tagen mit Migräne deutlich zurückging, berichtete Priv.-Doz. Dr. Stefanie Förderreuther, München. Die Reduktion der Migränetage wird durch eine neue Analyse der Langzeitextension der Phase-III-Studie HALO bestätigt. So können Patient*innen mit episodischer Migräne 3 migränefreie Monate (bis zu 90,7 Tage), Patient*innen mit chronischer Migräne über 2 Monate (bis zu 65,1 Tage) an migränefreien Tagen mit Fremanezumab hinzugewinnen.⁶

Es gibt auch Patient*innen, die zwar formal keine Reduktion der MMD ≥ 50 % erreichen, wohl aber eine Verbesserung ihrer Lebensqualität angeben. Die Dokumentation von Veränderungen der migränebezogenen Lebensqualität durch MIDAS und HIT-6 ist in diesen Fällen sinnvoll, auch zur Begründung für die weitere Verordnung des CGRP-Antikörpers. Hier sind die Patient*innen sehr kooperativ, so Rau. ■

Quelle: Satellitensymposium „Perspektivenwechsel – Migräne aus verschiedenen Blickrichtungen betrachtet“ im Rahmen der Jahrestagung der DGN am 5. November 2021.

- 1 Goadsby P et al. Neurology. 2020; 95(18): 2487–2499.
- 2 Goadsby P et al. Neurology. 2019; 92(15S): S38.004.
- 3 Blumenfeld AM et al. Headache. 2020; 60: 2431–2443.
- 4 Deng H et al. BMC Neurol. 2020; 20: 57.
- 5 Straube A et al. DGN 2021; Poster IP055.
- 6 Marmura MJ et al. IHC/EHF 2021; Posterpräsentation.



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

Migräneprophylaxe

- ✓ rasche und langanhaltende Wirksamkeit^{1,2}
- ✓ flexible vierteljährliche und monatliche Dosierung¹
- ✓ Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo^{3,4}

A life in motion begins with less migraine.

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen, die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben¹

Entgeltliche Einschaltung

Etablierte und neue Strategien bei der schubförmigen MS

Die therapeutische Perspektive erweitert sich

Bei der Behandlung der schubförmigen MS (RMS) rücken klinische Praxis und klinische Forschung näher aneinander. Auf dem Deutschen Neurologenkongress 2021 diskutierten die Expert*innen nicht nur über den erreichten Qualitätsstandard in der immunmodulatorischen (Basis-)Therapie und seine weitere Optimierung. Mit dem Eintritt der Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTKi) in die fortgeschrittene Phase der klinischen Entwicklung wächst auch die Hoffnung, mit einer neuen Generation ZNS-gängiger Wirkstoffe die neurodegenerative Komponente der MS-Pathologie direkt im Gehirn beeinflussen zu können, so Prof. Luisa Klotz, Münster.

Redaktion: Dr. Alexander Kretzschmar, München

Die zur Progression führenden Mechanismen werden schon früh im Verlauf der MS-Pathogenese aktiviert.¹ Dabei korreliert die akute axonale Schädigung mit dem Ausmaß der Infiltration von Zellen des adaptiven und angeborenen Immunsystems. Prof. Mike Wattjes, Hannover, bescheinigte hier dem Konzept einer frühzeitigen und effizienten Basistherapie über die im MRT nachweisbare Verlangsamung des Hirnvolumens in der Praxis einen messbaren Effekt auf die Krankheits- und Behinderungsprogression.

Entzündliche Korrelate der Neurodegeneration

Die neuronale Schädigung erfolgt in Form fokaler Läsionen sowie läsionsunabhängiger Mechanismen. Für die MRT-gestützte Diagnose der MS und das Therapiemonitoring liefert vor allem die Evolution fokaler MS-Läsionen wichtige Informationen zur Krankheitsdynamik. MS-Läsionen beginnen als phagozytische Läsionen mit einer Mikrogliaaktivierung und einem Oligodendrozyten-Untergang. In den dicht schaumzellig infiltrierten früh aktiven Plaques findet sich eine Vielzahl von Entzündungszellen, wie B- und T-Lymphozyten, aktivierte Mikrogliazellen und vor allem Makrophagen, die in ihrem Zytoplasma Myelinabbauprodukte enthalten. Diese Plaques gehen in chronisch aktive Läsionen mit einem progredientem Axonverlust über. Sie bestehen aus einem inaktiven, hypozellulären myelinarmen Zentrum, das von einem hyperzellulären Saum aus Makrophagen umgeben ist, in dem weiterhin Myelin abgebaut wird, berichtete Prof. Stadelmann-Nessler, Göttingen.²

Am deutlichsten wird der Zusammenhang zwischen axonaler Schädigung, Neurodegeneration und der Läsionsentwicklung bei den sog. aktiven „schwelenden“ Läsionen („smoldering lesions“), vorwiegend in der weißen Substanz. Diese chronisch diffusen Entzündungsprozesse haben scharf begrenzte Entmarkungsherde mit einem Makrophagen-/Mikroglia-Saum und einem charakteristischen paramagnetischen Ringsaum von mit Eisen beladenen Phagozyten („Rim“). Bei den aktivierten Makrophagen/Mikroglia handelt es sich überwiegend um den neurotoxischen M1-Phänotyp. M1-Makrophagen/Mikroglia verursachen über die Ex-

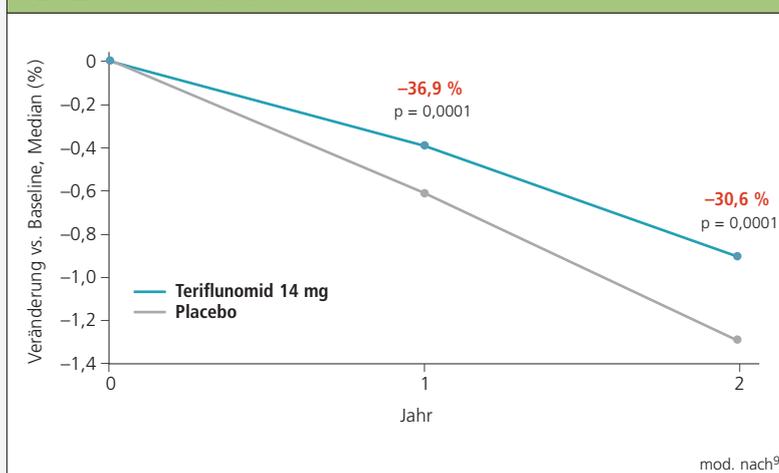
pression von Lipopolysacchariden und proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise Interferon- γ (IFN- γ) sowie die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) neuronale Gewebeschädigungen. Das Ausmaß der Aktivierung von M1-Makrophagen/Mikroglia korreliert dabei mit der Infiltration von T-Zellen, so die Neuropathologin.³

Hoffnung auf neue Targets und Therapien

Die M2-Makrophagen/Mikroglia produzieren demgegenüber antiinflammatorische Substanzen wie IL-10, TGF- β , Fibronectin und Scavenger-Rezeptoren.^{2, 4} Es finden also in den „smoldering lesions“ gleichzeitig neurodegenerative und neuroreparative Prozesse statt. Die M1-Makrophagen/Mikroglia sind daher ein wichtiges neues therapeutisches Target, damit sich die Waage wieder zugunsten neuroregenerativer Prozesse neigt, „und möglicherweise ein Weg, um die die Neurodegeneration bei progredienter MS zu beeinflussen“, erklärte Stadelmann-Nessler (siehe Kasten). Darüber hinaus tritt jedoch ein wesentlicher Teil des neuronalen Axonverlustes unabhängig von fokaler Entmarkung auf. Die molekularen Auslöser der diffusen Schädigung sind leider im Gegensatz zu den Mechanismen noch kaum verstanden.⁵

Das Verständnis zur Bedeutung der Läsionslokalisation ist einem

Abb.: Reduktion der prozentualen Änderung des Hirnvolumens nach 12 bzw. 24 Monaten unter Teriflunomid



Mit BTK-Inhibitoren gegen die zentrale Inflammation und Degeneration

Bislang gibt es keine Medikamente, mit denen die Entzündungsaktivität wirksam behandelt werden kann, wenn die MS im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend kompartimentalisiert im ZNS hinter geschlossener Blut-Hirn-Schranke abläuft. Für die Therapie der Zukunft benötigt man Wirkstoffe wie die oralen „small molecules“, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und auch direkt im ZNS die Krankheitsprogression der MS durch die Modulation des erworbenen und des angeborenen Immunsystems verringern können. Ein Hoffnungsträger sind hier insbesondere die BTKi. Die BTK ist eine zytoplasmatische Tyrosinkinase, die sowohl in B-Zellen wie auch in Myeloidzellen einschließlich Makrophagen/Mikroglia sowie in hämatopoetischen Zellen (außer T-Zellen, NK-Zellen und Plasmazellen) exprimiert wird. Sie ist unter anderem an der Regulation der B-Zell-Reifung und der B-Zell-Funktion sowie an der Zytokinfreisetzung beteiligt.^{12, 13} Prof. Martin Berghoff, Gießen, erhofft sich davon nicht nur eine Hemmung der fokalen Degeneration, sondern möglicherweise auch der diffusen Neuroinflammation. Große Erwartungen setzt Stadelmann-Nessler in die Modulation bzw. Hemmung und Downregulation der proinflammatorischen Makrophagen/Mikroglia im Gehirn, wenn die zerebrale Inflammation bereits kompartimentiert abläuft. BTK⁺-Immunzellen finden sich beispielsweise gehäuft in dem Makrophagen-/Mikroglia-Saum der „smoldering lesions“.¹⁴ Zur Beeinflussung der B-Zell-Funktion braucht man dann Wirkstoffe, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Die T-Zell-Funktion kann auch in der Peripherie beeinflusst werden, erklärte Stadelmann-Nessler.

Gegenwärtig werden drei BTK-Inhibitoren (BTKi) – Evobrutinib, Tolebrutinib und Fenebrutinib – bei Autoimmunerkrankungen in einem Phase-III-Studienprogramm untersucht.¹⁵ Der BTK-Inhibitor Tolebrutinib wird nach positiven Phase-II-Studiendaten¹⁶ derzeit in einem breit angelegten Studienprogramm mit vier Phase-III-Studien zu seiner klinischen Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Das Studienprogramm umfasst sowohl die schubförmige MS (RMS) als auch die progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (PPMS und SPMS ohne aufgesetzte Schübe).¹⁵

raschen Wandel unterworfen, meinte Wattjes. „Das Rückenmark wird immer wichtiger, und ganz wichtig geworden ist die Pathologie der grauen Substanz – sowohl die Läsionen als auch die Neurodegeneration, die sich in der kortikalen und tiefen grauen Substanz abspielt.“ Sie spiegelt das Wechselspiel zwischen Neuroinflammation und Neurodegeneration wider. Beide Mechanismen laufen aber auch unabhängig voneinander ab.

Die klinische Relevanz dieser hirnatrophischen Prozesse wird im klinischen Alltag oft unterschätzt, beklagte Wattjes. Die Hirnatrophie korreliert mit der individuellen Prognose und hat große prädiktive Bedeutung für die Vorhersage der Behinderungsprogression.^{6, 7} Wattjes: „Die kortikale Dicke ist der beste Prädiktor für kognitive

Symptome bei MS-Patienten.“⁸ Diese Entwicklung kann mit einer effektiven Basistherapie signifikant verlangsamt werden. In der Phase-III-Studie TEMSO reduzierte Teriflunomid (Aubagio®) nach 12 bzw. 24 Monaten die prozentuale Änderung des Hirnvolumens signifikant um 36,9 % ($p = 0,0001$) bzw. 30,6 % ($p = 0,0001$) (Abb.).⁹

Hirnatrophie – „sie behandeln wirkliche Patienten mit positivem Outcome“

Hier müssen sich Basistherapien wie Teriflunomid auch nicht hinter hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) verstecken. Wattjes verwies hierzu auf die Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II, in denen zwischen Teriflunomid und dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab bei der Reduktion der jährlichen Atrophierate nach 12 und 24 Monaten kein signifikanter Unterschied gefunden wurde.¹⁰

Die Hirn-Volumetrie ist in der klinischen Praxis nicht routinemäßig implementiert, auch weil sie ein hohes Maß an Standardisierung und große Erfahrung bei der Datenauswertung erfordert. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die gewonnenen Erkenntnisse nur akademischen Wert haben, machte Wattjes deutlich. Diese Daten haben im Gegenteil praktische Relevanz für den Erhalt der kognitiven Fähigkeiten. Sie unterstreichen damit die Bedeutung einer frühen und effektiven Basistherapie der schubförmigen MS. In der Real-World-Studie Teri-PRO berichtete nach 48 Wochen Therapie mit Teriflunomid ein stabiler Anteil an Patient*innen nur minimale oder keine kognitiven Einschränkungen. Der Anteil mit schwerer Behinderung blieb stabil.¹¹ Wattjes: „Sie behandeln nicht nur volumetrische Daten, sie behandeln wirkliche Patienten mit positivem Outcome.“ ■

Quelle: Satellitensymposium „Den Bogen spannen: Neurodegeneration – Progression – zentrale Therapieansätze in der MS“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) am 3. November 2021. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main.

- 1 Dendrou CA et al. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(9): 545–558.
- 2 Stadelmann C et al. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev* 2019; 99(3): 1381–1431.
- 3 Frischer JM et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132(Pt 5): 1175–1189.
- 4 Vogel DY et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J Neuroinflammation* 2013; 10(35): 1–12.
- 5 Petrova N et al. Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathol* 2018; 28(3): 334–348.
- 6 Popescu V et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10): 1082–91.
- 7 Filippi M et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology* 2013; 81(20): 1759–67.
- 8 Calabrese M et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 74: 321–328.
- 9 Radue EW et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(5): e390.
- 10 Hauser SL et al. Ofatumumab vs. teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–555.
- 11 Coyle P et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Rel Disord* 2017; 17: 107–115.
- 12 Brunner C et al. Bruton's Tyrosine Kinase is involved in innate and adaptive immunity. *Histol Histopathol* 2005; 20: 945–955.
- 13 Hendricks RM Drug discovery: New Btk inhibitor holds promise *Nat Chem Biol* 2011; 7: 4–5.
- 14 Absinta M et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 2016; 126: 2597–2609.
- 15 <https://clinicaltrials.gov> (Letzter Zugriff: 01.09.2021).
- 16 Reich D et al. Efficacy and safety outcomes in patients with relapsing forms of MS treated with the CNS-Penetrating BTK inhibitor SAR442168: results from the phase 2b trial. EAN 2020; Abstract O4010.

Entgeltliche Einschaltung

DGN 2021

IgG-Reduktion als neuer Therapieansatz bei generalisierter Myasthenia gravis

Viele Patient*innen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) leiden trotz der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen unter einer erheblichen Krankheitslast. Hoffnung bieten neue, sich in klinischer Entwicklung befindliche Wirkstoffe, wie die an den neonatalen Fc-Rezeptor bindenden und so IgG-Autoantikörper-reduzierenden FcRn-Antagonisten. IgG-Autoantikörper sind bei ca. 90 % der Patient*innen mit gMG nachweisbar. Redaktion: Dr. Claudia Uhler

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG) ist eine IgG-Autoantikörper-vermittelte chronische Krankheit mit potenziell hoher physischer und psychischer Krankheitslast. Die therapeutischen Optionen sind eingeschränkt, und der Bedarf an neuen Therapien ist hoch, wie Prof. Christiane Schneider-Gold (Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital – Klinik der Ruhr-Universität Bochum) beim DGN 2021* ausführte. Bis zu 20 % der Patient*innen mit gMG erleben eine lebensbedrohende myasthene Krise, 10–15 % leiden unter weiteren Autoimmunerkrankungen (v. a. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, perniziöse Anämie), ca. ein Drittel unter Depressionen und ebenfalls die Hälfte unter Fatigue.^{1–7} Diabetes, Hypertonie, koronare Herzkrankheit und metabolisches Syndrom sind vor allem bei spät einsetzender MG häufig und können wie auch osteoporotische Frakturen und Katarakte ebenso Komplikationen der Behandlung sein.⁴ Die Lebensqualität von Patient*innen mit gMG ist vor allem durch

eine Beeinträchtigung der körperlichen Funktionen, in der Ausübung der Arbeit und in der Unabhängigkeit deutlich eingeschränkt.⁸ Das bestätigt unter anderem die aktuelle internationale, nichtinterventionelle, prospektive „MyRealWorld MG-Studie“,⁹ für die Daten von Patient*innen mit bestehender gMG anonym über eine App gesammelt werden. Derzeit beteiligen sich 1.509 Patient*innen aktiv. 397 von ihnen berichteten von Notfallaufnahmen im vergangenen Jahr, 8 Patient*innen mussten in diesem Zeitraum intensivmedizinisch betreut werden.⁹ MG kann auch zu massiven ökonomischen Problemen führen. Etwa die Hälfte der Betroffenen ist auf dem Höhepunkt des Arbeitslebens arbeitslos.¹⁰

Fehlende Daten, mangelnde Wirksamkeit aktueller Therapieoptionen: Derzeit erhalten Patient*innen mit gMG neben einer symptomatischen Therapie konventionelle Immuntherapeutika.^{3, 11} Wie Prof. Tim Hagenacker (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum

Tab.: Wirksamkeit konventioneller Immuntherapien bei generalisierter Myasthenia gravis

Wirkstoff	Wirksamkeit
Kortikosteroide ¹	• Retrospektive Studien: Ansprechraten von 70–80 %, oft innerhalb weniger Wochen
Azathioprin ²	• RCT (n = 34): Azathioprin + Prednisolon vs. Placebo + Prednisolon - signifikante Reduktion der Prednisolon-Dosis gegenüber dem Kontrollarm nach 18 Monaten - keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Verum- und Kontrollarm bezüglich subjektiven oder objektiven Scores für die Kraftmessung
Cyclosporin ^{3, 4}	• RCT (n = 39) Cyclosporin vs. Placebo: verbesserte Kraft und weniger gMG-Symptome gegenüber Placebo • Weitere klinische Studie (N=52): moderate Verbesserung des MDSQ
MMF ^{5, 6}	• RCT (n = 80): MMF + Prednison vs. Placebo + Prednison: keine verbesserte Wirksamkeit gegenüber Placebo • RCT (n = 166): MMF vs. Placebo: keine verbesserte Wirksamkeit gegenüber Placebo
Methotrexat (MTX) ⁷	• RCT (n = 58): MTX vs. Placebo - keine Einsparung an Steroiden durch MTX - keine Verbesserung im QMG oder MG-ADL durch MTX
Tacrolimus ⁸	• RCT (n = 80): Tacrolimus vs. Placebo - primärer Endpunkt nicht erreicht: keine Reduktion der täglichen Prednisolon-Dosis in den letzten 12 Wochen der Studie gegenüber Placebo

Der Nutzen einer Immunsuppression bei gMG ist allgemein akzeptiert, allerdings formal nur für wenige der verwendeten Immunsuppressiva durch größere randomisierte, kontrollierte Studien mit Klasse-1-Evidenz belegt.¹

gMG = generalisierte Myasthenia gravis; MDSQ = Mean Disability Score Quotient; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMF = Mycophenolatmofetil; QMG = Quantitative Myasthenia gravis (Score); RCT = randomisierte kontrollierte Studie

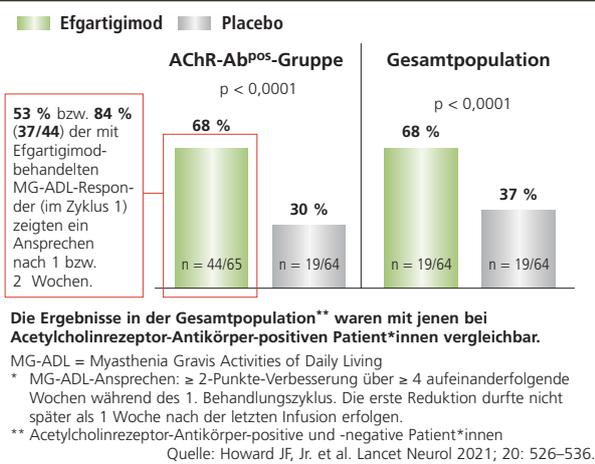
¹ Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. DGN 2017. ² Palace J et al. Neurology 1998; 50: 1778–1783. ³ Tindall RS et al. Ann N Y Acad Sci 1993; 681: 539–551. ⁴ Lavrnica D et al. Acta Neurol Scand 2005; 111: 247–252. ⁵ Muscle Study Group. Neurology 2008; 71: 394–399. ⁶ Sanders DB et al. Neurology 2008; 71: 400–406. ⁷ Pasnoor M et al. Neurology 2016; 87: 57–64. ⁸ Yoshikawa H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 970–977.

Essen) ausführte, ist der Nutzen der Immunsuppression mit Kortikosteroiden und nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapien (NSISTS) bei gMG zwar allgemein akzeptiert, allerdings formal nur für wenige der verwendeten Immunsuppressiva durch größere randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit Klasse-1-Evidenz belegt und oft mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert (Tab.).¹²⁻²³ Bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide und NSISTS gibt es wenige Behandlungsalternativen. Die verbleibenden Optionen sind kaum in RCTs untersucht,^{12, 24} oder es wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt in solchen Studien verfehlt, oder sie sind nur für eine kleine definierte Patient*innenpopulation zugelassen, wie der C5-Inhibitor Eculizumab, der nur für therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis zugelassen ist.^{25, 26}

Therapietarget IgG: Aktuell befinden sich zahlreiche neue Wirkstoffe wie Komplementinhibitoren (Ravulizumab²⁷ und Zilucoplan²⁸), B-Zell-abbauende Wirkstoffe (Inebilizumab²⁹ und TAK-079³⁰) und Interleukin-6-Rezeptorantagonisten (Satralizumab³¹) für die Behandlung der gMG in klinischer Entwicklung. Eine neue Wirkstoffklasse sind die FcRn-Antagonisten, die IgGs und damit auch IgG-Autoantikörper durch Blockade des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) reduzieren, aber zu keiner weitreichenden Immunsuppression führen.³² Derzeit werden bei ca. 90 % der Patient*innen mit gMG IgG-Autoantikörper nachgewiesen, wobei alle IgG-Subtypen (IgG1-4) zur MG-Pathophysiologie beitragen können, so Hagenacker.³³ FcRn, der in vielen Zellen exprimiert wird, darunter auch Endothelzellen, spielt für die Regulation von IgG eine wichtige Rolle,^{34, 35} wie Prof. Andreas Meisel (Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin) erläuterte. Durch die Bindung an FcRn wird das meiste IgG über einen Recyclingmechanismus „gerettet“ und wieder in den Blutkreislauf abgegeben, was dessen Halbwertszeit verlängert. Das gilt auch für pathogenes IgG wie IgG-Autoantikörper. Nicht an FcRn gebundenes IgG wird hingegen lysosomal abgebaut.

Die gegen FcRn gerichteten monoklonalen Antikörper **Rozanolixumab** und **Nipocalimab** werden gerade in Phase-III-Studien geprüft.^{36, 37} Zu **Efgartigimod**, einem Fc-Fragment eines humanen IgG1-Antikörpers, liegen bereits positive Ergebnisse einer Phase-III-Studie vor. Efgartigimod reduziert durch die Blockade von FcRn gezielt IgG, ohne andere Immunglobuline zu beeinflussen, die nicht über FcRn recycelt werden, und senkt sowohl den Gesamt-IgG-Titer als auch den Spiegel pathogener IgG-Autoantikörper.³⁸⁻⁴⁰ Efgartigimod ist dreimal kleiner als ein vollständiger Antikörper, was kleinere Dosisvolumina ermöglicht und die Gewebepenetration erleichtert.³⁸ In der Phase-III-Studie ADAPT⁴⁰ erreichten 68 % der mit Efgartigimod behandelten Acetylcholinesterase-Rezeptor-Antikörper-(AChR-Ab-)positiven Patient*innen ein „Myasthenia Gravis Activities of Daily Living“- (MG-ADL-)Ansprechen nach dem 1. Zyklus (Woche 8), aber nur 30 % der Patient*innen der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$; primärer Endpunkt; Abb.). Prof. Meisel verwies auf das rasche Ansprechen der Responder*innen bereits nach 1 Woche (53 %) bzw. nach 2 Wochen (84 %). In der Gesamtgruppe, die auch die AChR-Ab-negativen Patient*innen umfasst, sprachen 68 % auf Efgartigimod an (Placebo: 37 %, $p < 0,0001$). Bei 11 % der AChR-Ab-positiven Responder*innen lag die Dauer des Ansprechens auf den 1. Behandlungszyklus bei 4–6 Wochen, bei 32 % bei 6–7 Wochen, bei 23 % bei 8–11 Wochen und bei 34 % bei über

Abb.: Patient*innen mit generalisierter Myasthenia gravis mit Ansprechen auf der MG-ADL-Skala unter Efgartigimod vs. Placebo (ADAPT-Studie, 1. Zyklus)



12 Wochen. 40 % der AChR-Ab-positiven Responder*innen hatten während des 1. Zyklus keine oder nur minimale Symptome (Placebo: 11 %; explorativer Endpunkt). Unerwünschte Ereignisse waren unter Efgartigimod und Placebo vergleichbar und zumeist mild bis moderat. Das galt auch für alle infusionsbedingten Nebenwirkungen und für alle Infektionen mit Ausnahme von drei schweren Infektionen (Efgartigimod: Influenza, Pharyngitis; Placebo: oberer Atemwegsinfekt).⁴⁰ Abschließend verwies Prof. Meisel darauf, dass Efgartigimod eine noch nicht zugelassene Prüfsubstanz sei, deren Wirksamkeit und Sicherheit noch von einer Regulierungsbehörde festgestellt werden müsse. ■

* „Generalisierte Myasthenia gravis – Neue Ansätze für eine IgG-Autoantikörper-vermittelte Erkrankung“, Symposium von argenx Belgium GV im Rahmen der virtuellen DGN-Jahrestagung, 4. 11. 2021

- 1 Grob D et al., Muscle Nerve 2008; 37:141-149.
- 2 Wendell LC et al., Neurohospitalist 2011; 1:16-22.
- 3 Sanders DB et al., Neurology 2016; 87:419-425.
- 4 Misra UK et al., Acta Neurol Belg 2020; 120:59-64.
- 5 Tanovska N et al., Open Access Maced J Med Sci 2018; 6:472-478.
- 6 Law C et al., Cureus 2020; 12:e9184.
- 7 Hoffmann S et al., Brain Behav 2016; 6:e00538.
- 8 Garzon-Orjuela N et al., Intractable Rare Dis Res 2019; 8:231-238.
- 9 ClinicalTrials.gov NCT04176211.
- 10 Guastafierro E et al., Neuroepidemiology 2020; 54:304-312.
- 11 Narayanaswami P et al., Neurology 2021; 96:114-122.
- 12 Deutsche Gesellschaft für Neurologie S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms DGN 2017.
- 13 Skeie GO et al., Eur J Neurol 2010; 17:893-902.
- 14 Schneider-Gold C et al., Ther Adv Neurol Disord 2019; 12:1756286419832242.
- 15 Pascuzzi RM et al., Ann Neurol 1984; 15:291-298.
- 16 Liu D et al., Allergy Asthma Clin Immunol 2013; 9:30.
- 17 Reddel SW et al., Curr Opin Neurol 2014; 27:558-565.
- 18 Buttgerit F et al., Ann Rheum Dis 2017; 76:1785-1787.
- 19 Gupta JT et al., Curr Opin Neurol 2010; 23:530-535.
- 20 Evoli A et al., Ann N Y Acad Sci 2018; 1412:82-89.
- 21 Gilhus NE N Engl J Med 2016; 375:2570-2581.
- 22 Mantegazza R et al., Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7:151-160.
- 23 Hart IK et al., Cochrane Database Syst Rev 2007:Cd005224.
- 24 Zinman L et al., Ann N Y Acad Sci 2008; 1132:264-270.
- 25 Howard JF, Jr. et al., Lancet Neurol 2017; 16:976-986.
- 26 ClinicalTrials.gov NCT02110706.
- 27 ClinicalTrials.gov. Accessed September 16, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293>
- 28 ClinicalTrials.gov. Accessed September 16, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>
- 29 Huda R. Front Immunol. 2020;11:240. doi: 10.3389/fimmu.2020.00240.
- 30 Smithson G, et al. J Immunol. 2017; 198 (1 Suppl)
- 31 ClinicalTrials.gov. Accessed September 16, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963270>
- 32 Gable KL et al., Front Immunol 2019; 10:3052.
- 33 Behin A et al., J Neuromuscul Dis 2018; 5:265-277.
- 34 Kang TH et al., Exp Mol Med 2019; 51:1-9.
- 35 Habib AA et al., Muscle Nerve 2020; 62:579-592.
- 36 NCT03971422.
- 37 NCT03772587.
- 38 Ulrichs P et al., J Clin Invest 2018; 128:4372-4386.
- 39 Howard JF, Jr. et al., Neurology 2019; 92:e2661-e2673.
- 40 Howard JF, Jr. et al., Lancet Neurol 2021; 20:526-536.

Höhere Lebensqualität durch subkutane Injektion

Seit März 2021 ist Natalizumab (Tysabri®) in der Europäischen Union zur subkutanen (s. c.) Injektion bei Patient*innen mit (hoch-)aktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Die neue Applikationsform vereinfacht die Verabreichung der seit mittlerweile 15 Jahren bewährten MS-Therapie enorm. Neben der Zeitersparnis für Ärzt*innen und Patient*innen ermöglicht die Injektion auch eine größere Flexibilität, da für die Verabreichung der Natalizumab-Therapie kein Infusionsplatz nötig ist. Davon profitieren vor allem berufstätige Patient*innen.

Subkutane Applikation punktet mit Praktikabilität

Dr. Peter Thun hat im Rahmen seiner Tätigkeit in der Klinik Ottakring, Wien in den letzten Monaten sechs Multiple-Sklerose-Patient*innen Natalizumab subkutan appliziert. Im Gespräch mit **neurologisch** berichtete er Anfang Dezember 2021 von seinen Erfahrungen mit der seit mittlerweile neun Monaten verfügbaren Applikationsform.

neurologisch: Wie sehen Sie die subkutane Applikationsform von Natalizumab aus medizinischer Sicht und in Ihrem Klinikalltag?

Dr. Peter Thun: Es handelt sich um eine extrem gute Option, weil Natalizumab subkutan sehr einfach und relativ schnell zu applizieren ist. Es braucht keine Infusionsnadeln, keine Vorbereitung in irgendeiner Art und Weise, sondern der*die Patient*in kommt, und die Substanz wird injiziert. Ich muss auch kein Infusionszentrum im Hintergrund haben. Deshalb ist das hinsichtlich der Praktikabilität eine tolle Sache.

Für welche Patient*innen eignet sich diese Applikationsform?

Persönlich glaube ich, dass es bei allen geht. Außer bei Patient*innen, die eine Abneigung gegen Spritzen oder lokale Reaktionen auf eine Injektion haben – die werden wahrscheinlich bei der Infusion bleiben. Bislang hatte ich jedoch keine Patient*innen, die Unverträglichkeiten oder eine allergische Reaktion aufwiesen. Die meisten nehmen die subkutane Applikation sehr gut an.

Welche Erfahrungen haben Sie in Bezug auf die Verträglichkeit gemacht?

Es gab bei den Patient*innen, die ich bislang mit der neuen Applikationsform behandelt habe, gar keine Probleme – bis auf ein gewisses Brennen an der Injektionsstelle. Subkutan diffundiert der Wirkstoff nicht so schnell in den Blutkreislauf wie intravenös, daher ist die subkutane Injektion deutlich besser verträglich und unproblematischer, wobei wir bei Natalizumab generell nur ganz wenige Probleme sehen. Auch bei der Infusion gab es bislang nur sehr wenige Komplikationen.

Welche Unterschiede macht eine subkutane Anwendung im Vergleich zur intravenösen hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit?

Da wir Erfahrungen sammeln möchten, beobachten wir die Patient*innen bei den ersten Injektionen etwas länger, und bei den

weiteren Injektionen dann nur mehr zehn bis 15 Minuten. Die ersten 6 Tysabri®-Gaben sollten laut Fachinformation eine Stunde nachbeobachtet werden.

Wie sieht der Switch von intravenös auf subkutan konkret aus?

Der Switch ist unkompliziert, man kann jederzeit hin und her switchen.

Können Sie die – Ihrer Ansicht nach – wichtigsten Anwendungsvorteile der nun verfügbaren subkutanen Anwendungsform für Ihre Patient*innen auf den Punkt bringen?

Der erste Vorteil ist die Schnelligkeit der Anwendung, denn die Injektion dauert nur zwei Minuten, während für die Infusion rund eine Stunde veranschlagt wird und zudem eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich ist. Der größte Vorteil der Subkutaninjektion liegt darin, dass sie von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden kann. Die Injektion ist somit auch in Hausärzt*innen-Praxen möglich, die nicht über ein „Infusionszertifikat“ verfügen, was insbesondere am Land ein extremer Vorteil ist: Der*Die Patient*in kommt in die Hausarztpraxis, bekommt die Injektion und fährt nach zehn Minuten wieder nach Hause. In letzter Zeit trat vermehrt das Problem auf, für Patient*innen entsprechende Infusionsplätze zu bekommen, denn bei Infusionen ist ein Zentrum mit auf das Präparat eingeschultem Personal erforderlich. Vor allem berufstätige Patient*innen profitieren von der Injektion im niedergelassenen Bereich, da sie nicht extra einen Termin mit einem Infusionszentrum vereinbaren müssen. Des Weiteren können international Berufstätige und Reisende ihre Spritzen in einer Kühlbox mitnehmen und im Ausland verabreichen lassen.

Welche sind die bedeutendsten Anwendungsvorteile für Ärzt*innen?

Ich sehe in erster Linie den organisatorischen Vorteil, denn es fallen administrative Tätigkeiten weg, wie etwa das Verfassen von Briefen

an Infusionszentren. Dadurch ist das Handling deutlich einfacher: Die Patient*innen bekommen das Rezept mit und suchen mit der Spritze ihre*n niedergelassene*n Neurolog*in oder Hausarzt*in auf. Für eine Weiterverschreibung der Therapie kommt der*die Patient*in regelmäßig ins MS-Zentrum zur Kontrolle.

Wie viele Patient*innen haben Sie von der intravenösen auf die subkutane Gabe umgestellt, wie viele wurden neu eingestellt, und wie haben diese bislang reagiert?

Fünf meiner sechs Patient*innen waren Neueinstellungen. Eine Patientin habe ich kurzfristig umgestellt, da sie wegen eines grippalen Infekts eine Infusion im Infusionszentrum absagen musste und dort in weiterer Folge keinen raschen Folgetermin bekam. Mit der subkutanen Injektion konnte ich schließlich die Kontinuität der Therapie gewährleisten. Die Patient*innen reagierten alle sehr positiv auf die Injektion, und ich denke, neun von zehn Patient*innen würden die Applikationsform gerne umstellen. Es gab mittlerweile auch schon Anfragen einzelner Patient*innen, ob sie umstellen können.

Sehen Sie auch einen ökonomischen Vorteil durch die subkutane Verabreichung?

Durchaus, denn die Verabreichung einer Spritze ist kostengünstiger als jene einer Infusion, unter anderem auch deshalb, weil sie weniger Zeit erfordert.

Was sollten Patient*innen und Ärzt*innen hinsichtlich Impfungen und Zeitabständen zwischen der Natalizumab-Gabe und Impfungen beachten?

Bis auf Lebendimpfstoffe, wie etwa die Gelbfieberimpfung, sind Impfungen meist problemlos. Ich plädiere dafür, Impfungen jeweils zwei Wochen nach der Natalizumab-Gabe zu verabreichen, denn so lässt sich das Injektionsschema gut einhalten. Konkret sieht das so aus: Tysabri® in Woche 0, Impfung in Woche 2 und wieder Tysabri® in Woche 4. Bei COVID-Impfstoffen sind die bisher zur Verfügung stehenden mRNA-Impfstoffe als sicher anzusehen. Es sind auch gute Impfreaktionen zu erwarten. Es gibt aber diesbezüglich keine spezifischen Studien. ■

Subkutane Applikation, die elegantere Methode

*Dr. Heinrich K. Spiss behandelt in seiner Ordination in Imst seit vielen Jahren MS-Patient*innen mit Natalizumab. Im Gespräch mit **neurologisch** berichtete er über die Umstellung von drei dieser Personen auf die subkutane Applikationsform.*

neurologisch: Wie sehen Sie die subkutane Applikationsform von Natalizumab aus medizinischer Sicht und in Ihrem Praxisalltag?

Dr. Heinrich K. Spiss: Aus medizinischer Sicht ist es für die Patient*innen eine sehr schnelle und angenehme Lösung – vor allem für mobile und arbeitstätige Patient*innen, die so schnell wie möglich in ihren Alltag zurückkehren wollen. In meinem Praxisalltag ist es ebenso ein Vorteil, dass die Patient*innen viel weniger Zeit in der Ordination verbringen müssen. Man muss keine Infusionsleitung legen und hat in jeder Therapie-Sitzung deutlich weniger Aufwand. Deshalb ist das hinsichtlich der Praktikabilität eine tolle Sache. Patient*innen, die eine Abneigung gegen Spritzen oder lokale Reaktionen auf Injektionen fürchten, werden wahrscheinlich eher bei der Infusion bleiben. Somit hat man zwei Möglichkeiten, den jeweils angenehmsten Weg der Verabreichung für die Patient*innen zu wählen. Bei den bisher umgestellten Patient*innen gab es keinerlei Probleme, diese möchten nun gerne die subkutane Verabreichungsform beibehalten.

Welche Unterschiede macht eine subkutane Anwendung im Vergleich zur intravenösen auch hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit?

Die Verabreichungsform macht – wie uns die Studien zeigen – keinen Wirkungsunterschied. Subkutan ist in diesem Falle die viel elegantere Methode als mit den doch etwas langwierigen Infusionen. Auch die Nachbeobachtungszeit – die ersten 6 Injektionen sollten eine Stunde nachbeobachtet werden – kann in der Folge deutlich verringert werden, wenn es zu keinen Reaktionen kam. Ich denke, man ist mit zehn Minuten Nachbeobachtungszeit auf der sicheren Seite, die Arzneimittelinformation überlässt dem*der behandelnden Arzt*Ärztin die Wahl der Nachbeobachtungszeit nach klinischem Ermessen.

Wie sieht der Switch von intravenös auf subkutan konkret aus?

Unkompliziert von einem auf das andere Mal. Für die drei bisherigen Umstellungen haben wir Patient*innen angesprochen, die wir für interessiert an der Umstellung eingeschätzt hatten. Dabei hat sich klar gezeigt, dass Patient*innen, die im Berufsleben stehen, den größten Vorteil sehen, weil sie den Zeitaufwand für sich selbst minimieren können. Wir besprechen mit den Patient*innen nach Aufklärung über Wirkungsweise und Verabreichungsform, dass wir zum nächsten „Tysabri®-Termin“ zwei subkutane Spritzen statt einer Infusion verabreichen werden. Diese Patient*innen bestellen wir morgens als erste ein, und sie können damit nach den ersten ►

Entgeltliche Einschaltung

zu beobachtenden Injektionen ihren üblichen zeitlichen Arbeitsbeginn morgens einhalten.

Welche Vorteile sehen Sie in der nun verfügbaren subkutanen Anwendungsform für Ihre Patient*innen?

Die deutlichsten Vorteile sind die Schnelligkeit der Applikation, die Zeitersparnis dabei – auch für das Ordinationsteam und die im Vergleich zur intravenösen Verabreichungsform „elegante“ Applikationsform. Auch haben die bisherigen „Subkutan-Patient*innen“ alle keine relevanten Schmerzen bei der Applikation etc. berichtet.

Wie sind die Reaktionen Ihrer Patient*innen auf Natalizumab subkutan?

Alle Patient*innen, die bis jetzt umgestellt wurden, sind zufrieden. Es gefällt ihnen gut, dadurch Zeit zu gewinnen. Bei den weniger mobilen Patient*innen wird diese Verabreichungsform wohl die vorherrschende Variante werden. Es gibt vereinzelt aber natürlich auch Patient*innen, die auf Grund von Spritzenangst lieber bei der intravenösen Form – z. T. über Port-a-Cath® – bleiben wollen, obschon dafür ja auch eine „Nadel“ notwendig ist.

Was müssen Patient*innen und Ärzt*innen bei einer Natalizumab-Therapie in Bezug auf Impfungen beachten?

Im Prinzip geht es momentan primär um die COVID-Impfung, wo man bei allen MS-Medikamenten ja beobachtet, ob Antikörper gebildet werden. Man sieht im Alltag unter Tysabri®, dass es da keine Probleme gibt, wie uns auch die ersten Studien dazu zeigen. Wir haben alle Tysabri®-Patient*innen, sowohl die intravenösen als auch die subkutanen, mit deren Einverständnis getestet – und alle hatten eine adäquate Antwort gezeigt, wenn man auch derzeit die Wertigkeit der Antikörper nicht klar einschätzen kann.

Allgemein sollte bei Impfungen die Vorgangsweise so gehandhabt werden, wie es die MS-Gesellschaften empfehlen: also vor Einstellung auf ein Immunsuppressivum die Impfungen durchzuführen. Sollte man aus medizinischen Gründen aber unter laufender Tysabri®-Therapie impfen müssen, dann kann man die Titer im Sinne einer Impfantwort ja nachkontrollieren. Durch die aktuellen Untersuchungen bei der COVID-Impfung liegt aber nahe, dass es auch für den Großteil der sonstigen Impfungen keinen eindeutigen Nachteil ausmacht, unter der laufenden Tysabri®-Therapie zu impfen. ■

Die Aussagen der Interviewpartner basieren auf persönlicher klinischer Einschätzung und Erfahrung und nicht auf Empfehlung von Biogen.

NEU
TYSABRI[®] s.c.
SUBKUTAN
2 Fertigspritzen = 1 Dosis

Das Bunte leben.
...jetzt noch praktischer für Sie und Ihre Patienten!

Dimethylfumarat (Tecfidera®) bei Multipler Sklerose

Junger Patient mit atypischer Symptomatik

Im Jänner 2019 wurde ein 21-jähriger Mann vorgestellt. Er berichtete von erstmaligen seit 4 Tagen bestehenden 2-mal täglich auftretenden und ca. 10 Sekunden anhaltenden Parästhesien im Bereich der rechten Körperhälfte und im Gesicht rechts. Es bestanden dabei keine Einschränkungen, keine motorischen Defizite und keine Schmerzen. Es waren keine relevanten Vorerkrankungen zu erheben, und der Mann stand unter keiner Dauermedikation. Bislang kam es nie zu schubverdächtigen Symptomen.

Abklärung Jänner 2019

Bildgebung: Im zerebralen Magnetresonanztomogramm (MRT) zeigten sich Läsionen mit einem für MS typischen Verteilungsmuster (10 T2-hyperintense Läsionen supratentoriell, teilweise fingerförmig periventriculär gelegen, eine winzige Läsion im Balken rechts, eine Läsion links temporal knapp oberhalb des Hippocampus, keine Schrankenstörung).

Die **Liquordiagnostik** ergab eine geringe Pleozytose (17 Zellen/ μ l), ein lymphomonozytäres Zellbild (mit 3 Plasmazellen), Gesamteiweiß 65 mg/dl und eine milde Schrankenstörung (Liquor/Serumalbumin-Quotient $9,91 \times 10^{-3}$) sowie positive oligoklonale Banden (OKB). Im Zuge der Abklärung einer möglichen Neuroborreliose war der Borrelien-IgG-Titer im Liquor positiv (IgM-Titer negativ; ebenso im Serum). Der spezifische Antikörperindex von 6 ließ auf eine intrathekale Antikörperproduktion schließen. Auch CXCL13 im Liquor war mit 47 pg/ml (Referenzbereich < 20 pg/ml) erhöht. Daher stand differenzialdiagnostisch zu einer entzündlich demyelinisierenden Erkrankung eine Neuroborreliose im Raum.

Weitere Befunde im Rahmen der stationären Abklärung: Das Elektroenzephalogramm (EEG) und das Schlafentzugs-EEG ergaben unauffällige Befunde. Die visuell evozierten Potenziale ergaben eine geringe Leitungsstörung rechts, durchaus mit einer milden oder bereits länger abgelaufenen Neuritis nervi optici (NNO) vereinbar. Während des stationären Aufenthalts traten keine Symptome auf. Die Labordiagnostik inkl. autoimmunologischer Parameter war regelrecht.

Therapie mit Ceftriaxon

Da aufgrund der Befundkonstellation zwar eine entzündlich demyelinisierende Erkrankung wahrscheinlich war, eine akute Neuroborreliose aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, erfolgte eine Therapie mit Ceftriaxon i. v. für insgesamt 14 Tage.

Kontrolle Ende Juni 2019

Der Patient war im weiteren Verlauf anhaltend beschwerdefrei. Ein vorab geplantes Kontroll-MRT Anfang Sommer 2019 ergab allerdings eine Befundprogredienz gegenüber dem Ausgangs-MRT mit drei neuen Läsionen. Die Borrelien-IgG-Titer waren unverändert erhöht.

Da der MRT- und der Liquorbefund (wiederum OKB positiv, 13 Zellen/ μ l, lymphomonozytär, 1 % Plasmazellen) die MS-Kriterien der zeitlichen und örtlichen Dissemination erfüllten und sich trotz Behandlung der differenzialdiagnostisch erwogenen Neuroborreliose eine Progredienz der MRT-Läsionen zeigte (bei nach wie vor milder

Die Besonderheit dieses Falls ist die atypische Erstsymptomatik der Multiplen Sklerose mit passageren, kurz anhaltenden Episoden mit Sensibilitätsstörungen im Bereich der rechten Körperhälfte. Im MRT zeigten sich MS-typische Läsionen, die OKB waren positiv. Da aufgrund eines positiven Borrelien-IgG-Titers im Liquor mit deutlich erhöhtem Antikörperindex eine Neuroborreliose nicht ausgeschlossen werden konnte, erhielt der Patient für zwei Wochen Ceftriaxon. Die Diagnose RRMS wurde aufgrund einer Befundprogredienz im Kontroll-MRT nach 5 Monaten und weiterhin milder Pleozytose und positiver OKB gestellt. Der Patient entschied sich aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums und der oralen Einnahme für eine Therapie mit Dimethylfumarat, das gut vertragen wurde. Seit Therapiebeginn vor knapp zwei Jahren traten weder schubverdächtige Symptomatik noch neue Läsionen im Kontroll-MRT auf.

OÄ Dr. Elisabeth Schaumberger,

Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz

Pleozytose im Liquor), wurde die **Diagnose schubförmig remitierende Multiple Sklerose (RRMS)** gestellt (EDSS 0,0).

Die Erstsymptomatik war kein typischer MS-Schub, es handelte sich möglicherweise um epileptische Anfälle, die mit der Läsion temporal links korrespondierten. Da es im Verlauf zu keiner epilepsieverdächtigen Symptomatik mehr kam und das EEG unauffällig war, wurde keine antikonvulsive Therapie etabliert.

Therapiebeginn mit Dimethylfumarat

Dem Patienten wurde eine MS-spezifische krankheitsmodifizierende Therapie empfohlen. Er sprach sich gegen eine subkutan zu verabreichende Behandlung aus und lehnte auch Teriflunomid aufgrund eines möglichen Haarausfalls kategorisch ab. Daher fiel die Wahl auf Dimethylfumarat.

Verlauf: Dimethylfumarat wurde gut vertragen, der Patient berichtete von keiner nennenswerten Flush-Symptomatik und von keinen relevanten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es trat keine Lymphopenie auf. Seit Therapiebeginn mit Dimethylfumarat ist die Gesamtsituation stabil. Bisher trat keine schubverdächtige Symptomatik auf, der EDSS liegt weiterhin bei 0,0. Auch im zuletzt im Frühsommer 2021 durchgeführten Kontroll-MRT war keine relevante Befundveränderung feststellbar. Der Patient ist mit der Therapie mit Dimethylfumarat sehr zufrieden. ■

Nusinersen (Spinraza®) bei spinaler Muskelatrophie

Die Alltagsfähigkeiten von Patient*innen verbessern

*Bereits die Stabilisierung oder Verbesserung von Einzelfunktionen kann für Patient*innen mit spinaler Muskelatrophie mehr Selbstständigkeit im Alltag und im Berufsleben bedeuten. Mit dem intrathekal applizierten Spleißmodulator Nusinersen ist die Verbesserung der motorischen Funktion ein realistisches Therapieziel.* Redaktion: Dr. Claudia Uhlir

Zeichen der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) sind eine progrediente muskuläre Schwäche sowie eine Atrophie im Bereich des Rumpfes und der proximalen Extremitäten mit Verlust der motorischen Funktionen. Ursache ist eine fortschreitende Degeneration der spinalen und bulbären Motoneurone – durch einen Mangel an SMN-Protein aufgrund einer Mutation im SMN1-Gen bedingt.¹ Viele Patient*innen mit infantiler SMA sind nie in der Lage, ihren Kopf zu heben, frei zu sitzen, zu stehen oder zu gehen. Patient*innen mit langsam progressiver oder sich später manifestierender SMA (Later-Onset-SMA) können zwar das Erwachsenenalter mit moderatem Behinderungsgrad erreichen, ihre Lebensqualität bleibt aber oftmals erheblich eingeschränkt.

Funktionserhalt und Verbesserung motorischer Fähigkeiten

Mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®), einem intrathekal applizierten Spleißmodulator, kann der klinische Verlauf der 5q-SMA deutlich verbessert werden.²

Nusinersen erhöht die Produktion von vollständigem und funktionsfähigem SMN-Protein und fördert so das Überleben der Motoneurone im Rückenmark.^{1, 3–5} Mit Nusinersen wurden im Rahmen von Zulassungsstudien, von Härtefallprogrammen und in der klinischen Routinepraxis mittlerweile über 11.000 Patient*innen, von Neugeborenen über Patient*innen mit infantiler SMA bis zu Patient*innen mit späterem Symptombeginn, behandelt.⁴ Bei Letzteren wurde mit Nusinersen eine deutliche Verbesserung der motorischen Funktion erreicht (Anstieg des Hammersmith-Functional-Moto-Scale-Expanded-[HFMS-E]-Scores um 12,3 Punkte).⁶ Bei gehfähigen Patient*innen verlängerte sich die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) von 87 auf 334 Meter über 3 Jahre.⁵ Auch bei älteren Patient*innen mit 5q-SMA verbesserten sich die Gehfähigkeit und das motorische Ergebnis („revised upper limb module“; RULM) im Vergleich zu den Ausgangswerten.⁷

Anwendung von Nusinersen in der Praxis

Zu Nusinersen liegen Daten aus dem klinischen Alltag vor, die sehr gut mit den Studiendaten übereinstimmen. In einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie⁸ wurden die Effekte von Nusinersen bei 19 Patient*innen mit lange bestehender 5q-SMA vom Typ 3 (3–4 SMN2-Genkopien) untersucht. Die Patient*innen waren 18–59 Jahre alt und wiesen eine Erkrankungsdauer von 6–53

Weitere Informationen in der Sonderpublikation:

- ausführliche Studiendetails
- ein Interview mit der Studienleiterin Prof. Dr. Maggie Walter, München
- die Perspektive der Betroffenen (Videos sind über den QR-Code abrufbar)



Sollten Sie Interesse an der Publikation haben, dann bitten wir Sie, Kontakt mit uns aufzunehmen: annakatharina.winter@biogen.com

Jahren auf. 7 von ihnen waren gehfähig. 17 Patient*innen schlossen den gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Monaten (Visite 6) ab. Bei ihnen wurden funktionelle Verbesserungen beobachtet, die bei einem natürlichen Verlauf der 5q-SMA nicht zu erwarten sind. Zur den Visiten 5 und 6 war die 6-Minuten-Gehstrecke der gehfähigen Patient*innen signifikant um durchschnittlich 83 m gegenüber dem Ausgangswert verlängert ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,002$). Auch die Funktion der oberen Extremitäten (RULM-Score) war bei Visite 6 deutlich verbessert ($p = 0,048$), und der mittlere Spitzenfluss beim Hustenstoß („peak cough flow“) war bei Visite 4 um knapp 60 l/min gesteigert ($p = 0,044$), was für positive Effekte von Nusinersen auf die Atem(hilfs-)muskulatur spricht. Alle übrigen Funktionsparameter waren zumindest stabilisiert. Bei 2 Patient*innen wurden erloschene Sehnenreflexe der oberen Extremitäten wieder auslösbar, was das Treppensteigen verbesserte.⁸

Die Perspektive der Betroffenen

Auch erhaltene oder wiedergewonnene Einzelfunktionen können für Patient*innen mit SMA mehr Selbstständigkeit im Alltag und im Berufsleben ermöglichen. Einen Eindruck vom Nutzen von Nusinersen für Betroffene geben ein noch gehfähiger Patient und ein bereits auf den Rollstuhl angewiesener Patient in Videos. ■

1 Farrar MA et al. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 290–302.

2 Rouault F et al. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27: 428–438.

3 Darras BT, *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 743–766.

4 Biogen Earnings Presentation Q1 2021, 21042021.

5 Fachinformation Spinraza®; Stand: Januar 2021.

6 Darras BT et al. 21st International Congress of the World Muscle Society 2016, Präsentation.

7 Mercuri E et al. *N Engl J Med*. 2018; 378: 625–635.

8 Walter MC et al. *J Neuromuscul Dis*. 2019; 6: 453–465.

Alzheimerdemenz zwischen Kontinuum und Kaskade

*Im Rahmen der 33. Jahrestagung der Österreichischen Alzheimergesellschaft (ÖAG) wurde einmal mehr die Bedeutung früher Diagnostik für die Alzheimerdemenz hervorgehoben. Wenn die fortschreitende Erkrankung rechtzeitig erkannt wird, können Patient*innen und Angehörige darauf vorbereitet und Maßnahmen ergriffen werden. Eine Expert*innenrunde diskutierte einige der Herausforderungen, die in Zukunft auf alle Beteiligten zukommen könnten.* Redaktion: Markus Plank, MSc

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Stögmann, Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Wien, eröffnete das von Biogen unterstützte Symposium mit einem Vortrag zum Thema „Bedeutung früher Diagnostik und zukünftige Therapieansätze bei Alzheimer“. Danach diskutierten Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco, Präsident der Österreichischen Alzheimergesellschaft (ÖAG), und Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Landeskrankenhaus Hall, über „Trending Topics in der Alzheimerbehandlung“ unter Chair Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien und Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie.

Entwicklung der Alzheimererkrankung

Assoc. Prof. Stögmann präsentierte anhand von klinischen Fällen einige typische Herausforderungen im Umgang mit Alzheimerpatient*innen. Dazu zählt vor allem die frühzeitige Diagnose und Abgrenzung der einzelnen Phasen im Alzheimerkontinuum. Bei der sich langsam entwickelnden Alzheimerdemenz folgt auf die normale kognitive Verschlechterung, die mit dem Alterungsprozess einhergeht, eine lange Zeit der pathophysiologischen Abweichungen noch ohne klinische Symptome. Diese präklinische Phase ist geprägt von Störungen des Amyloidstoffwechsels und Tau-Protein-bezogener Neurodegeneration. Daraufhin kommt es zur milden kognitiven Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“, MCI), in der die fortschreitende kognitive Verschlechterung zu einem klinischen Befund führt und schließlich zu den verschiedenen Schweregraden der Alzheimererkrankung. Die ersten Abweichungen der Amyloidkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) können dabei schon 25 Jahre vor den ersten klinischen Symptomen auftreten.¹⁻³

Amyloidkaskade und Biomarker

Von den jahrelang diskutierten Ursachen und Abläufen der Alzheimererkrankung unterstützen verschiedene Studienergebnisse die sogenannte Amyloidkaskade. Dabei führt ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von β -Amyloid 42 (A β 42) zu einer Ablagerung von β -Amyloid-Plaques im Gehirn. Dabei kommt es zu einer Neuroinflammation und zu oxidativer Schädigung

sowie zur Hyperphosphorylierung von Tau-Protein. Die dadurch gebildeten Tau-Fibrillen verursachen schließlich die umfassende neuronale und synaptische Dysfunktion sowie symptomatisch behandelbare Transmitterdefizite. A β 42 ist somit ein Schlüsselfaktor – nicht nur in der Pathophysiologie und als Biomarker, sondern auch als möglicher therapeutischer Angriffspunkt. Daraus ergibt sich auch der Bedarf nach möglichst früher Diagnose und Therapie, um die angestoßene Kaskade und Krankheitsprogression noch abzuschwächen.¹ Als Biomarker zur Früherkennung etablierten sich A β 42, Gesamt-Tau (t-Tau) und phosphoryliertes Tau (p-Tau). Im Liquor ist A β 42 als Zeichen der Aggregation im Gehirn reduziert, außerdem kann erhöhtes p-Tau neben der unspezifischen Erhöhung der t-Tau-Konzentration nachgewiesen werden. Weiters kann eine Positronenemissionstomografie die Amyloidakkumulation im Gehirn zeigen. In Zukunft könnten auch die Amyloid- und p-Tau-Level im Plasma besonders wichtige Biomarker für die frühe Diagnose einer Alzheimererkrankung darstellen.⁴

Diskussion

Die anschließende Diskussionsrunde widmete sich den Herausforderungen und Aufgaben, die in Zusammenhang mit einer zu erwartenden steigenden Zahl an Alzheimerpatient*innen auf Ärzt*innen und das Gesundheitssystem zukommen werden. Eines der vorrangigen Ziele sollte die Errichtung spezialisierter Zentren und Netzwerke zur interdisziplinären Betreuung von Alzheimerpatient*innen sein. Zusätzlich zur fachübergreifenden Zusammenarbeit wird ein hoher Spezialisierungsgrad der Ärzt*innen gefordert, der neben Neurologie und Psychiatrie auch Neuroradiologie und bildgebende Diagnostik umfasst, sowie ausreichende Fortbildungen bzw. Awarenesskampagnen. Zudem muss die Kommunikation an den Schnittstellen zwischen diesen Zentren, den Kliniken und den niedergelassenen Ärzt*innen sichergestellt werden, um weiterhin allen Patient*innen und Angehörigen die individuell bestmögliche Therapie, Pflege und Betreuung zukommen zu lassen. ■

Quelle: ÖAG-Jahrestagung 2021, Biogen-Satellitensymposium, 22. 10. 2021

¹ Selkoe DJ, Hardy J. EMBO Mol Med. 2016; 8: 595–608.

² Jack CR, Holtzman DM. Neuron. 2013; 80: 1347–58.

³ Bateman RJ et al. N Engl J Med. 2012; 367: 795–804.

⁴ Blennow K, Zetterberg H. J Intern Med. 2018; 284: 643–63.

Autumn School der Jungen Neurologie der ÖGN

Die Arbeitsgemeinschaft der Jungen Neurologie der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie hat sich in den vergangenen Jahren neu formiert. Ziel der Arbeitsgemeinschaft ist es, die Sichtweise und Meinungen der jungen Neurolog*innen in der ÖGN zu repräsentieren. Dabei geht es uns insbesondere um eine kontinuierliche Entwicklung der Ausbildungsmöglichkeiten, die Begeisterung junger Ärzt*innen für das Fach Neurologie sowie eine rege Integration und Involvierung junger Neurolog*innen innerhalb der ÖGN.

Idee einer neurologischen Summer School

Im Zuge der mehrmals jährlich stattfindenden Treffen der Jungen Neurologie kam bereits vor einiger Zeit die Idee einer neurologischen Summer School auf. Diese sollte sich an Neurolog*innen in Ausbildung richten, eine Vertiefung der Grundlagen unterschiedlicher

neurologischer Thematiken ermöglichen und außerdem parallel zu einer Vernetzung junger Kolleg*innen in ganz Österreich führen. Aufgrund der COVID-19-Pandemie musste die ursprünglich für Sommer 2020 geplante Veranstaltung mehrmals verschoben werden. Zeitlich (und örtlich) etwas versetzt war es nun endlich so weit – die erste „Autumn School“ der Jungen Neurologie fand von 1. bis 3. Oktober 2021 statt.

Die erste „Autumn School“ der Jungen Neurologie

Die 40 Teilnehmer*innen reisten aus allen neun Bundesländern nach Grödig im Salzburger Land an, um sich im Rahmen von Vorträgen und Workshops, angeleitet von einigen der renommiertesten Neurolog*innen Österreichs, neues Wissen anzueignen. Bereits beim einleitenden Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, dem Präsidenten

der ÖGN, konnte man die spezielle Atmosphäre der Veranstaltung spüren: Eine große Anzahl von Fragen erlaubte die Diskussion und Klärung einer ganzen Reihe an interessanten Thematiken – das wäre in dieser Form in anderen Veranstaltungssettings wohl nicht möglich gewesen. Dies zog sich durch die gesamte Veranstaltung: Während sich die Vortragenden (meist) vorbildlich an die zeitlichen Vorgaben hielten, wurden die zeitlichen Rahmenbedingungen durch die große Anzahl an Fragen und intensiven Diskussion am Ende der Vorträge oft auf die Probe gestellt. Es wurde insbesondere auch darauf geachtet, dass sich angesehene/erfahrene Expert*innen mit jüngeren Vortragenden abwechselten, was auch in den Veranstaltungsfeedbacks positiv hervorgehoben wurde. Zudem bestand auch nach den Vorträgen noch die Möglichkeit, mit Referent*innen unmittelbar persönlich in Kontakt zu treten.



Zusammengestellt für den Beirat „Education and Training“:



Dr. Lena Domig
LKH Rankweil,
Abteilung für
Neurologie



Dr. Tands Parvizi
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Wien



**Priv.-Doz.
Dr. Simon
Fandler-Höfler**
Universitätsklinik
für Neurologie,
Medizinische
Universität Graz

Förderung der Vernetzung

Neben der fachlichen Weiterbildung gab es im Zuge der Autumn School auch ein Freizeitprogramm, um die Interaktion und Vernetzung der Teilnehmer*innen untereinander zu fördern: Neben einem Neuroimaging-Quiz folgte das erste Pubquiz der Jungen Neurologie, bei dem abseits von Neurologie auch Allgemeinwissen gefragt war. Eine morgendliche

(freiwillige) Laufrunde und abendliche soziale Aktivitäten rundeten das Programm ab. Dies ermöglichte eine enge Vernetzung und die Bildung vieler österreichweiter Kontakte.

Fazit

Insgesamt war das Pilotprojekt ein voller Erfolg: Es war ein sehr gelungenes Wochen-

ende mit viel fachlichem Input, einer Menge Spaß und der Möglichkeit, sich mit Gleichgesinnten aus ganz Österreich auszutauschen und wertvolle Kontakte für die Zukunft zu knüpfen.

An dieser Stelle ist auch der ÖGN für die finanzielle und organisatorische Unterstützung der Veranstaltung unser herzlichster Dank auszusprechen! ■

neurologisch

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten aus Österreich

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen,

in der Fachzeitschrift **neurologisch** der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie werden in der Rubrik „Neurologie in Österreich“ bereits veröffentlichte wissenschaftliche Arbeiten österreichischer Neurolog*innen in Kurzfassung vorgestellt.

Wenn Sie eine deutsche Kurzfassung einer aktuellen, bereits publizierten oder in Druck befindlichen Studie, die Sie durchgeführt oder an der Sie mitgearbeitet haben, in **neurologisch** veröffentlichen wollen, ersuchen wir Sie um eine kurze Mitteilung an E-Mail: neurologisch@medmedia.at oder MedMedia Verlag, Claudia Lumpi, 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.1

Wir freuen uns auf Ihre Einsendung!

Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Chefredaktion **neurologisch**

Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP





Thrombolytische Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Ergebnisse des Österreichischen Stroke-Unit-Registers

Die Thrombolyse-Rate beschreibt den Anteil der Patient*innen mit ischämischen Schlaganfall, der eine systemische Thrombolyse erhält. Der Vergleich von 42 europäischen Ländern zeigt Österreich mit einer Thrombolyse-Rate von 18,4 % gemeinsam mit Holland und Dänemark an der Spitze.¹ Grundlagen für diese hohe Thrombolyse-Rate in Österreich waren sicherlich auch die Befassung mit dem Thema „relative Kontraindikationen“ der Thrombolyse auf Basis der Ergebnisse des Österreichischen Schlaganfallregisters und Verbesserungen der intrahospitalen Prozesse. Reiter et al. (2014)² zeigten die Sicherheit der Thrombolyse bei Patient*innen mit Diabetes mellitus, Gatttringer et al. (2015)³ bei Vorliegen einer Alkoholkrankheit. Eggers et al. (2017)⁴ beschäftigten sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolyse bei lakunärem Schlaganfall und Greisenegger et al. (2014)⁵ bei „minor stroke“. Krebs et al. (2019)⁶ zeigten die Sicherheit der Thrombolyse beim „wake-up stroke“ in Österreich. Marko et al. (2020)⁷ berichteten die Trends bei der Anwendung der systemischen Thrombolyse in Österreich auf Basis des Stroke-Unit-Registers und zeigten, dass von 2006 bis zum Jahr 2018 die Lyse-Rate von 9,9 % auf 21,8 % anstieg. Besonders hoch war der Anstieg bei Patient*innen älter als 80 Jahre. Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert: Die Zulassung der systemischen Thrombolyse erfolge in Europa (im Unterschied zu den USA und weltweit) mit einer Einschränkung, der Altersbegrenzung von 80 Jahren. Die Evidenz für diese Altersbeschränkung war gering, da das mittlere Schlaganfallalter in Österreich ständig zunimmt und damit auch der Anteil von Patient*innen älter als 80 Jahre. Die Alterseinschränkung war daher ein Problem. Die steigende Anwendung der Thrombolyse bei älteren Menschen zeigt die zunehmende Erfahrung im Umgang mit der Thrombolyse und auch die Vorgangsweise entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Marko et al. (2020)⁷ errechneten

in ihrem Modell, dass die Thrombolyse-Rate bis zum Jahr 2025 auf 24 % ansteigen wird.

Im Jahr 2021 wurde eine weitere Arbeit auf Basis der Ergebnisse des Registers publiziert (Sykora et al. 2021⁸). Greisenegger et al. (2014)⁵ hatten in einer retrospektiven Analyse mittels „propensity score matching“ Hinweise dafür gefunden, dass Patient*innen mit „minor stroke“, definiert mit einem NIHSS Score ≤ 5 Punkte, von einer systemischen Thrombolyse profitieren können. Die später publizierte PRISMS-Studie (Khatri et al. 2018)⁹ ergab keinen Hinweis für einen Nutzen der systemischen Thrombolyse bei „minor, non-disabling stroke“ (NIHSS Score 0-5), blieb aber inkonklusiv, da die Studie vorzeitig beendet wurde und die Fallzahl gering blieb.

Sykora et al. (2021)⁸ untersuchten das Ergebnis nach systemischer Thrombolyse bei Patient*innen mit keinen bzw. isolierten neurologischen Symptomen (NIHSS-Score 0-1) bzw. bei Patient*innen mit einem NIHSS-Score von 2-5. Sie verglichen beide Thrombolyse-Gruppen mit adjustierten Kontrollgruppen und fanden nur in der Gruppe mit NIHSS-Score 2-5 einen Nutzen der Thrombolyse (Chance für mRS 0-1 nach 3 Monaten). In der Gruppe mit einem NIHSS-Score von 0-1 erhöhte die Thrombolyse das Risiko für eine frühe neurologische Verschlechterung (auf der Stroke Unit; OR 8,84; KI: 6,61-11,83), eine symptomatische intrazerebrale Blutung (OR 9,32; KI 4,53-19,15) und für ein ungünstiges Ergebnis nach 3 Monaten (mRS 0-1; OR 0,67; KI 0,5-0,9). Diese Ergebnisse sprechen für einen vorsichtigen und eher zurückhaltenden Einsatz der systemischen Thrombolyse bei TIA/„minor stroke“. Aktuell im Rahmen von Studien untersucht wird der Einsatz der systemischen Thrombolyse bei TIA/„minor stroke“ bei Nachweis einer Gefäßokklusion.

An den internationalen Kongressen ESOC 2021 und WSO 2021 wurde eine weitere

abgeschlossene Arbeit aus dem Register präsentiert, und zwar mit dem Thema Effekte der akuten Schlaganfall-Bildgebung mittels CT versus MRT vor systemischer Thrombolyse bzw. Thrombektomie.⁸ Hinsichtlich der Endpunkte Effektivität (Veränderung im NIHSS-Score bzw. funktionelles Outcome nach 3 Monaten) und Sicherheit (symptomatische intrazerebrale Blutungen) zeigten sich nach statistischer Adjustierung die akuten Bildgebungsverfahren CT und MRT gleichwertig, jedoch kam es in der MRT-Gruppe zu einer Verzögerung der Therapie im Schnitt um 20 Minuten. Die Präsentation gewann den Best *E-Poster-Preis* bei der ESOC 2021 und ist aktuell „under review“.

Danksagung

Den vielen **Kolleg*innen**, die in das Schlaganfall-Register eingeben, gebührt ein besonderer Dank.

Fünf Firmen haben mit je 5.000,- Euro den wesentlichen Teil der Finanzierung der Statistikerin übernommen. Die regelmäßigen Berichte über die Ergebnisse des Registers sind die Gegenleistung. Es handelt sich um „unrestricted grants“ der Firmen. Der Dank der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft gilt (in alphabetischer Reihenfolge):

Amgen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo und Pfizer/BMS.

Die Unterstützung der Firmen wurde in vollem Umfang für die Finanzierung der Statistikerin aufgewendet.

Veröffentlichung auf Basis des „Österreichischen Stroke-Unit-Registers“ 2021 ■

¹ Aguiar de Sousa D et al., Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *European stroke journal* vol. 2019; 4(1): 13-28. DOI: 10.1177/2396987318786023.

² Reiter M, Teuschl Y, Matz K, Seyfang L, Brainin M, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. *Eur J Neurol* 2014; 21(1): 5-10.

³ Gatttringer T, Enzinger C, Fischer R, Seyfang L, Niederkorn K, Khalil M, Ferrari J, Lang W, Brainin M, Willeit J, Fazekas F, IV thrombolysis in patients with ischemic stroke and alcohol abuse. *Neurology* 2015 Nov 3; 85(18): 1592-7.

⁴ Eggers CCJ, Bocksrucker C, Seyfang L, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke – evidence from the Austrian Stroke Unit Registry. *Eur J Neurol* 2017 Jun; 24(6): 780–787.

⁵ Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014 Mar; 45(3): 765–9.

⁶ Krebs S, Posekany A, Ferrari J, Lang W, Sommer P, Gatteringer T, Boehme C, Sykora M, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Intravenous thrombolysis in

wake-up stroke: real-world data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Eur J Neurol* 2019 May; 26(5): 754–9.

⁷ Marko M, Posekany A, Szabo S, Scharer S, Kiechl S, Knoflach M, Serles W, Ferrari J, Lang W, Sommer P, Greisenegger S, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Trends of r-tPA (Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator) Treatment and Treatment-Influencing Factors in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; 51(4): 1240–7.

⁸ Sykora M, Krebs S, Simader F, Gatteringer T, Greisenegger S, Ferrari J, Bernegger A, Posekany A, Lang W, Austrian

Stroke Unit Registry Collaborators. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke* 2021 Feb 10:1747493021991969.

⁹ Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts SD, PRISMS Investigators. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Jul 10; 320(2):156–66.

NEUROLOGIE AKTUELL

Neuromuskuläre Erkrankungen



Zusammengestellt für den Beirat „Neuromuskuläre Erkrankungen“:
Priv.-Doz. Dr. Hakan Cetin, PhD
 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

„Neurobike“: Radeln für den guten Zweck

Der 75-jährige Michael Craig Gradwell wurde vor eineinhalb Jahren mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) diagnostiziert. Er kann nicht mehr sprechen und hat Schluckprobleme, aber das Radfahren funktioniert noch. Dies nützt Gradwell aus, um die Strecke von 2.840 km von Donaueschingen bis zum Schwarzen Meer mit dem Fahrrad zu bewältigen. Seit Anfang September 2021 ist er schon unterwegs, Mitte November wollte er ursprünglich das Schwarze Meer erreicht haben, doch es kam zu einer Verzögerung (siehe unten).

Awareness fördern und Spenden sammeln

Mit der Aktion „Neurobike“ möchte Herr Gradwell einerseits auf die Erkrankung aufmerksam machen, andererseits aber auch Spenden für die ALS-Forschung sammeln. Unterwegs besucht er Kliniken und ALS-Arbeitsgruppen, die Mitglied bei ENCALS sind, einem europäischen Netzwerk zur Erforschung der ALS. Seine Erlebnisse hält er dabei in einem Blog fest. Leider kam es in der Nähe

von Budapest zu einem Sturz vom Fahrrad, bei dem sich Gradwell eine Knöchel-Fraktur zugezogen hat. Aktuell plant er, seine Tour im Frühjahr von Budapest aus fortzusetzen.

Zwischenstopp Wien

In Wien war der gebürtige Ire, der in Paris lebt und dort bis vor Kurzem noch als Kommunikationsexperte und Projektmanager gearbeitet hatte, zu Besuch bei Priv.-Doz. Dr. Hakan Cetin und seiner Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik für Neurologie der MedUni Wien.

Die Ambulanz für Motoneuronerkrankungen ist Mitglied bei ENCALS (European Network for the Cure of ALS) und beteiligt an internationalen wissenschaftlichen Kollaborationen. Zusammen mit anderen Kolleg*innen radelte Cetin ein Stück des Weges gemeinsam mit Gradwell, um ihn bei seinem Projekt zu unterstützen. ■

Abb.: Ein Team der MedUni Wien radelte mit ALS-Patient Michael Craig Gradwell ein Stück seines Weges für den guten Zweck.



Mehr Infos unter:

- <https://www.facebook.com/Neurobikedownthedanube/>
- <https://www.justgiving.com/fundraising/neurobike-down-the-danube>
- <https://www.encals.eu>

Musik und Rhythmus im Alltag der Neurorehabilitation

Ein Bericht der Special Interest Group Neurologische Musiktherapie sowie ein Interview mit Renée Fleming, Opernsängerin und Botschafterin der „Sound Health“-Initiative.

Autorin: Auguste Tautscher-Basnett, MSc, Neurorehabilitation, Gailtal-Klinik Hermagor

Rückblick 2020: Im März 2020 organisierte die Gailtal-Klinik in Kooperation mit der Medizinischen Universität Wien, der ÖGNR (Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation), der EFNR (European Federation for Neuro-Rehabilitation) sowie der WFNR (World Federation for Neurorehabilitation) unter der Leitung von Manfred Freimüller ein Symposium zum Thema „Music and Mind“. Mit diesem Symposium sollte ein weites Feld umschrieben werden, das die Erforschung der biologischen Grundlagen von Musik, Sprache und Neuroplastizität ebenso wie die Auswirkungen ihrer therapeutischen Kräfte auf Gesundheit umfassen sollte. Unsere Themen beinhalteten neben den Neurowissenschaften auch die Wirkung von Musik auf das mentale und physische Wohlbefinden. Bedauerlicherweise mussten diese Events – wie so vieles andere – wenige Tage vor der Durchführung aufgrund der COVID-19-Pandemie abgesagt werden.

Das wäre geplant gewesen

Mit diesem Symposium hätten wir einen Akzent für unser gemeinsames Anliegen setzen wollen, inspiriert durch das vorbildliche Engagement der faszinierenden Musiker*innenpersönlichkeit **Renée Fleming**, die als **Botschafterin der „Sound Health“-Initiative** das Programm eingeleitet hätte. Weitere Programmpunkte wären gewesen:

- Eröffnung durch den Rektor der Medizinischen Universität Wien, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller
- Einleitung und Moderation durch den Journalisten und Lehrbeauftragten für Medienkommunikation Dr. Michael Freund
- umfassende Auseinandersetzung mit „Musik und Sprache“ durch den Neurologen und Psychiater Prof. Dr. Heinrich Binder
- Überblick über den Einsatz von „Musik bei neurologischen Störungen“ von

Prof. Dr. Michael Thaut, dem Gründer der Neurologischen Musiktherapie

- Bericht über „Konzepte der neurologischen Musiktherapie im klinischen Alltag“ von der klinischen Linguistin Auguste Tautscher-Basnett

Nach dem Symposium wäre auch ein Fortbildungsseminar mit Prof. Dr. Michael Thaut in der Gailtal-Klinik geplant gewesen.

Interview mit Renée Fleming

Im September dieses Jahres gastierte die renommierte Sopranistin Renée Fleming wieder in Österreich, und zwar beim „Grafenegg Festival“. Diese Gelegenheit wurde von Tautscher-Basnett genutzt, um ein Interview zu führen, bei dem sie unter anderem über Flemings Engagement zum Thema „Music and Mind“ seit dem abgesagten Symposium sprechen konnten.

Beschreiben Sie uns bitte kurz Ihr „Sound Health: Music and Mind“-Projekt:

Renée Fleming: Der Direktor des National Institute of Health am Kennedy Center in Washington DC, Francis Collins, und ich teilen die Liebe zur Musik und das Interesse an Musik und den Neurowissenschaften. Mit „Sound Health: Music and Mind“ wollten wir eine Plattform schaffen, in der unterschiedliche Institutionen, Neurowissenschaftler*innen, Musiker*innen, Therapeut*innen und andere Gesundheitsspezialist*innen zusammenkommen und sich austauschen können. Die Fülle an Themen, wie Musik unser Gehirn beeinflusst und formt, reicht von der Entwicklung des Gehirns über den therapeutischen Effekt bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen bis hin zum gesundheitsförderlichen Einsatz beim alternenden Menschen. Die strukturellen und funktionellen Auswirkungen von Musik auf das Gehirn,



Beispiel aus einem Konzept der Neurologischen Musiktherapie: Hier werden die Instrumente so platziert, dass Bewegungsausmaß, Gleichgewicht und Rumpfbeweglichkeit trainiert werden.



Auguste Tautscher-Basnett, MSc (li.) und Renée Fleming, Botschafterin der „Sound Health“-Initiative (re.)

auf Krankheit und Gesundheit sind Gegenstand der Forschung.

Wie hat sich die Pandemie auf Ihr außerordentliches Engagement in dieser Sache ausgewirkt?

Mir macht dieses Projekt unglaublich viel Freude, und wir konnten bereits einiges an Kollaborationen und Projekten weltweit anstoßen. Aber wie viele Musiker*innen war auch ich von einem Tag zum anderen quasi unter Hausarrest.

So ist ein weiteres Projekt entstanden, die „Music and Mind – online“-Serien, in denen wir in 19 verschiedenen Beiträgen diverse Schwerpunkte gesetzt haben und Professionalist*innen aus den unterschiedlichen Bereichen in Interviews zu Wort kommen konnten. Diese Interviews waren unglaublich interessant und sind von einem sehr breiten Publikum angenommen worden. Ganz besonders beeindruckt hat mich beispielsweise die Auswirkung von Musik und Rhythmus auf die Bewegungsfähigkeit von Parkinson-Patient*innen oder die Möglichkeit, mit Hilfe von musikalischer Intonationstherapie einem Menschen nach einem Schlaganfall über Singen wieder zur Sprache zu verhelfen. Link zu den Interviews: <https://www.kennedy-center.org/whats-on/festivals-series/sound-health/music-and-the-mind/>

Ein weiteres Projekt, das in dieser Zeit entstanden ist, ist „Healing Breath“. Die Auswirkungen von COVID auf die Atmung ist nicht nur krankheitsbedingt ein wichtiges Thema, sondern auch für die psychische Gesundheit relevant. Dazu habe ich Schauspieler- und Sänger-Kolleg*innen sowie

Therapeut*innen befragt, ob sie ihre Lieblingsatembübung online teilen würden. Link: <https://www.kennedy-center.org/healing-breath>

Würden Sie zum Abschluss kurz Ihre Gedanken zum Thema Musik und Rhythmus als „Medizin“, als „Heilmittel“ mit uns teilen?

Es gibt hier unzählige wunderbare Dinge. Zum Beispiel hat gemeinsam mit anderen zu singen oder zu musizieren eine großartige Auswirkung auf unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden, wirkt gegen die Einsamkeit, fördert aber auch unsere Empfindsamkeit für die Künste, die schönen Dinge im Leben. Im Rahmen meiner Kooperation mit der Johns-Hopkins-Universität nehme ich in meiner Rolle am Bestreben teil, die Auswirkungen von Musik und anderen Künsten auf unser Nervensystem zu untersuchen. Die therapeutischen Effekte von Musik müssen einer breiteren Masse bekannt gemacht werden. Auch Ärzt*innen sollen wissen, dass Musiktherapie oder Musik als therapeutische Unterstützung zur Verfügung steht.

Neurologische Musiktherapie, Hermagor 2021

In der Gaital-Klinik haben wir ein engagiertes interdisziplinäres Team, das in den Konzepten der Neurologischen Musiktherapie nach Prof. Dr. Michael Thaut ausgebildet ist und somit Musik und Rhythmus in die Therapie einfließen lässt. Neurologische Musiktherapie ist die therapeutische Anwendung

von Musik bei Patient*innen mit kognitiven oder sensomotorischen Funktionsstörungen sowie bei Störungen der Sprache oder der Sprechweise. Neurologische Musiktherapie umfasst therapeutische Konzepte, die auf wissenschaftlichen Erkenntnissen der Wahrnehmung von Musik, Rhythmus und Musikproduktion und deren Auswirkungen auf nichtmusikalische Gehirn- und Verhaltensfunktionen basieren. So können unterschiedliche Konzepte zum Beispiel bei Sprach-, Bewegungs- oder Aufmerksamkeitsstörungen nach diversen neurologischen Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Kurs mit Dr. Stefan Mainka

Anfang November 2021 hat in der Gaital-Klinik ein Kurs mit Dr. Stefan Mainka, Musiktherapeut und Rehabilitationsforscher in den Kliniken Beelitz in Deutschland, stattgefunden. Wir haben uns in dieser Schulung speziell auf jene Konzepte der Neurologischen Musiktherapie fokussiert, die in der Neurorehabilitation von Erwachsenen auch von Nichtmusiktherapeut*innen eingesetzt werden können. Voraussetzung für die Kurs-Teilnahme waren die Liebe zur Musik und die therapeutische Beschäftigung in der Neurorehabilitation. So konnte dieser Kurs Physiotherapeut*innen, Ergotherapeut*innen, Logopäd*innen und Behindertenpädagog*innen begeistern. Die Ziele des Kurses, der von der **International Academy of Music Therapy** akkreditiert wurde, beinhalten:

- einem interdisziplinären Team in der Gaital-Klinik die unterschiedlichen Konzepte der Neurologischen Musiktherapie näherzubringen
- einen Überblick über die aktuelle Studienlage für diese Konzepte zu vermitteln
- sowie eine Auswahl an Konzepten praktisch zu erlernen.

Weiterführende Information:

<https://nmtacademy.co>

Handbook of Neurologic Music Therapy (ed. M. Thaut & V. Hoemberg, 2016)

Kontakt bei Interesse an der SIG Neurologische Musiktherapie:

Auguste.Tautscher-Basnett@kabeg.at ■

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Das Behandlungspotenzial in der Neuroonkologie

Viele Therapieansätze im Bereich der Neuroonkologie, insbesondere bei Patient*innen mit Gliomen, gehen in den letzten Jahren immer mehr in Richtung personalisierte Medizin. Die Grundlage für diese zunehmend molekular präzisen Therapieansätze sind Erkenntnisse in den Bereichen der Molekularbiologie, der Genetik und der Epigenetik sowie der Immunonkologie.

Die Begriffe „personalisierte Medizin“ oder „Präzisionsmedizin“ werden häufig als Synonym verwendet und beschreiben im Prinzip eine zielgerichtete Vorgehensweise basierend auf individuellen molekularen und genetischen Biomarkern hinsichtlich Prävention, Diagnose und Therapie – insbesondere aber in der Pharmakotherapie.

Präzisionstherapie bei Gliomen

Trotz der morphologischen und molekularen Heterogenität von Gliomen sind die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in einem zunehmenden Maße individualisiert bzw. personalisiert und entsprechen daher dem Ansatz der Präzisionsmedizin.

Immuntherapie: Die Immuntherapie maligner Gliome hat in der Neuroonkologie bereits eine lange Tradition. Nach einer Untersuchung des National Cancer Institute (NIH) sind bis dato ca. 20 % aller registrierten Therapiestudien zum Glioblastom immunologische Therapien.

Zu immuntherapeutischen Ansätzen zählen im Wesentlichen:

- monoklonale Antikörper (mAb; z. B. Bevacizumab [Avastin®], ein mAb gegen den Vascular Endothelial Growth Factor A [VEGF-A])
- Immunotoxine (Immunglobuline, an deren Bindungsregion zytotoxische Substanzen wie z. B. Diphtherie- oder Pseudomonas Toxine gebunden sind)
- Vakzinationsstrategien gegen bestimmte Tumorpeptide (z. B. EGFR, IDH1, H3K27), mithilfe zellbasierter und

individualisierter tumorspezifischer Peptidmischungen oder mittels mRNA-Techniken

- onkolytische Viren (über Vektoren eingebrachte Viren replizieren sich selektiv in Gliomzellen, dadurch wird die Apoptose der Gliomzellen eingeleitet)

Die in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Wissenschaft getretene Chimeric-Antigen-Receptor-(CAR-)T-Zell-Therapie, die derzeit vor allem bei Leukämien und Lymphomen sehr erfolgreich eingesetzt wird, soll nun auch auf andere Tumorerkrankungen ausgeweitet werden. Die Komplexität und Kostenintensität dieser Therapie stellt aber eine Limitation dar. Auch bei Gliomen wurden bereits einzelne positive Erfahrungen von CAR-T-Zell-Therapien beim Glioblastom publiziert (z. B. gegen die Antigene EGFRvIII, HER2, IL13RA2). Die Herausforderungen bei den Gliomen sind das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke, die Tumorzell-Heterogenität und ein „Antigen Escape“ sowie ein stark immunsuppressives Tumor-Mikroenvironment.

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

sind ein weiterer vielversprechender Zugang in der Immunonkologie. Die ICI wie CTLA-4-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab; Wirkung im Lymphknoten) und Anti-PD-1- bzw. Anti-PD-L1-Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab oder Atezolizumab; Wirkung im Tumor-Mikroenvironment) gehören zu den aktuell wichtigsten Immuntherapien in der Onkologie.

In der Neuroonkologie gibt es zu den ICI bereits weitreichende klinische Studienerfahrung, vor allem zu malignen Gliomen.

Grundprinzip: Tumorzellen (z. B. Gliomzellen) haben die Möglichkeit, über sogenannte „Immuncheckpoints“ (z. B. PD-1/PD-L1) die körpereigenen Immunzellen im Tumor selbst zu blockieren und dadurch eine gerichtete T-Zell-Antwort zu unterdrücken. Durch die Gabe von ICI wird diese „gliomas-

soziierte Immunsuppression des Tumor-Mikroenvironments“ verhindert, wodurch das körpereigene Immunsystem aktiviert wird, um Tumorzellen zu attackieren.

Diese Strategie ist z. B. in der Melanom-Therapie besonders erfolgreich. Die positiven Ergebnisse haben rasch zu Änderungen der Therapiestandards in diesem Gebiet der Onkologie geführt. Auch bei einigen anderen Tumorentitäten (z. B. Lungenkarzinom, Nierenkarzinom, Mammakarzinom, Blasenkarzinom) gibt es mittlerweile sehr effektive ICI-Therapieansätze, deren Anwendung ebenfalls Eingang in die entsprechenden State-of-the-Art-Therapieempfehlungen gefunden haben.

Die ersten größeren klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien bei malignen Gliomen mit ICI waren unerfreulicherweise allesamt negativ. Ein Grund dafür könnte das für Gliome charakteristische, besonders immunsuppressive Tumorgewebe sein. Diese Besonderheiten des Tumor- und peritumoralen Gewebes bei Gliomen wird häufig auch als sogenannter immunologisch „kalter Tumor“ bezeichnet (niedrige Mutagenitätsrate), was die mangelnde Wirksamkeit der ICI zumindest teilweise erklären dürfte.¹ Somit haben die Therapieansätze mit ICI bei Gliomen bislang leider keinen Eingang in die Therapieempfehlungen gefunden.

In der **Neuroonkologie** spielen **ICI** zusätzlich hinsichtlich ihrer **potenziellen Neurotoxizität in der Onkologie** eine Rolle. Insgesamt sind die neurologischen ICI-Nebenwirkungen zwar selten, können aber schwerwiegende und auch teilweise fulminante Krankheitsbilder auflösen.

Zu den ICI-Nebenwirkungen gehören sowohl zentrale (z. B. Hypophysitis, Autoimmunenzephalitis, Myelopathien) wie auch periphere Manifestationen (z. B. GBS-artige und CIDP-typische Immunneuropathien, Myasthenie-Syndrome).

Inwieweit ICI auch paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) triggern, ver-

Zusammengestellt für den Beirat „Neuroonkologie“:



Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer, FEAN
Abteilung für Neurologie,
Universitätsklinikum St. Pölten, KLPU
KLI für klinische Neurologie und
Neuropsychologie



Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer
Abteilung für Neurologie mit
Stroke-Unit und Akutgeriatrie,
Konventhospital der
Barmherzigen Brüder Linz

stärken oder Syndrome ähnlich den bekannte PNS auslösen können, ist derzeit noch nicht bekannt.² Die Kenntnis dieser Krankheitsbilder ist im klinischen Setting sehr wichtig, um diese (neuroimmunologischen) Neurotoxizität zu erkennen und frühzeitig Schaden für die Patient*innen verhindern zu können.

Ein weiteres Anwendungsgebiet von ICI in der Neurologie findet sich im Bereich der **progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)**, wo einzelne erfolgreiche Behandlungsversuche mit ICI in der Literatur beschrieben worden sind.^{3, 4}

Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) beim Glioblastom

Die mangelnde Wirksamkeit in den durchgeführten Phase-II- und Phase-III-Studien wird mit intrinsischen Faktoren wie das sehr spezielle Immunsystem des Gehirns, der Blut-Hirn-Schranke, der mangelnden T-Zell-Infiltration und der sehr niedrigen Mutationslast dieser Tumoren begründet. Zusätzliche – sogenannte extrinsische – Faktoren sind die häufige Komedikationen mit Steroiden (diese führt zu einer Auf-Regulierung von Immuncheckpoints wie z. B. CTLA-4 und damit zu einer verminderten T-Zell-Funktion), einer Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen (z. B. Temozolomid) oder mit Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam oder Valproinsäure oder eine kraniale Strahlentherapie können per se zu einer [systemischen, lokalen] Lymphopenie und damit zu einer Immunsuppression führen).

Die erste Phase-III-Studie beim neu diagnostizierten und rezidivierenden MGMT-methylierten und nicht-MGMT-methylierten Glioblastom war die **Checkmate-Studie 143**.^{5, 6} Hier wurde Ipilimumab versus Nivolumab versus die Kombination von Nivolumab + Ipilimumab verglichen. Die Studie war hinsichtlich des PFS und OS negativ. In einer Subgruppe konnte jedoch ein Vorteil der ICI für die Kombinationstherapie bei hypermu-

tierten Glioblastomen festgestellt werden. Die häufige Komedikation mit Steroiden (40 %) in dieser Studie könnte eine Rolle gespielt haben.

In der zweiarmligen **CheckMate-498-Studie**^{7, 8} wurde bei neu diagnostizierten, nicht-MGMT-methylierten Glioblastomen Nivolumab + Radiotherapie versus Nivolumab + Temozolomid verglichen. Auch diese Studie war hinsichtlich der Outcome-Parameter PFS und OS negativ.

Das gleiche Schicksal erlitt eine 2019 publizierte Arbeit von Zhao J et al.⁹ bei rezidivierenden Glioblastomen in der Kombinationstherapie von Nivolumab + Pembrolizumab. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass Responder vermehrte Mutationen im MAPK-Signaltransduktionsweg (BRAF und PTPN11) aufwiesen.¹⁰ Diejenigen Patient*innen, die kein Ansprechen entwickelten („non-responder“), zeigten eine signifikant erhöhte PTEN-Mutationslast.

In einer weiteren 2019 publizierten Studie von Cloughesy TF et al.¹¹ mit 35 Patient*innen mit rezidiviertem Glioblastom nach Resektion zeigte eine neoadjuvante PD-1-Blockade mit Pembrolizumab vor der Resektion im Tumorgewebe eine deutliche Aufregulation von T-Zellen und INF γ -assoziiierter Genexpression. Diese Gruppe wies eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zur Standardtherapie auf. In einer Übersichtsarbeit von Bram CG et al.¹² wurde eine zusammenfassende Darstellung aller klinischer Studien zu ICI bei rezidivierenden Glioblastomen der letzten fünf Jahre zusammengefasst. Das durchschnittliche mediane PFS von 2,1 Monaten und ein OS von 7,3 Monaten zeigten im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ein ernüchterndes Ergebnis ohne relevanten klinischen Benefit.

Die Kombinationsstudien von Pembrolizumab mit Vakzinationstherapien (Polypeptid-Antigene) wie z. B. die IMA950-Studie sind derzeit noch „on going“.

Zusammenfassung der Studienergebnisse von ICI bei Glioblastomen:

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse von Immuntherapien inklusive ICI bei Patient*innen mit Glioblastomen sehr enttäuschende Ergebnisse. Aus den Subgruppenanalysen der ICI-Studien konnten aber einige Patient*innengruppen definiert werden, die möglicherweise von ICI profitieren könnten. Dies sind etwa Tumoren mit einer hohen Mutationslast („high mutational load“), defekten DNA-Reparaturmechanismen („mismatch repair deficiency“/„microsatellite instability“) oder Tumorgewebe, das eine hohe T-Zell-Infiltration aufweist. Weiters zeigten jene Patient*innen mit einer geringen PTEN-Mutationslast, die auch mit einer vermehrten T-Zell-Infiltration im Tumorgewebe assoziiert sind, tendenziell bessere Ansprechraten.

Die immunsuppressive Komponente von Steroiden, alkylierenden Chemotherapeutika, Strahlentherapie und anderen Kofaktoren werden bei zukünftigen Studien in der Therapie mit ICI Berücksichtigung finden müssen. Vermutlich werden ICI bei immunologischen Kombinationstherapien, auch bei malignen Gliomen, in den nächsten Jahren an Stellenwert gewinnen.

Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) bei Hirnmetastasen

In der Behandlung von Hirnmetastasen gibt es inzwischen eine Vielzahl von Publikationen, welche die Wirksamkeit der ICI deutlich zeigen, so dass diese Therapien bei bestimmten Tumoren mit Hirnmetastasen bereits „standard of care“ geworden sind (z. B. Melanom, Lungentumoren, Nierenzellkarzinom).

Nivolumab, insbesondere die Kombination Nivolumab + Ipilimumab, zeigte beim **Melanom** deutliche Vorteile hinsichtlich Symptomkontrolle (Lebensqualität) und Überlebenszeiten. Durch eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab sind über mehrere Jahre ►

anhaltende intrakranielle Ansprechraten („complete response“ [CR], „partial response“ [PR]) von 50 % bis 60 % möglich. Diese Ergebnisse führten zu einer neuen Therapieempfehlung bei Patient*innen mit asymptomatischen Hirnmetastasen von Melanomen.¹³

Auch für das **nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)** gibt es mittlerweile deutliche Hinweise für die Effektivität der ICI.¹⁴

Zusammenfassung der Studienergebnisse von ICI bei Hirnmetastasen: Zusammenfassend gibt es für Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren mit einer hohen Mutationslast deutliche Hinweise für eine anhaltende Wirksamkeit von ICI ohne die Ausbildung von Resistenzmechanismen (Unterschied zu kleinmolekularen Inhibitoren). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Komedikation mit Steroiden (Grenzwert = 10 mg Prednisolon-Äquivalent) eine signifikante Verschlechterung der ICI-Wirksamkeit verursacht wird.^{15, 16} Die Rollen von zytotoxischen Chemotherapien und des Darmmikrobioms werden derzeit untersucht bzw. diskutiert.

Inwieweit Gewebemarkers wie eine T-Zell-Infiltration im Tumorgewebe oder eine PD-1-Expression der Tumorzellen eine Rolle spielen, muss noch geklärt werden.¹⁷

Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) beim primären ZNS-Lymphom

Ein weiteres potenzielles Anwendungsgebiet ist das primäre ZNS-Lymphom (PCNSL).¹⁸ In einer ersten retrospektiven Untersuchung¹⁹ konnte ein Langzeitansprechen unter PD-1-Blockade beobachtet werden. Die Effektivität von Pembrolizumab beim PCNSL in einer prospektiven Studie wird derzeit untersucht (NCT02779101).

Therapiemonitoring unter Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

Die Erfassung der Krankheitsaktivität mittels MRT ist besonders bei malignen Gliomen und Hirnmetastasen von besonderer Bedeutung. Therapieassoziierte Phänomene wie Pseudoprogression, Pseudoreponse oder klinische

Pseudoprogression sind selbst für erfahrene Neuroonkolog*innen eine Herausforderung.²⁰

Auch bei den Immuntherapien werden diese bildgebenden Phänomene beobachtet, die zu einer Anpassung der MRT-Response-Kriterien geführt haben. Die sogenannten iRANO-Kriterien²¹ haben dieser Entwicklung entsprechend Rechnung getragen.

Bei unklaren MRT-Befunden unter ICI (insbesondere bei Verdacht auf eine Pseudoprogression durch therapeutische Immunzell-Aktivierung im Tumor) sollte jedenfalls eine Reevaluation nach 3 Monaten durchgeführt werden, um eine Pseudoprogression (meist keine klinische Verschlechterung) bzw. eine tatsächliche Progression zu bestätigen.

In dieser Situation können innovative MRT-Technologien (z. B. Perfusions- und Diffusionssequenzen) und eine metabolische PET-Bildgebung mit Aminosäure-Tracern (z. B. ¹⁸F-FET-PET-CT) sehr hilfreich sein.

In Zukunft könnten auch neue Methoden der künstlichen Intelligenz (z. B. Radiomics) bei der Interpretation der bildgebenden Daten eine zunehmende Bedeutung bekommen.

Fazit

Leider konnten die sehr erfreulichen Ergebnisse der ICI bei verschiedenen Tumorentitäten aus der Onkologie nicht für das Glioblastom reproduziert werden. Grund dafür dürfte das besonders immunsuppressive Tumorgewebe sein („cold tumors“).

Bisherige Studien haben das Wissen zu immunologischen Therapieansätzen bei Gliomen zwar stark erweitert, Hinweise für eine mögliche klinisch relevante Wirksamkeit konnten aber bislang nur für kleine Subgruppen gezeigt werden.

Für die Identifikation dieser Subgruppen, die von Immuntherapien inkl. ICI profitieren könnten, bedarf es noch weiterer Biomarkerforschung.

Die Zukunft der Immuntherapie bei Hirntumoren wird vermutlich in der Kombination von unterschiedlichen immunonkologischen Therapieansätzen liegen. Wahrscheinlich werden auch Kombinationstherapien von Immuntherapien mit konventionellen Thera-

pien (z. B. Strahlentherapien und Chemotherapien) in den Studienprotokollen der Zukunft zu finden sein. ■

- 1 Cervantes GIV et al. New Immunotherapeutic Approaches for Glioblastoma. *J Immunol Res* 2021; 2021: 3412906.
- 2 Jitrapaikulsan J et al. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neuro Oncol Pract* 2021 Feb 24; 8(4): 362–374.
- 3 Roos-Weil D et al. Immune checkpoint inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: a new gold standard. *J Neurol* 2021 Jul; 268(7): 2458–2465.
- 4 Cortese I et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019 Apr 25; 380(17): 1597–1605.
- 5 Readon et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma. *The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol* 2020 Jul; 6(7): 1–8.
- 6 Filley AC et al. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 2017 Oct 6; 8(53): 91779–91794.
- 7 Hok Yee Chan, John Choi, Christina Jackson, Michael Lim. Combination immunotherapy strategies for glioblastoma. *J Neurooncol*. 2021 Feb; 151(3):375–391. DOI: 10.1007/s11060-020-03481-0. Epub 2021 Feb 21.
- 8 Yang T, Kong Z, Ma W. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in glioblastoma: clinical studies, challenges and potential. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Feb 1; 17(2):546–553. DOI: 10.1080/21645515.2020.1782692. Epub 2020 Jul 9
- 9 Zhao J et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. *Nat Med* 2019 Mar; 25(3): 462–469.
- 10 Aslan K et al. Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas. *Nat Commun* 2020 Feb 18; 11(1): 931.
- 11 Cloughesy TF et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019 Mar; 25(3): 477–486.
- 12 Bram CG et al. The Current Status of Immune Checkpoint Inhibitors in Neuro-Oncology: A Systematic Review. *Cancers* 2020 Mar 4; 12(3): 586.
- 13 Tawbi H. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *NEJM* 2018 Aug 23; 379(8): 722–730.
- 14 Lauko A, Thapa B, Venur VA, Manmeet S Ahluwalia. Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 18; 18(10): 70. DOI: 10.1007/s11910-018-0877-8
- 15 Arbor KC et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018 Oct 1; 36(28): 2872–2878.
- 16 Jessurun et al. The combined use of steroids and immune checkpoint inhibitors in brain metastasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology* 2021 Aug 2; 23(8): 1261–1272.
- 17 Nivedita et al *Neuro Oncol* 2020.
- 18 Grommes C et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2019 Feb 19; 21(3): 296–305.
- 19 Nayak et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017 Jun 8; 129(23): 3071–3073.
- 20 Norbert Galldijs, Martin Kocher, Garry Cecon, Jan-Michael Werner, Anna Brunn, Martina Deckert, Whitney B Pope, Riccardo Soffietti, Emilie Le Rhun, Michael Weller, Jörg C Tonn, Gereon R Fink, Karl-Josef Langen. Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: response, progression, and pseudoprogression *Neuro Oncol*. 2020 Jan 11; 22(1): 17–30. DOI: 10.1093/neuonc/noz147. DOI: 10.1093/neuonc/noz147
- 21 Okada H et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncology* 2015 Nov; 16(15): e534–e542.



Zusammengestellt für den Beirat „Schmerz“:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic

Abteilung für Neurologie, Salzkammergut-Klinikum Bad Ischl und Vöcklabruck

Topische Schmerztherapie

Schmerz ist als Schutzmechanismus des Körpers zu sehen und soll uns, als wichtiges akutes Warnsignal, vor potenziellen Gewebeschädigungen bewahren.

Die Einteilung nach Schmerzdauer erfolgt in akut, subakut und chronisch (< 4 Wochen, 5–12 Wochen und länger als 12 Wochen). Von einem chronischen Schmerz ist ebenso auszugehen, wenn der Schmerz seine Warnfunktion verliert und zu einer eigenständigen Erkrankung wird. Mit Inkrafttreten der neuen ICD-11-Kodierung wird diesem Umstand Rechnung getragen und Schmerz erstmals nicht mehr nur als Symptom erfasst – es findet sich eine eigenständige Kategorie für die Klassifizierung chronischer Schmerzen.¹ Eine weitere Unterscheidung des Schmerzes erfolgt in „nozizeptiv“ und „neuropathisch“. Der nozizeptive Schmerz ist als eine physiologische Reaktion auf nichtneuronale Gewebeschädigungen zu sehen und kann unter Umständen auch chronifizieren. Grundsätzlich lässt sich die schmerzauslösende Ursache beim nozizeptiven Schmerz leichter identifizieren und auch behandeln. Beim neuropathischen Schmerz hingegen liegt laut Definition eine Schädigung im somatosensorischen Bereich des Nervensystems vor.² Diese Läsion kann sowohl die zentralen als auch die peripheren Anteile betreffen. Typischerweise können zentrale neuropathische Schmerzen im Rahmen eines Schlaganfalles, einer MS-Erkrankung oder einer posttraumatischen Myelonläsion entstehen. Die Schädigungen im Bereich des peripheren Nervensystems sind auf fokale oder generalisierte neuropathische Syndrome zurückzuführen. Klassische Beispiele sind die diabetische, die alkoholtoxische und die medikamententoxische Polyneuropathie, die kompressive Radikulopathie sowie Engpasssyndrome wie das Karpaltunnelsyndrom.³ Chronisch-neuropathische Schmerzen stellen im Alltag häufig eine diagnostische und auch therapeutische Herausforderung dar. Die pharmakologische Therapie muss individuell angepasst werden. Eine Schmerzreduktion von 30–50% ist bei den meisten Patient*innen möglich und kann als Erfolg gewertet werden. Das Ziel ist immer eine Verbesserung der Lebensqualität und für

berufstätige Patient*innen eine Rückführung in den Arbeitsprozess. Die DGN/ÖGN-Leitlinie empfiehlt Gabapentinoide und SNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) sowie trizyklische Antidepressiva als Medikamente der ersten Wahl in der Therapie des neuropathischen Schmerzes. Schwache und starke Opioide, Cannabinoide und einige andere Medikamente können als zweite und dritte Wahl vor allem als Add-on-Therapie verschrieben werden. Systemische pharmakologische Therapien sind häufig mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden. Unerwünschte Wirkungen – wie Benommenheit, Schwindelgefühl oder auch sedierende Effekte – können als limitierende Faktoren eine Aufdosierung des Medikamentes verhindern.³

Die Problematik von unerwünschten Nebenwirkungen führt zu Limitationen in der Anwendung von systemischen Therapien. Neue Therapieoptionen mit geringeren Einschränkungen kommen zum Einsatz. Die dermale Anwendung therapeutischer Substanzen ist seit vielen Jahren Gegenstand der Wissenschaft. Die Wirkung dieser Medikamente kann sowohl lokal als auch generalisiert Anwendung finden und wird folglich in eine „transdermale“ und in eine „topische“ Therapie unterteilt.⁴

Transdermale Therapie

Als wesentliches Beispiel für eine transdermale Therapie ist die Opioidgabe zu erwähnen.

Fentanyl war das erste Depotpräparat, das über ein transdermales Pflastersystem über die Haut appliziert wurde. Fentanyl diffundiert in die Haut und wird dort über das venöse System in die Blutbahn resorbiert. Die Wirkung findet somit nicht lokal, sondern im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems statt. Die Wirkdauer beträgt zwischen 48 und 72 Stunden. Die stabile Abgabe von Fentanyl während der Applika-

tionszeit bringt viele Vorteile mit sich. Ein konstanter Medikamentenspiegel sichert die Wirkung, und unangenehme Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen treten seltener auf. Die Verwendung einer Bedarfsmedikation ist durch fehlende Spiegelschwankungen geringer; das Abhängigkeitsrisiko für die Patient*innen sinkt.⁴ Eine Erhöhung der Körpertemperatur im Rahmen eines fieberhaften Infektes kann jedoch die Morphinabgabe beschleunigen und zum Auftreten von Nebenwirkungen führen. Es braucht hier eine gute Patient*innenaufklärung – Umstände für eine veränderte Wirkung sollten ausführlich besprochen werden. Saunabesuche mit Morphinpflastern sind verboten, Schwimmen und Baden grundsätzlich möglich.

Topische Therapie – der nozizeptive Schmerz

Lokal applizierte Medikamente müssen in ihrer Beschaffenheit lipophil sein, um in die Haut diffundieren zu können. Sie binden dort an spannungsgesteuerte oder ligandenaktivierte Kanäle und entfalten auf diese Weise ihre Wirkung.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Gelenkanteile, speziell die Gelenkkapsel, sind sehr gut innerviert und haben viele unterschiedliche Rezeptoren. Aufgrund dieser Tatsache sind Gelenkverletzungen sehr schmerzhaft. Entzündungs- und Schmerzmediatoren werden schon kurze Zeit nach der Verletzung ausgeschüttet. NSAR können durch ihre analgetische und antiinflammatorische Wirkung die Symptome sehr gut lindern. Lokal applizierte NSAR gelangen ebenso wie systemisch applizierte Medikamente in die Blutbahn, erreichen jedoch im Vergleich nur Konzentrationen von ca. 10 %. Vorteile der topischen Anwendung sind sehr hohe Konzentrationen in den behandelten Gelenken. Diese können dort, im Vergleich zur ►

oralen Therapie, je nach Angabe eine 7-mal höhere Konzentration erreichen. In der Behandlung von Bursitiden wurden sogar mehr als 20-mal höhere Konzentrationen nach einer lokalen Gabe gemessen.⁴⁻⁶ Die lokale Anwendung von NSAR zeigt große therapeutische Vorteile. Systemisch verwendete NSAR weisen, vor allem bei Langzeitanwendung, viele unerwünschte Nebenwirkungen auf. Ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Nierenfunktionseinschränkungen ist beschrieben. Interaktionen mit Thrombozytenaggregationshemmern und folglich mit einer Aufhebung der schlaganfallprophylaktischen Wirkung, ein erhöhtes Blutungsrisiko im GI-Trakt oder auch in der Kombination mit der Einnahme von SSRI oder OAK stellen ebenfalls mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen im Rahmen einer systemischen NSAR-Anwendung dar.⁷ Das Risiko dieser unerwünschten Wirkungen nach topischer Gabe ist deutlich reduziert. Lokale Hautreizungen sind möglich, jedoch selten. Die zusätzliche Anwendung von Ultraschall oder Iontophorese kann durch eine verbesserte Diffusion die Wirksamkeit der lokal applizierten NSAR verstärken.

Opioide

Opioide können als Lösung auch topisch angewandt werden. Ein wichtiges Einsatzgebiet topischer Opioide ist die onkologische Therapie. Zytostatika- oder strahleninduzierte, schmerzhafte Haut- und Schleimhautläsionen können auf diese Weise gut behandelt werden.

Topische Therapie – der neuropathische Schmerz

Welche Patient*innen sind für eine lokale Therapie geeignet?

- 1) Patient*innen mit lokaler Hyperalgesie oder Allodynie
- 2) Patient*innen mit lokalem Juckreiz
- 3) Patient*innen mit einer intakten Dichte an Nervenfasern in der Haut
- 4) Patient*innen mit einem hohen Risiko für Medikamenteninteraktionen

- 5) Ältere Menschen mit fokalen neuropathischen Schmerzen

Lokalanästhetika

Lidocain ist ein potenter Natriumkanalblocker. Die Wirkung kommt durch folgende Mechanismen zustande: Natriumkanäle können durch einen tonischen Block konzentrationsabhängig verschlossen werden. Je höher die Lidocain-Konzentration ist, desto besser ist die blockierende Wirkung. Wesentlich wichtiger für die Blockade von ektopischen Potenzialen, die für die Entstehung von neuralgiformen und neuropathischen Schmerzsignalen verantwortlich sind, ist der sogenannte „use-dependent block“; das bedeutet, je aktiver ein Natriumkanal ist, desto besser ist die Blockade der Kanal-Leitfähigkeit. Durch die Gabe von Lidocain können somit jene Kanäle, die für das Schmerzsignal verantwortlich sind, unterdrückt werden.

5%-Lidocain-Pflaster zeigten in Studien eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo in der Behandlung einer diabetischen Neuropathie und Post-zoster-Neuralgie. In mehreren kleineren randomisierten, placebo-kontrollierten Studien zeigte sich in der Verumgruppe nach einer 2-wöchigen Therapie eine Verbesserung von Schmerz, Allodynie, Schlaf und Lebensqualität.^{3, 8-10} Ein zusätzlicher Effekt des Pflasters ist der mechanische Schutz gegen eine Allodynie, die für viele Patient*innen sehr belastend ist. Aufgrund der etwas geringen Studienqualität wird die Lidocaintherapie bei den meisten Patient*innen als Therapie der zweiten Wahl empfohlen. Bei älteren Patient*innen wird aufgrund von Komorbiditäten und möglichen sedierenden Nebenwirkungen von systemischen Medikamenten das Lidocainpflaster bei fokalen neuropathischen Schmerzen als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Im Vergleich zu einer oralen Gabe von Pregabalin zeigte das Lidocainpflaster in mehreren offenen Studien zum Teil bessere (Post-Zoster-Neuropathie) oder zumindest gleich gute

(schmerzhafte diabetische Neuropathie) Ergebnisse.⁸

Ein Pflaster enthält 700 mg Lidocain auf einer Fläche von 10 × 14 cm.¹¹ Es können gleichzeitig 3 Pflaster verwendet werden. Die Applikation soll über 12 Stunden auf trockene, intakte und saubere Haut erfolgen. Danach soll ein pflasterfreies Intervall von 12 Stunden eingehalten werden, um mögliche Hautirritationen zu verhindern. Die positiven Effekte können schon nach 8 Stunden erfasst werden; eine Überprüfung der Wirkung soll nach ca. 2–3 Wochen erfolgen. Bei fehlender Wirkung soll die Therapie beendet werden. Eine systemische Wirkung ist möglich; der Medikamentenspiegel im Serum beträgt ca. 3 % der Gesamtdosis. Systemische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet. Lokale Hautreaktionen wie Rötung, Blasenbildung und Juckreiz sind möglich. Die Zulassung erfolgte für die Post-Zoster-Neuralgie, alle anderen Indikationen sind Off-label Use.

Lidocain-Gel zeigte eine Wirksamkeit in einer kleinen placebokontrollierten Cross-over-Studie in der Behandlung der Trigeminusneuralgie.

EMLA-Creme enthält eine Kombination aus Lidocain und Prilocain im Verhältnis 1 : 1. Im Gegensatz zu Lidocain allein hat das Kombinationspräparat auch anästhetische Eigenschaften. Dies kann bei chirurgischen Eingriffen von Vorteil sein.

Ambroxol ist ca. 40-mal potenter in der Natriumkanalblockade als Lidocain und kann als Salbe bei fokalen neuropathischen Schmerzen wirksam sein.

Capsaicin-Pflaster 8 %

Capsaicin wirkt auf den TRPV1-(den sog. „Vanilloidrezeptor“-)Kanal. Die Aktivierung des Rezeptors führt zunächst zu einem brennenden Schmerz; eine längere Exposition des Liganden löst eine Deaktivierung des Kanals und eine Störung der Energieproduktion ►

ATTR-PN IST LEBENSBEDROHLICH

VYNDAQEL[®]

**KANN DIE NEURONALE
PROGRESSION
VERLANGSAMEN
UND DADURCH DIE
LEBENSQUALITÄT DER
PATIENTEN VERBESSERN!**

Vyndaqel[®] 20 mg:

**Bei ATTR-PN, der Transthyretin
Amyloidose bei erwachsenen
Patienten mit symptomatischer
Polyneuropathie (Stadium 1)²**

**Vyndaqel[®] 20 mg
PZN: 3787644**

Hier erfahren Sie mehr über ATTR www.verdachtundiagnose.at

in der Nervenzelle aus. Eine 60-minütige Applikation von Capsaicin führt folglich zu einer Degeneration und Reduktion der Nervenfaserdichte in der Epidermis. In placebo-kontrollierten Studien wurde bei Patient*innen mit einer Post-Zoster-Neuralgie nach ca. 1 Woche eine signifikante Reduktion von neuropathischen Schmerzen beobachtet. Die Wirksamkeit des Capsaicins konnte für diabetische, Post-Zoster- und HIV-induzierte Neuropathien gezeigt werden.³ In Vergleichsstudien mit oralem Pregabalin und Duloxetin konnte für Capsaicin eine vergleichbar gute Wirksamkeit bei deutlich geringeren Nebenwirkungen beobachtet werden.^{12–14} Gleichzeitig können maximal 4 Pflaster angewendet werden; eine Wiederholung der Therapie kann frühestens nach 3 Monaten stattfinden.¹⁵ Um brennende Sensationen in den ersten Tagen nach der Pflasterapplikation zu verringern, kann eine Vorbehandlung der Haut mit Lidocain-EMLA-Creme erfolgen. Im Fußbereich soll das Pflaster 30 Minuten belassen werden, an den anderen Körperbereichen 60 Minuten. Eine Anwendung im Gesichtsbereich sollte nicht erfolgen. Bei fokalen neuropathischen Schmerzen kann Capsaicin als Medikament der ersten Wahl verwendet werden.⁸

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist eine der giftigsten in der Natur vorkommenden Substanzen und wird seit mehr als 40 Jahren medizinisch verwendet. Es gibt kaum eine andere Substanz, die bei so vielen unterschiedlichen Krankheitsbil-

dern verwendet werden kann. Botulinumtoxin wirkt an der neuromuskulären Synapse und blockiert die Freisetzung von Acetylcholin. Es kommt folglich zu einer Entspannung der Muskulatur. Im Rahmen der Spastikbehandlung nach Schlaganfällen oder bei Multipler Sklerose macht man sich diesen Umstand zunutze, um eine Schmerzreduktion zu erreichen. Es scheint jedoch auch, dass Botulinumtoxin durch eine Reduktion der Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen den neuropathischen Schmerz modulieren kann. In zahlreichen kleineren Studien an Patient*innen mit verschiedenen neuropathischen Syndromen zeigt Botulinumtoxin eine gute bis mäßige analgetische Wirksamkeit.

Die „number needed to treat“ (NNT) schwankte zwischen 1,7 und 7 (für eine 30–50%ige Schmerzreduktion^{16, 17}). Die häufigsten Indikationen waren in diesen Studien die posttraumatische und posttherapeutische Neuralgie, die diabetische Polyneuropathie und die Trigeminalneuralgie. Die Dosierungen entsprachen ca. 25–200 U von Botulinumtoxin Typ A (Onabotulinumtoxin A), wobei auch andere Botulinumtoxintypen verwendet wurden.^{16, 17}

Clonidin, Amitriptylin, Ketamin

Die Datenlage bei diesen Substanzen ist nicht ausreichend, um eine positive Empfehlung aussprechen zu können. In einer Studie an 179 Patient*innen, die eine gute Nozizeptor-

funktion hatten (getestet mit Capsaicin), zeigte Clonidin eine gute Wirksamkeit bei der diabetischen Polyneuropathie.⁸

Perspektive

Die topische Schmerztherapie hat im Vergleich zur systemischen Therapie einen wesentlichen Vorteil: fehlende oder geringe systemische Nebenwirkungen, die für viele Patient*innen im Alltag eine große Einschränkung darstellen.

Die Studien der letzten Jahre zeigen jedoch, dass die Anzahl der Non-Responder auf die topische Therapie nicht unbeträchtlich ist. Somit wäre die Entwicklung einer wirksamen Strategie für die Identifikation von Respondern sehr wichtig. Hyperalgesie, Allodynie und andere positive sensorische Zeichen scheinen einen positiven prädiktiven Wert zu haben – und negative sensorische Zeichen und diffuse Schmerzen einen negativen prädiktiven Wert.

Resümee

Die topische Therapie ist bei vielen Patient*innen mit fokalen neuropathischen Schmerzen sehr gut wirksam und sollte als Therapie der zweiten Wahl angeboten werden. Ältere Patient*innen oder Patient*innen, die Kontraindikationen oder Einschränkungen für eine systemische analgetische Therapie aufweisen, können von der topischen Therapie besonders profitieren. ■

1 Klein F. Was die neue ICD-11-Klassifikation verspricht. *Schmerzmed.* 2021; 37: 7.
2 Treede RD et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: Consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology.* 2008; 70: 1630–5.
3 Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 10. 11. 2021).
4 Leppert W et al. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules.* 2018; 23(3): 681.
5 Derry S, Moore RA, Rabbi R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9(9): CD007400. Online: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub2> (abgerufen am 30. 11. 2021).
6 Rolf C et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral

intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38(6): 564–7.
7 Maniar KH et al. Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: Recent attempts at minimizing dosage. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 14: 1–10.
8 Sommer C, Cruccu G. Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53: 614–29.
9 Binder A et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig.* 2009; 29(6): 393–408.
10 Baron R et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther.* 2016; 5(2): 149–69.
11 Grünenthal Ltd. Versatis 700 mg medicated plaster – summary of product characteristics (SmPC) (emc) 2021. Online: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19291> (abgerufen am 30. 11. 2021).
12 van Nooten F et al. Capsaicin 8% Patch Versus Oral

Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics.* 2017; 39: 787–803.
13 Haanpää M et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2016; 20: 316–28.
14 Derry S et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017; 1(1): CD007393.
15 Grünenthal Ltd. Qutenza 179 mg cutaneous patch – summary of product characteristics (SmPC) (emc) 2021. Online: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23156> (abgerufen am 30. 11. 2021).
16 Attal N et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(6): 555–65.
17 Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2017; 9(9): 260.

FÜR EIN LEBEN VOLL UMARMUNGEN, LÄCHELN UND ZUNEIGUNG



THERAPEUTICS



BOTULINUM NEUROTOXIN TYP A
XEOMIN®
FÜR MEHR GUTE TAGE

Quelle: mod. nach Berweck S et al. Published Ahead of Print, August 2, 2021, DOI: 10.1212/WNL.0000000000012573; Placebo-Controlled Clinical Trial of IncobotulinumtoxinA for Sialorrhea in Children: SIPEXI

Xeomin® 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und XEOMIN® 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 100 bzw. 200 Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen. (Botulinum Neurotoxin Typ A, gereinigt aus Clostridium Botulinum Kulturen (Hall Stamm)). **Sonstige Bestandteile:** Albumin vom Menschen, Sucrose. **Anwendungsgebiete:** Xeomin wird bei Erwachsenen angewendet zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis, zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus). Spastik der oberen Extremitäten, chronischer Sialorrhö aufgrund neurologischer Erkrankungen. XEOMIN wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 12 kg angewendet zur symptomatischen Behandlung von chronischer Sialorrhö aufgrund neurologischer Erkrankungen und/oder Entwicklungsstörungen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Generalisierte Störungen der Muskeltätigkeit (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom). Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle. **Inhaber der Zulassung:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstraße 100, 60318 Frankfurt/Main, Deutschland. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel. **ATC-Code:** M03AX01. **Hinweis:** Xeomin darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A angewendet werden. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (<https://asprezister.basg.gv.at>) Stand der Information: 08/2021**

Differenzialdiagnose der Synukleinopathien

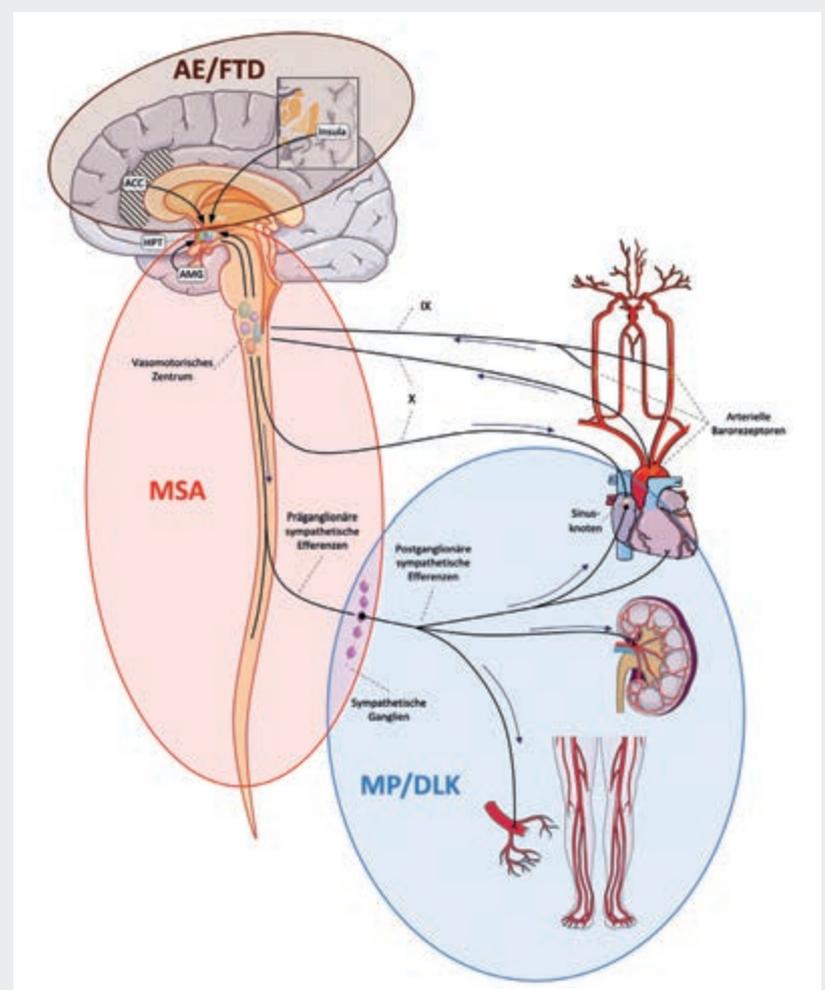
Stellenwert des kardiovaskulären autonomen Versagens

Der Formenkreis der α -Synukleinopathien umfasst eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenenalters, die sich neuropathologisch durch die Ablagerung des fehlgefalteten Proteins α -Synuklein kennzeichnen. Zu dieser Gruppe gehören der Morbus Parkinson (MP), die Multisystematrophie (MSA), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sowie – als einzige nichtmotorische Entität ohne offensichtliche Affektion des zentralen Nervensystems – das reine autonome Versagen (in Englisch *Pure Autonomic Failure*; PAF). Während für die MSA oligodendrogliale α -Synuklein-Einschlüsse charakteristisch sind (*Oligodendroglia- α -Synukleinopathie*), lassen sich beim MP und der DLK α -Synuklein-Aggregate in den Neuronen, sogenannte Lewy-Körperchen bzw. -Neurite, nachweisen (*Lewy-Körperchen-Erkrankungen*). α -Synuklein-Ablagerungen in Form von Lewy-Körperchen stellen auch das neuropathologische Substrat des PAF dar und können in den sympathetischen Ganglien und den peripheren autonomen Nervenfasern gefunden werden.

Differenzialdiagnose der α -Synukleinopathien

Das kardiovaskuläre autonome Versagen ist ein häufiges nichtmotorisches Zeichen beim MP, ein Hauptmerkmal der MSA, ein unterstützendes Kriterium für die Diagnose der DLK und krankheitsdefinierend beim PAF. Die *neurogene orthostatische Hypotonie* (nOH), ein durch eine Schädigung des autonomen Nervensystems (ANS) bedingter Blutdruckabfall von $\geq 20/10$ mmHg innerhalb drei Minuten der Orthostase, stellt das Kardinalzeichen des kardiovaskulären autonomen Versagens dar. Beim MP, der DLK und dem PAF beschränkt sich die respektive ANS-Schädigung maßgeblich auf die peripheren bzw. postganglionären Anteile, wohingegen bei der MSA die zentralen bzw. präganglionären

Abb.: Das kardiovaskuläre autonome Nervensystem mit krankheitsspezifischen Läsionen



Afferente, zentrale und efferente Bestandteile des kardiovaskulären autonomen Netzwerks mit möglichen Läsionsstellen, welche ein kardiovaskuläres autonomes Versagen verursachen können. Die Ablagerung von hyperphosphoryliertem τ -Protein und β -Amyloid-Plaques in den zentralen autonomen Relais, wie dem ACC, der AMG und Insula bedingt vermutlich kardiovaskuläre autonome Störungen bei der AE und FTD; eine vorwiegend zentrale/präganglionäre Ablagerung von oligodendroglialen zytoplasmatischen α -Synuklein-Einschlüssen wird bei der MSA beobachtet, während bei den Lewy-Körperchen-Erkrankungen (MP & DLK) hauptsächlich periphere/postganglionäre Ablagerungen von neuronalen α -Synuklein-Einschlüssen zu finden sind. Zentrale Strukturen, insbesondere der dorsale motorische Kern des Nervus vagus, sind auch bei den Lewy-Körperchen-Erkrankungen betroffen, während sich bei der MSA der neurodegenerative Prozess im Laufe der Erkrankung prionartig vom zentralen auf den peripheren Schenkel ausbreiten kann.

ACC = anteriorer cingulärer Cortex; AE = Alzheimer-Erkrankung; AMG = Amygdala; DLK = Demenz mit Lewy-Körperchen; FTD = frontotemporale Demenz; HPT = Hypothalamus; IX = Nervus glossopharyngeus; MP = Morbus Parkinson; MSA = Multisystematrophie; X = Nervus vagus.

Grafik erstellt mittels Microsoft Office PowerPoint 2016, unter Verwendung von angepassten Servier-Medical-Art Bildern (<https://smart.servier.com/>). Reproduziert mit Erlaubnis (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) von³ – die Begriffe wurden ins Deutsche übersetzt.

Zusammengestellt für den Beirat „Autonome Störungen“:



Dr. Fabian Leys



DDr. Alessandra Fanciulli, PhD



Prof. Dr. Gregor K. Wenning, MD, PhD, MSc

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Anteile betroffen sind (Abb.). In der klinischen Praxis kann das überlappende Auftreten von autonomen Störungen die Differenzialdiagnose zwischen den α -Synukleinopathien erschweren, erlaubt jedoch auch deren Unterscheidung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen:

Natural History Studies haben gezeigt, dass auch nach fünf Jahren Erkrankungsdauer etwa ein Drittel der **PAF-Patient*innen** eine MSA oder Lewy-Körperchen-Erkrankung entwickeln kann. Anhand des Verteilungsmusters der ANS-Schädigung – zentral als Hinweis für die MSA versus peripher für die Lewy-Körperchen-Erkrankungen – kann in Zusammenschau mit dem Schweregrad und dem Zeitpunkt des Auftretens von autonomen Störungen sowie Biomarkern und klinischen Zeichen, die eine zentrale Beteiligung aufzeigen, vorhergesagt werden, welche Patient*innen eine MSA oder eine Lewy-Körperchen-Erkrankung entwickeln oder einen stabilen PAF-Verlauf haben werden. Ob das PAF wirklich eine eigene Entität oder lediglich eine Vorstufe der MSA bzw. der Lewy-Körperchen-Erkrankungen darstellt, bleibt aktuell unklar. In Anbetracht dieser Erkenntnisse muss jedoch diskutiert werden, ob die Bezeichnung „isoliertes“ anstelle von „reines“ autonomes Versagen nicht zutreffender wäre, da sie die Möglichkeit einer zukünftigen Phänoconversion aufzeigt.

Bei **Parkinson-Syndromen** erlaubt das Vorliegen eines kardiovaskulären autonomen Versagens in Form einer nOH den Ausschluss einer *progressiven supranukleären Blickparese* sowie des *kortikobasalen Syndroms* mit hoher Spezifität, wohingegen es unter den α -Synukleinopathien einen nur limitierten diagnostischen Nutzen hat. Hierbei unterstützt wiederum das Verteilungsmuster der ANS-Schädigung – zentral als Hinweis für die MSA – sowie das frühere Auftreten von neurourologischen Störungen und eine raschere Motor-Progression die Abgrenzung der MSA von den Lewy-Körperchen-Erkrankungen.

Im Vergleich zu den Parkinson-Syndromen ist

die respektive Datenlage **bei Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigung** limitiert.

Die bei den Tauopathien *Morbus Alzheimer* und der *frontotemporalen Demenz* beobachteten Störungen des kardiovaskulären ANS sind mutmaßlich einer Affektion telenzephaler Strukturen, i. e. zentraler Genese, zuzuschreiben (Abb.). In Anbetracht dessen geht man davon aus, dass das Vorliegen einer nOH mit Hinweis auf eine periphere ANS-Schädigung erlaubt, eine tauopathiebezogene kognitive Beeinträchtigung auszuschließen, was somit auf eine α -Synukleinopathie – am ehesten DLK – hindeutet. Kognitive Defizite können auch bei der MSA vorkommen, wobei hier wiederum das Verteilungsmuster der ANS-Schädigung deren Abgrenzung von den Lewy-Körperchen-Erkrankungen unterstützt. Die Demenz bei MP wird von der DLK weiterhin durch die etablierte *Einjahresregel* unterschieden.

Bei **Patient*innen mit idiopathischer spät beginnender zerebellärer Ataxie** grenzt das Vorliegen einer nOH die MSA von der *sporadischen Ataxie unklarer Ätiologie des Erwachsenenalters* ab. Im Gegensatz dazu trägt das kardiovaskuläre autonome Versagen – mit Ausnahme der *Friedreich- und spinocerebellären Ataxie (SCA) 2* – nur begrenzt zur Differenzialdiagnose der MSA versus den hereditären zerebellären Ataxien bei, insbesondere bei SCA 3 und 17. Milde Formen eines kardiovaskulären autonomen Versagens wurden bei dem *Zerebellären Ataxie, Neuropathie und vestibulären Areflexie-Syndrom* und beim *Fragilen-X-assoziierten Tremor-Ataxie-Syndrom* beobachtet. Aufgrund anderer krankheitsspezifischer Merkmale und einer langsameren Progression stellen diese beiden jedoch unwahrscheinliche MSA-Fehldiagnosen dar, weshalb es normalerweise keiner genetischen Testung bedarf. Eine atypische Präsentation der MSA mit nur mildem, nichtvoranschreitendem autonomem Versagen und bildgebend isolierter zerebellärer Atrophie sollte jedoch den Verdacht auf eine genetische Mimikry wecken. In solchen Fällen ist selbst bei

Patient*innen mit negativer Familienanamnese eine genetische Testung anzuraten.

Schlussfolgerung

Bei neurodegenerativen Erkrankungen, die vermeintlich nur innerhalb eines frühen Zeitfensters durch neuroprotektiven Therapieansätze beeinflusst werden können, ist eine zeitnahe und akkurate Diagnose von höchster Bedeutung, um in weiterer Folge eine adäquate Beratung und optimale Gesundheitsversorgung gewährleisten zu können. Das Vorhandensein eines kardiovaskulären autonomen Versagens hat, insbesondere in Form der nOH, eine bedeutende Rolle in der diagnostischen Abklärung der α -Synukleinopathien. Die MSA repräsentiert in Anbetracht ihres raschen, fatalen Verlaufs hierbei die wichtigste Differenzialdiagnose. Abgesehen von den differenzialdiagnostischen Implikationen bedarf es bei Vorliegen eines kardiovaskulären autonomen Versagens einer Implementation eines adäquaten Therapieschemas, um die Symptomlast zu verringern sowie Kurz- und Langzeitkomplikationen einer unbehandelten Blutdruckdysregulation zu vermeiden. Bei Verdacht auf ein kardiovaskuläres autonomes Versagen dient der Schellong-Test als unkomplizierte, aber dennoch akkurate Screening-Maßnahme.¹ Die schlussendliche Bestätigung erfolgt durch eine nach aktuellen Konsensus-Empfehlungen² durchgeführte kardiovaskuläre autonome Funktionsüberprüfung im Kipptischlabor. ■

Deutsche Zusammenfassung aus dem Original:
*The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α -synucleinopathies*³

¹ Fanciulli A, Kerer K, Leys F, Seppi K, Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Validation of the Neurogenic Orthostatic Hypotension Ratio with Active Standing. *Ann Neurol.* 2020; 88(3): 643-5.

² Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Auton Neurosci.* 2021; 233: 102792.

³ Leys F, Wenning GK, Fanciulli A. The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α -synucleinopathies. *Neurological Sciences.* 2021.

*Schlafstörungen bei Patient*innen mit Epilepsie: ein kurzes Update*

*Schlafstörungen treten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei Patient*innen mit Epilepsie häufiger auf. Mögliche und bisher am häufigsten untersuchte Beeinträchtigungen des Schlafes bei Patient*innen mit Epilepsie sind u. a. eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, eine beeinträchtigte Schlafqualität, Parasomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen und Veränderungen des zirkadianen Rhythmus. Eine Behandlung von Schlafstörungen kann zu einer Verbesserung der Anfallsfrequenz führen.*

Schlafstörungen und Epilepsie stellen häufig Komorbiditäten dar und können überlappende Symptome aufweisen. Auch schlafbezogene Epilepsien unterstreichen den Zusammenhang zwischen Schlaf und Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen. Schlafstörungen treten bei Patient*innen mit Epilepsie im Durchschnitt etwa doppelt so häufig auf wie in der Gesamtbevölkerung. Da ein beeinträchtigter Schlaf die allgemeine Lebensqualität und Gesundheit negativ beeinflussen kann, sollten mögliche Schlafstörungen bei Patient*innen mit Epilepsie bedacht und in weiterer Folge, wenn indiziert, abgeklärt werden. Die Verbindung zwischen Schlaf und Epilepsie scheint sich bidirektional zu beeinflussen: Interiktale epileptische Entladungen konnten z. B. häufiger während des Non-REM-Schlafes aufgezeichnet werden. Außerdem können Schlafstörungen die Anfallsfrequenz beeinflussen, epileptische Anfälle wiederum können die Schlafqualität verändern. Darüber hinaus kann Schlafmangel zu einer Zunahme von interiktaler epileptischer Aktivität führen.

Erhöhte Tagesschläfrigkeit

Patient*innen mit Epilepsie leiden häufig an einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Fall-Kontroll-Studien zeigen die Frequenz von erhöhter Tagesschläfrigkeit auf, die bei Epilepsiepatient*innen zwischen 20 % und 26,5 % und bei gesunden Kontrollpersonen zwischen 7 % und 16,9 % liegt. Eine Metaanalyse

hingegen konnte keine erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Patient*innen mit Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen. Die Erhebung einer möglichen Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS), einem validierten und vielfach verwendeten, kurzen Fragebogen. Patient*innen mit fokaler Epilepsie wiesen signifikant niedrigere ESS-Werte auf, allerdings war in dieser Studie die Anzahl der untersuchten Patient*innen mit fokaler Epilepsie höher als die der Patient*innen mit generalisierter Epilepsie, sodass der berichtete Unterschied unter Beachtung dieser Limitation betrachtet werden sollte. Eine große prospektive Studie konnte bei ca. 50 % der Patient*innen mittels multiplen Schlaflatenztests (MSLT) und bei 24 % der Patient*innen mittels ESS eine erhöhte Tagesschläfrigkeit feststellen. Dieser Unterschied zwischen objektiven und subjektiven Messmethoden ist in der Literatur bekannt und konnte auch bei Patient*innen mit Epilepsie gezeigt werden. Er ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Arten der Tagesschläfrigkeit, welche die verschiedenen Methoden messen, zurückzuführen. Der MSLT misst die Tagesschläfrigkeit in einer bestimmten Situation, und der ESS-Fragebogen erhebt die erhöhte Tagesschläfrigkeit in acht Alltagssituationen. Auch antiepileptische Medikamente können das Auftreten von Tagesschläfrigkeit beeinflussen, allerdings scheint es dabei Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten und Dosierungen zu geben. Phenobarbital,

Valproinsäure und hohe Dosierungen von Levetiracetam können zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit beitragen, wohingegen Topiramamat und Zonisamid eine mögliche erhöhte Tagesschläfrigkeit eher nicht beeinflussen.

Verminderte Schlafqualität

Eine verminderte Schlafqualität, evaluiert mittels Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), ist bei Patient*innen mit Epilepsie eine häufige schlafassoziierte Beeinträchtigung, die in Fall-Kontroll-Studien eine Frequenz zwischen 1,5 % und 42,9 % bei Patient*innen mit Epilepsie und zwischen 3 % und 21,4 % bei gesunden Kontrollpersonen aufwies. Doch nicht nur Fragebogenstudien konnten eine verminderte Schlafqualität bei Patient*innen mit Epilepsie feststellen, sondern auch objektive Untersuchungen, wie Polysomnografien, wiesen eine verminderte Schlaffeffizienz und eine verlängerte Schlaflatenz auf.

Parasomnien

Nächtliche motorische Entäußerungen im Rahmen von Non-REM-Parasomnien oder einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung können ebenfalls den Schlaf von Epilepsiepatient*innen unterbrechen. Außerdem besteht zwischen Non-REM-Parasomnien und Epilepsien eine mögliche Komorbidität. Von 100 Patient*innen mit einer nächtlichen Frontallappenepilepsie zeigten 34 Fälle in ihrer Anamnese Hinweise für Schlafwandeln. Die Ver-

Zusammengestellt für den Beirat „Schlafstörungen“:

Dr. Melanie Bergmann

Schlaflabor, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck



bindung zwischen Non-REM-Parasomnien und Epilepsie könnte auf folgender Hypothese beruhen: In der Kindheit aufgetretene Non-REM-Parasomnien werden im Verlauf der Zeit möglicherweise durch eine nächtliche Frontallappenepilepsie im Erwachsenenalter abgelöst. Non-REM-Parasomnien und nächtliche Frontallappenepilepsien könnten somit einen gemeinsamen genetischen Ursprung aufweisen, der eventuell im Arousalssystem des Gehirns zu vermuten ist. Außerdem gibt es bereits Studien von einer Koinzidenz einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Epilepsie, allerdings fehlen große Fall-Kontroll-Studien, die unterschiedliche Epilepsie-Populationen untersuchen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Eine schlafbezogene Atmungsstörung und Epilepsie treten häufig im Sinne einer Komorbidität auf. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass Patient*innen mit Epilepsie 2,36-mal häufiger ein obstruktives Schlafapnoesyndrom aufweisen als gesunde Kontrollproband*innen. Nach erfolgreicher Behandlung einer schlafbezogenen Atmungsstörung mittels Continuous-Positive-Airway-Pressure-(CPAP-)Therapie konnte eine Verminderung der Spike-Wave-Rate und auch der Anfallsfrequenz erzielt werden.

Zirkadiane Rhythmus

Der zirkadiane 24-Stunden-Rhythmus des Menschen scheint das Auftreten von epilep-

tischen Anfällen zu beeinflussen. Anfälle mit frontalem und parietalem Anfallsursprung treten vor allem während des Schlafes auf, wohingegen temporal und okzipital generierte Anfälle überwiegend am Nachmittag entstehen können. Zudem scheinen Patient*innen, je nach persönlichem Chronotyp, unterschiedliche Zeitpunkte für die Einnahme der antiepileptischen Medikation zu präferieren. Es gibt Studien, die einen Einfluss des Typs der Epilepsie auf den Schlaf-wach-Rhythmus von Patient*innen mit Epilepsie zeigen konnten. Patient*innen mit einer fokalen Epilepsie hatten eher einen frühen Chronotyp, bei Patient*innen mit generalisierter Epilepsie ließ die Messung des Melatonins mittels Dimlight-Melatonin-Onset-Test eher auf einen späten Chronotyp schließen.

Zusammenfassung

Die mögliche Komorbidität von Schlafstörungen und Epilepsie sollte in der Behandlung von Patient*innen mit Epilepsie berücksichtigt werden, weil Schlafstörungen und Epilepsien häufig gemeinsam auftreten. Allerdings ist bei der Abklärung von möglichen Schlafstörungen nicht nur eine Untersuchung mittels Anamneseerhebung mit ggf. spezifischen Fragebögen sinnvoll, sondern auch mittels objektiver Methoden, wie einer Polysomnografie oder MSLT, welche u. a. zur ätiologischen Unterscheidung von Parasomnien und nächtlichen epileptischen Anfällen oder Abklärung einer erhöhten Tagesschläfrigkeit notwendig sind. Da sich die Behandlung von Schlafstörungen, wie zum Beispiel

die Anwendung einer CPAP-Therapie, positiv auf die Anfallsfrequenz auswirken kann, scheint es bei Patient*innen mit Epilepsie ratsam, Schlafstörungen, insbesondere eine schlafbezogene Atmungsstörung, zu bedenken und in weiterer Folge abzuklären. Auch der individuelle Chronotyp einer*ines Patientin*Patienten kann den Einnahmezeitpunkt der antiepileptischen Medikation beeinflussen, sodass dies in der medikamentösen Therapieplanung berücksichtigt werden sollte. ■

Literatur:

- Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, Heidbreder A, Willeit P, Högl B. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8,196 individuals. *Sleep Med Rev.* 2021; 57: 101466. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101466 [Epub 13. 03. 2021].
- Bergmann M, Prieschl M, Stefani A, Heidbreder A, Walser G, Frauscher B et al. A prospective controlled study about sleep disorders in drug resistant epilepsy. *Sleep Med.* 2020; 75: 434–40.
- Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021; 116: 107735. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107735 [Epub 06.02.2021].
- Grigg-Damberger M, Andrews N, Wang L, Bena J, Foldvary-Schaefer N. Subjective and objective hypersomnia highly prevalent in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 106: 107023. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107023 [Epub 23.03.2021].
- Jain S V, Glauser T A. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014; 55(1): 26–37.
- Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017; 21(2): 263–70.
- Manni R, De Icco R, Cremascoli R, Ferrera G, Furia F, Zambrelli E et al. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dim light melatonin onset and patterns of melatonin secretion-Semicurve findings in adult patients. *Epilepsy Behav.* 2016; 61:132–7.
- Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, Beniczky S, Derry C, Eriksson S et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: An European Academy of Neurology, European Sleep Research Society and International League against Epilepsy-Europe consensus review. *J Sleep Res.* 2020; 29(6): e13184. DOI: 10.1111/jsr.13184 [Epub 21. 09. 2021].

Laden Sie sich den PDF-Kongressbericht herunter – von renommierten Neurolog*innen erstellt

NEU: exklusive Inhalte vom DGN 2021 auf neurodiem.at

ECTRIMS 2021 verpasst? Entdecken Sie die Kongress-Highlights des ECTRIMS 2021 auf neurodiem.at, zusätzlich haben Sie die Möglichkeit, sich den ECTRIMS-2021-Kongressbericht als PDF-Datei herunterzuladen sowie tägliche Kurzberichte über wichtige Sessions nachzulesen.

Exklusive Inhalte des DGN 2021 auf neurodiem.at: Mit Neurodiem erhalten Sie in diesem Jahr erstmalig Zugriff auf exklusive Inhalte des DGN-Kongresses 2021. Neben Live-Berichten stehen auch Tageszusammenfassungen zu verschiedenen Sessions zur Verfügung. Nach dem Kongress haben Sie auch die Möglichkeit, einen PDF-Kongressbericht herunterzuladen.

Neurodiem ist ein neues, unabhängiges und kostenfreies Informationsportal, das Ärzt*innen den Informationszugang erleichtert und sie effizient auf dem neuesten Stand der Neurowissenschaften hält. Ab sofort stehen die wichtigsten Informationen aus 18 neurologischen Themengebieten zentral auf Neurodiem (www.neurodiem.at) zur Verfügung – objektiv, unabhängig und maßgeschneidert entsprechend den persönlichen Präferenzen und neurologischen Anwendungsgebieten. Unabhängige Autor*innen und redaktionelle Partner*innen

mit wissenschaftlicher Expertise erstellen Beiträge mit hoher Relevanz für den Behandlungsalltag. Mit täglich aktuellen Abstracts und exklusiven Artikeln führender Expert*innen können sich Ärzt*innen gebündelt über Kongress-Highlights informieren.

Für Ärzt*innen: kostenfrei auf www.neurodiem.at registrieren

Ihr direkter Draht zu den Neurowissenschaften: wissenschaftlich, unabhängig, objektiv

- **Neurologie-News** – auf einen Blick
- Zusammenfassungen wissenschaftlicher Publikationen
- exklusive Artikel von nationalen und internationalen Expert*innen
- **Expert*innenvorträge** mit Präsentationsfolien zum Download
- **Highlights der wichtigsten Kongresse** in der Neurologie

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.neurodiem.at

Quelle: Presseausendung Biogen, November 2021

EU-Zulassung für VUMERITY™ (Diroximelfumarat)

Das Fumarat der nächsten Generation: die wertvolle Erstlinientherapie mit verbesserter Verträglichkeit.

Am 15. November 2021 erteilte die Europäische Kommission – nach den USA, Großbritannien und der Schweiz – VUMERITY™ die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger remittierender Multipler Sklerose (RRMS). Im Rahmen der pharmakokinetischen Beurteilung wurde gezeigt, dass die Exposition gegenüber Monomethylfumarat (MMF), dem aktiven Metaboliten, nach oraler Gabe von 462 mg Diroximelfumarat (DRF) und 240 mg Dimethylfumarat (DMF) bei Erwachsenen bioäquivalent ist. Daher wird davon ausgegangen, dass DRF über ein mit DMF vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil verfügt.

Effektive Krankheitskontrolle: Die Zulassung der oralen Therapie mit VUMERITY™ bietet RRMS-Patient*innen eine Kombination aus effektiver Krankheitskontrolle, gestützt auf die Erfahrungen von > 500.000 Tecfidera®-Patient*innen weltweit, und einer signifikant besseren gastrointestinalen Verträglichkeit im Vergleich zum bioäquivalenten Tecfidera®.

Ergebnisse zur Verträglichkeit: In einer großen randomisierten, doppelblinden, 5-wöchigen, multizentrischen Phase-III-Studie – EVOLVE-MS-2 – wurde die gastrointestinale (GI) Verträglichkeit bei RRMS-Patient*innen unter VUMERITY™ mit jenen unter DMF

verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die generellen Therapieabbrüche unter VUMERITY™ (1,6 %) im Vergleich zu den Abbrüchen unter DMF (6 %) niedriger waren. Speziell die Abbrüche aufgrund von Problemen bei der GI-Verträglichkeit waren mit 0,8 % deutlich niedriger als unter DMF mit 4,8 %. Berichte zum Auftreten von Flush-Ereignissen waren unter VUMERITY™-Therapie nicht nur seltener als unter DMF Therapie (32,8 % vs. 40,6 %), sondern es wurde auch kein schwerwichtiges Ereignis diesbezüglich erhoben oder ein Therapieabbruch nötig.

Verbesserte Adhärenz: Die genannten Ergebnisse sowie die Einnahme unabhängig von Mahlzeiten ermöglicht Betroffenen nicht nur eine leichtere Integration der Therapie in den individuellen Alltag, sondern kann auch den Therapiestart vereinfachen und die Adhärenz verbessern. Ab Jänner 2022 wird VUMERITY™ auch für Patient*innen in Österreich verfügbar sein.

Weitere Informationen zu VUMERITY™ finden Sie unter: www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/vumerity

Quelle: News release. Biogen. November 16, 2021. Accessed November 17, 2021. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/european-commission-grants-marketing-authorization-vumerity>, Biogen-145261, Infostand 11/2021

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze.

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigen.

▼ 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.

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 (Chinesische 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, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: Fertigspritze: 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. 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.

AUBAGIO 7 mg Filmtabletten, AUBAGIO 14 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 7 mg / 14 mg Teriflunomid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 72 mg Lactose (als Monohydrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyrolose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), 7 mg Filmtabletten zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). • Anwendungsgebiete: AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. • Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C). Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. erworbenes Immunschwäche-syndrom (AIDS). Patienten mit signifikanter beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist. Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom. Inhaber der Zulassung: sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. • Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. • Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA31. • Stand der Information: Juli 2021. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Cerebikan® 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-hydroxypoly(oxyethylen)-5, Sorbinsäure, Eisenoxid rot (E-172), Eisenoxid braun (E-172) Titandioxid (E-171), Talkum. Anwendungsgebiete: Cerebikan® 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 Cerebikan® 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 intermitens) 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.

Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 20 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze.* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. Anwendungsgebiete: Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. Gegenanzeigen: Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: 20 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. 40 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen (optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3, 12 oder 36 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. Inhaber der Zulassung: Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 11/2021

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.

Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigen (in einer Fertigspritze).

▼ 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.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder Fertigen (jede Fertigspritze) enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml. Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. 4.1 Anwendungsgebiete: Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. 4.3 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten, ATC-Code: N02CD02. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. 7. INHABER DER ZULASSUNG: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Jänner 2020. IND: Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können. Die Migräneprophylaxe mit Galcanezumab ist nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Galcanezumab) fortzuführen. Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerzgebuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Galcanezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle. Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch eine Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

Gilenya® 0,25 mg Hartkapseln, Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Gilenya 0,25 mg Hartkapseln: Jede 0,25 mg Hartkapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). Gilenya 0,5 mg Hartkapseln: Jede 0,5 mg Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). Liste der sonstigen Bestandteile: Gilenya 0,25 mg Hartkapseln: Kapselinhalt: Mannitol (Ph.Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Hydroxypropylbetadex, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Drucktinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527). Gilenya 0,5 mg Hartkapseln: Kapselinhalt: Mannitol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Drucktinte: Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol (E1520), Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon Anwendungsgebiete: Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-relapsschubverlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation) oder - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-relapsschubverlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. Gegenanzeigen: Immundefizienzsyndrom: Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine anti-arrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick- Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall ≥ 500 ms (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 Fachinformation). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27. INHABER DER ZULASSUNG: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road Dublin 4/Irland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Version: 07/2021

Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

▼ 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.

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird. Liste der sonstigen Bestandteile: L Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 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. Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version: 03/2021

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Lixiana 15 mg-Filmtabletten: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). Lixiana 30 mg-Filmtabletten: Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). Lixiana 60 mg-Filmtabletten: Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; Lixiana 15 mg-Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). Lixiana 30 mg-Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E 172). Lixiana 60 mg-Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03. Anwendungsgebiete: Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz,

Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: November 2020. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

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: Februar 2021

Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten. Mayzent® 2 mg Filmtabletten.

▼ 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. Die Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5 I 1200 Wien I Österreich Fax: + 43 (0) 50 555 36207 I Website: <http://www.basg.gov.at/> Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Mayzent 0,25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. Mayzent 2 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. Liste der sonstigen Bestandteile: Mayzent 0,25 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. Mayzent 2 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. Anwendungsgebiete: Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung von entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1). Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. - Immundefizienzsyndrom. - Anamnestsich bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis. - Aktive maligne Erkrankungen. - Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). - Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt

4.4). - Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4). - Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3-Genotyp; langsame Metabolisierer). - Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA42 Inhaber der Zulassung: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version: 01/2020

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

▼ 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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg Filmtablette enthält 28,5 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX15. Anwendungsgebiete: Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät. In Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: Oktober 2021. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0; info@daiichi-sankyo.at

Nustendi 180 mg /10 mg Filmtabletten

▼ 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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg/10 mg Filmtablette enthält 71,6 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumdocecylsulfat (E 487), Povidon (K30) (E 1201). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.), Natriumdocecylsulfat (E 487), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA10. Anwendungsgebiete: Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4), als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können, bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert; wenn Nustendi gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die jeweilige Statin-Therapie heranzuziehen. Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: Oktober 2021. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0; info@daiichi-sankyo.at

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

▼ 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.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml. Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (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: 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. November 2020

ONTOZRY 12,5 mg Tabletten,

ONTOZRY 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 H₂O (E172), Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171); 50 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 H₂O (E172), Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: ONTOZRY 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.

Ponvory Filmtabletten/Ponvory Filmtabletten (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg).

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette (Tablette) enthält 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg oder 20 mg Ponesimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 2 mg Tablette enthält 23 mg Lactose. Jede 3 mg Tablette enthält 22 mg Lactose. Jede 4mg Tablette enthält 21mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 118 mg Lactose. Jede 6mg Filmtablette enthält 117mg Lactose. Jede 7mg Filmtablette enthält 117 mg Lactose. Jede 8mg Filmtablette enthält 116 mg Lactose. Jede 9mg Filmtablette enthält 115 mg Lactose. Jede 10mg Filmtablette enthält 114 mg Lactose. Jede 30mg Filmtablette enthält 104 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdocecylsulfat. Filmüberzug: Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Triacetin. Ponvory 3 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 4 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172). Ponvory 5 mg Filmtabletten: Eisen (II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 7 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 8 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172). Ponvory 9 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 10 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 20 mg Filmtabletten: Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Anwendungsgebiete: Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Immunsupprimierter Zustand. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben. Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher. Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen. Aktive maligne Erkran-

FKI weiter auf Seite 174 ►

kungen. Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C). Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Inhaber der Zulassung: Janssen-Cilag International NV Turnhouseweg 30 B-2340 Beerse. Vertrieb für Österreich: JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: L04AA50. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf PONVORY zu melden. AT_CP-240103_14Jun2021

Spinraza® 12 mg Injektionslösung.

▼ 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.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 12 mg Nusinersen. Ein Milliliter enthält 2,4 mg Nusinersen. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX07. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: November 2018

Tecfidera® 120 bzw. 240 mg magensaftresistente Hartkapseln.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 120 bzw. 240 mg Dimethylfumarat. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle (Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug): mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1-1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Simeticon, Natriumdozocylsulfat, Polysorbit 80; Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); schwarze Drucktinte: Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Inhaber der Zulassung: Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische und immunmodulierende Mittel, ATC-Code: L04AX07. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: November 2020

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 300 mg Konzentrat: Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab. Nach der Verdünnung enthält die Infusionslösung etwa 2,6 mg/ml Natalizumab. 150 mg Injektionslösung: Ein Milliliter Injektionslösung enthält 150 mg Natalizumab. Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti- α 4-Integrin-Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumchlorid, Polysorbit 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Tysabri wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) oder Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien immungeschwächt sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs). Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom. Inhaber der Zulassung: Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA23. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: März 2021

Vumerity 231 mg magensaftresistente Hartkapseln.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 231 mg Diroximelfumarat. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Triethylcitrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Kaliumchlorid, Carraegen (Ph. Eur.); Kapselaufdruck (schwarze Tinte): Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Vumerity wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Fumarsäureester (siehe Abschnitt 6.1 und 4.5 der Fachinformation); vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Inhaber der Zulassung: Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX09. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: November 2021

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln

▼ 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.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamid-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamid. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), Gereinigtes Wasser. Kapselinhalt: Macrogl 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbit 80 (E 433). Drucktinte (Opacode purpur): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogl 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). Anwendungsgebiete: Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08. Inhaber der Zulassung: Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. Stand der Information: April 2021. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Zeposia® 0,23 mg / 0,46 mg / 0,92 mg Hartkapseln.

▼ 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.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AA38. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,23 mg / 0,46 mg / 0,92 mg Ozanimod. Sonstiger Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [phosphatfrei], Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E 172), Schellack (E904), Propylenglycol (E1520), Ammoniaklösung konzentriert (E527), Kaliumhydroxid (E525) ANWENDUNGSGBIETE: Multiple Sklerose: Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde. Colitis ulcerosa: Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Immunschwäche. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten. Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem (AV) Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher. Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose. Aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktions-einschränkung (Child-Pugh-Klasse C). Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. INHABER DER ZULASSUNG: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. ZULASSUNGSNUMMERN: EU/1/20/1442/001 (Starterpackung – Zeposia 0,23 mg/0,46 mg Hartkapseln, Packung mit 7 Hartkapseln), EU/1/20/1442/002 (Packung zur Erhaltungstherapie – Zeposia 0,92 mg Hartkapseln, Packung mit 28 Hartkapseln); EU/1/20/1442/003 (Packung zur Erhaltungstherapie – Zeposia 0,92 mg Hartkapseln, Packung mit 98 Hartkapseln). VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig. STAND: 11/2021. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Service – Veranstaltungstermine

ÖGN-Sekretariat:

Claudia C. Patscheider
Hermannsgasse 18/1, 1070 Wien
Tel.: +43 (0)1/890 34 74
E-Mail: oegn@studio12.co.at



ABGESAGT

Joint Meeting of the Austrian and Swiss Stroke Societies

11.–12. Januar

Montforthaus, Feldkirch

<https://www.xn--gsf-rna.at/kongresse/jahrestagung/>

HYBRIDE VERANSTALTUNG

8. MS-Symposium Zell am See

14.–15. Januar

Ferry Porsche Congress Center, Zell am See

Tel.: +43 (0)677 62 06 12 36

E-Mail: ansig2016@gmail.com

<https://www.oegn.at/wp-content/uploads/2021/02/2022-01-MS-Meeting-Zell-am-See-Vorank%C3%BCndigung-2021-01-mit-Anm.pdf>

VIRTUELLE VERANSTALTUNG

Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin ANIM 2022

20.–22. Januar

Ludwigsburg

Organisation: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

Tel.: +49 (0)3 64 13 11 63 60

E-Mail: anim@conventus.de

<https://www.anim.de/>

Fachtagung für Neurophysiologie

22.–29. Januar

Sporthotel Silvretta, Montafon

E-Mail: neuroalpin@web.de

<http://www.neuro-alpin.net/Meeting-2022.htm>

ÖÄK-Diplomlehrgang Geriatrie, Seminar 1

28.–29. Januar

Renaissance Vienna Hotel, Wien

Prim. Prof. Dr. Gerald Ohrenberger, MSc

Tel.: +43 (0)1 512 63 83-28

E-Mail: c.wolf@arztakademie.at

<https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=712805>

HYBRIDE VERANSTALTUNG

International Stroke Conference

9.–11. Februar

New Orleans, LA, USA

Tel.: +1 (0)214 570 59 35

E-Mail: scientificconferences@heart.org

<https://professional.heart.org>

NIBS – 7th INTERNATIONAL CONFERENCE ON NON-INVASIVE BRAIN STIMULATIONS

13.–17. Februar

Auckland, Neuseeland

<https://www.nibs2022.org/>

ÖÄK-Diplomlehrgang Geriatrie, Seminar 2

25.–26. Februar

Renaissance Vienna Hotel, Wien

Prim. Prof. Dr. Gerald Ohrenberger, MSc

Tel.: +43 (0)1 512 63 83-28

E-Mail: c.wolf@arztakademie.at

<https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=712812>

2nd Expert Summit on the Future of Deep Brain Stimulation

7.–9. März

Würzburg, Deutschland

Organisation: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

Tel.: +49 (0)3 64 13 11 61 41

E-Mail: juliane.meissner@conventus.de

<https://www.dbsexpertsummit.de/>

Deutscher interdisziplinärer Notfallmedizin-Kongress

10.–11. März

Rhein-Mosel-Halle, Koblenz, Deutschland

Organisation: MCN Medizinische Congressorganisation München

Tel.: +49 (0)9 113 93 16

E-Mail: dink@mcnag.info

<http://www.dink-kongress.de/>

DGKN – 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

10.–12. März

Würzburg, Deutschland

Organisation: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

Tel.: +49 (0)3 64 13 11 61 41

E-Mail: juliane.meissner@conventus.de

<https://www.dgkn-kongress.de/>

Service – Veranstaltungstermine

European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN)

14.–15. März

Genf, Schweiz

Organisation: Congress Secretariat ANT Congrès

Tel.: +33 (0)4 67 10 92 23

E-Mail: eccn-congress@ant-congres.com

<https://www.euroccn.com/>

The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's (AD/PD)

15.–20. März

Barcelona, Spanien

<https://adpd.kenes.com/>

19. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN 2022)

16.–18. März

Messezentrum Graz

Information: ÖGN-Sekretariat



Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörung

24.–26. März

Hannover Congress Centrum, Deutschland

Tel.: +49 (0)30 30 06 69-0

E-Mail: dpg-akbont2021@cpo-hanser.de

<https://www.dpg-akbont-kongress-2021.de/>

ÖÄK-Diplomlehrgang Geriatrie, Seminar 3

25.–26. März

Courtyard by Marriott, Linz

Prim. Prof. Dr. Gerald Ohrenberger, MSc

Tel.: +49 (0)1 512 63 83-28

E-Mail: c.wolf@arztakademie.at

<https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=712818>

16th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

24.–27. März

London, UK

E-Mail: info@comtecmed.com

<https://cony2022.comtecmed.com/>

EAN Science School 2022

26.–29. März

Salzburg

Tel.: +43 (0)1 889 05 03

E-Mail: headoffice@ean.org

<https://www.ean.org/research/programmes-and-funding/science-school>

73th AAN Annual Meeting

2.–7. April

Seattle, WA, USA

Tel.: +1 (0)612 928-6000

E-Mail: memberservices@aan.com

www.aan.com

International Winter Neuroscience Conference

3.–7. April

Hotel Das Central, Sölden

<http://www.winterneuroscience.org/2022/>

VIRTUELLE VERANSTALTUNG

73th AAN Annual Meeting

17.–23. April

Seattle, WA, USA

Tel.: +1 (0)612 928-6000

E-Mail: memberservices@aan.com

www.aan.com

ESBS – 14th Congress of the European Skull Base Society

20.–23. April

Riva del Garda, Italien

Organisation: nord est congressi

Tel.: +39 (0)432 213 91

E-Mail: mail@nordestcongressi.it

<http://www.esbs2021.com/>

12th Congress of the European Pain Federation (EFIC)

27.–30. April

Dublin, Irland

Tel.: +32 2 251 55 10

E-Mail: secretary@efic.org

<https://efic-congress.org/>

60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

27.–30. April

Leipzig, Deutschland

Organisation: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH

Tel.: +49 (0)3 641 31 16-160

E-Mail: registrierung@conventus.de

<https://www.epilepsie-tagung.de/>

ÖÄK-Diplomlehrgang Geriatrie, Seminar 4

29.–30. April

ARCOTEL Castellani, Salzburg
Prim. Prof. Dr. Gerald Ohrenberger, MSc
Tel.: +43 (0)1 512 63 83-28
E-Mail: c.wolf@arztakademie.at
<https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=712822>

HYBRIDE VERANSTALTUNG

14th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS 2022)

28. April bis 2. Mai

Glasgow, UK
Organisation: Intercongress Wiesbaden
Tel.: +49 (0)1 51 27 60 23 65
E-Mail: katrin.volkland@intercongress.de
<https://epns-congress.com/>

European Stroke Organisation Conference (ESOC)

4.–6. Mai

Lyon, Frankreich
<https://eso-stroke.org/meetings/eso-conference-2022/>

23. Jahrestagung der DGNB e. V.

6.–7. Mai

Hannover, Deutschland
<https://dgnb-ev.de/veranstaltungen/>

8. Dreiländertagung der DMKG, ÖKSG, SKG – Kopfschmerz

12.–14. Mai

Inselhalle, Lindau, Deutschland
Organisation: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
Tel.: +49 (0)3 641 31 16-397
E-Mail: andreas.lelle@conventus.de
<https://www.dreilaendertagung-kopfschmerz.de/>

INS 15th World Congress – Neuromodulation: From Scientific Theory to Revolutionary Therapy

21.–26. Mai

Barcelona, Spanien
Organisation: Kenes Group
Tel.: +41 (0)22 908 04 88-986
E-Mail: veskenazi@kenes.com
<https://ins-congress.com/>

VIRTUELLE VERANSTALTUNG

14th European Board of Neurology Examination 2022

27. Mai

E-Mail: secretariat@uems-neuroboard.org
<https://www.uems-neuroboard.org/web/>

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

29. Mai bis 1. Juni

Köln, Deutschland
Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
E-Mail: dgnc-kongress@conventus.de
<https://www.dgnc-kongress.de/>

INUS Annual Congress 2021: Innovations in Neuro-Urology: Past – Present – Future

9.–11. Juni

Innsbruck
E-Mail: info@neuro-uro.org
<https://www.neuro-uro.org/page.cfm?vpath=inus-congress1/2021>

ÖÄK-Diplomlehrgang Geriatrie, Seminar 5

24.–26. Juni

Austria Trend Hotel Europa, Graz
Prim. Prof. Dr. Gerald Ohrenberger, MSc
Tel.: +43 (0)1 512 63 83-28
E-Mail: c.wolf@arztakademie.at
<https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=712825>

8th Congress of the European Academy of Neurology (EAN 2022)

25.–28. Juni

Wien
Tel.: +43 (0)1 889 05 03
E-Mail: headoffice@ean.org
<https://www.ean.org/congress2022>

17th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD 2022)

5.–9. Juli

Brüssel, Belgien
Organisation: ICS International Conference Services LTD (ICS)
Tel.: +1 (0)604 681 21 53
E-Mail: icnmd2022@icsevents.com
<https://icnmd.org/>

14th European Congress on Epileptology (EEC 2022)

9.–13. Juli

Genf, Schweiz
E-Mail: eec@epilepsycongress.org
<https://www.ilae.org/congresses/14th-european-epilepsy-congress>

15th International Neurotrauma Symposium

17.–20. Juli

Maritim Hotel Berlin, Deutschland
<https://www.neurotrauma2022.com/>



ÖGN '22

Kongressinformation

19. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie

16.-18. März 2022
Messe GRAZ

oegn-jahrestagung.at



Datum der Erstellung 12/2020, AT201215385

BEI SPMS WERTVOLLE ZEIT GEWINNEN.

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

Quelle: Kappos L et al, for the EXPAND Clinical Investigators, Lancet 2018; 391:1263-73
Fachkurzinformation siehe Seite 172

 **NOVARTIS**

 **MAYZENT®**
siponimod