

Schweizer Zeitschrift für Hausarztmedizin

ARS MEDICI

www.arsmedici.ch



11+12_2020

12. Juni

110. Jahrgang

Georg Troxler
Kinderporträt
Öl auf Leinwand
23 x 29 cm (mit Rahmen: 35,3 x 31,5 cm)
Auktion siehe Seite 363
Rufpreis (Mindestpreis): **Fr. 500.-**

Heute im ARS MEDICI Auktionsfenster



Zertifizierte Fortbildung: Personalisierung der Pharmakotherapie bei Depression

Was Hausärzte zur neuen Epilepsieklassifikation wissen müssen

Zusätzlich mit CongressSelection Gastroenterologie
15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Wien



FMP

Foederatio Medicorum Practicorum

Offizielles Publikationsorgan

ApA

Ärzte mit Patientenapotheke

Eine Revolution¹⁻³ für Ihre Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD)[#]

Erster neuer Wirkmechanismus
seit 30 Jahren:
Die Glutamat-Hypothese^{## 4-6}

Spravato[®]
(Esketamin)
Nasenspray



Schneller Wirkeintritt
bereits 24 h nach
der Verabreichung^{*,2}



Reduziertes Rezidivrisiko
(70 % bei stabilen Respondern
nach Woche 16)^{§,3}



Nachhaltige Response
nach Woche 48^{*,7}



Einzigartige, nasale
Verabreichungsform¹

[#] TRD = Therapieresistente Depression: Schlechtes oder ungenügendes Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva-Behandlungen in der aktuellen depressiven Episode.

¹ Nach der Entwicklung und Zulassung des SSRI Fluoxetin im Jahr 1987 haben zugelassene Behandlungen (einschliesslich „atypischer“ Antidepressiva wie Mirtazapin, Agomelatin usw.) vermehrt das monoaminerge System in den Vordergrund gerückt.

² In der TRANSFORM-2-Studie, ermittelt anhand des Unterschieds zwischen dem MADRS-Gesamtscore und dem Placebo-Nasenspray + neu initiiertem oralem AD als Vergleichspräparat. Spravato[®] + orales AD demonstrieren eine 4,0-Punkte-Überlegenheit ggü. Placebo-Nasenspray + oralem AD nach 28 Tagen; p = 0,027. Wirksamkeit nach 24 Stunden war kein Endpunkt der TRANSFORM-2-Studie.

³ Eine Fortsetzung der Therapie mit Spravato[®] + neu initiiertem oralem AD reduzierte das Risiko von und verlängerte die Zeit bis zu einem Rezidiv (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Patienten, die von Spravato[®] zu Placebo-Nasenspray wechselten. Alle Patienten erhielten weiterhin das neu initiierte orale AD.

⁴ Einarmige Open-Label-Studie, bei der die Sicherheit der primäre Endpunkt war (Wirksamkeit war ein sekundärer Endpunkt). Die Wirksamkeit wurde bei Patienten aufrechterhalten, die während der Einleitungsphase der Therapie mindestens eine Response erreichten und zur Erhaltungsphase übergingen. Response wurde definiert als $\geq 50\%$ ige Reduzierung des MADRS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert. Remission wurde definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 .

⁵ Spravato[®] Fachinformation, Stand: Februar 2020, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 1. April 2020. ⁶ Popova V et al., Randomized, Double-Blind Study of Flexibility, Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry 2019, Jun 1;176(6):428-438. ⁷ Daly EJ et al., Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. ⁸ Whiting DW, Cowen DJ, Drug information update: agomelatine. The Psychiatrist 2019;37: 356-358. ⁹ Valdoxan[®] (Agomelatin) Fachinformation, Stand: Juli 2017, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 6. April 2020. ¹⁰ Remeron[®] (Mirtazapin) Fachinformation, Stand: Mai 2019, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 6. April 2020. ¹¹ Wajsb E et al., Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry 2020; 81(3):19m12891.

Gekürzte Fachinformation Spravato[®] (Esketamin HCl): DF: 28 mg Esketamin Nasenspray, Lösung. I: Spravato[®] in Komb. m. oralem Antidepressivum (AD) z. Beh. therapieresist. Episoden e. Major Depression b. Erw., die auf mind. 2 versch. ADs z. Beh. der akt. mittelgrad. bis schweren depr. Episode nicht angesprochen haben. D: Psychiater trifft Entsch. z. Verordn. in Komb. mit oralem AD. Anw. durch Pat. selbst unter dir. Aufs. eines Arztes. Ausstattung zur Wiederbel. u. geschult. med. Fachpers. muss vor, währ. u. nach Verabr. verfügb. sein (inkl. kardiopulm. Wiederbel., Massn. z. akt. Beatmung u. Manag. v. Blutdruckkrisen). Behandl. umf. nasale Anw. u. anschl. mind. 2-stündige ärztl. Nachbeobachtung. 1 Nasenspray: 28 mg, 2: 56 mg, 3: 84 mg, jew. 5 Min. Pause zw. Anw. Wochen (W) 1-4: zwei Behandl. / W.; Tag 1, 56 mg (≥ 65 J.: empf. D. 28 mg). Nachf.: 56 mg o. 84 mg. Therap. Nutzen nach 4 W. beur. W. 5-8: 56 mg o. 84 mg wöchentl. Ab W. 9: 56 mg o. 84 mg alle 2 W. o. 1x / W. Notw. Weiterbehandl. regelm. prüfen. KI: Schwerwie. Risiko bei Anstieg d. Blutdruck (BD) o. intrakran. Druck: aneurysmat. Gefässerkrankung; intrazerebr. Blutung; innerh. 6 W. kardiovask. Ereig. einsch. Myokardinfarkt. Überempf. ggü. Esketamin, Ketamin o. Hilfsstoffe. VM: Engm. Überw. v. Dissoziation, Sedierung u. Atemdepression. BD vor Verabr. erhöht, $>140/90$ mmHg < 65 J. und $>150/90$ mmHg ≥ 65 J.: vor Beh. Änder. d. Lebensstils u./o. medik. Beh. z. BD-Senkung. Kontrolle des BD 40 Min. nach Anw., anschl. nach klin. Ermessen. Mind. 2 St. u. ärztl. Aufs., bis klin. stabil z. Entlassung. Substanzmittelmissbrauch o. -sucht, einsch. Alkohol: sorgf. Nutzen-Risiko-Abwägung. Auf Zeichen e. Abhängigkeit achten. Pot. Effekte auf fötale Entw. nicht auszuschl., währ. Schwangerschaft nicht verw., ausser notw. UAW: Sehr häufig: Dissoziation, Angst, Dysgeusie, Schwindel, Drehschwindel, Sedierung, Hypästhesie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, erh. Blutdruck. Häufig: euphor. Stimmung, ment. Beeintr., Tremor, Lethargie, Dysarthrie, Tachykardie, Beschw. i.d. Nase, Mundtrockenheit, Hyperhidrose, Pollakisurie, s. anomal fühlen, s. betrunken fühlen. UAWs meist leicht o. mässig schwer am Tag d. Verabr., bilden s. gleichentags zurück. Weitere UAWs s. FI. IA: Gleichz. Anw. mit ZNS-dämpf. Subst. kann Sedierung verstärken. Gleichz. Anw. mit Psychostim. o. MAO-Hemmern kann BD steigern. B. gleichz. Anw. m. ZNS-dämpf. Subst., Psychostimulantien o. MAO-Hemmern ist engm. Überw. erf. Leber, kein klin. rel. Inhibitions- o. Induktionspotential an P-Glykoprotein, CYP-Enzyme. **Packungen:** 1, 2, o. 3 Nasensprays z. Einmalgebrauch. **Abgabekat.** Liste A **Ausführ. Info:** www.swissmedinfo.ch; **Zulassungsinhaber:** JANSSEN-CILAG AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug; CH-CP-140805

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Spravato[®] auf www.swissmedinfo.ch



«Jung und Freudlos»

Informieren, aufklären und mit Vorurteilen aufräumen, dazu beitragen, dass psychisch Erkrankte weniger stigmatisiert werden und die Hilfe in Anspruch nehmen können, die sie benötigen. So formulieren die Initianten und Macher des Podcasts «Jung und Freudlos» ihr Anliegen. Dieser Podcast ist Teil der Psychiatrie-Lehre der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg (D). Dahinter stecken ärztliche Kollegen, Wissenschaftler und Medizinstudierende, die Spass daran haben, die Freude an ihrem Fach zu teilen. Alle 14 Tage beantworten zwei Ärzte Fragen zu psychischen Krankheitsbildern und psychiatriebezogenen Themen, die ihnen von einem Medizinstudenten gestellt werden. Zu Wort kommen ausserdem Experten sowie Betroffene.

Die Themen speisen sich aus der Praxis, seit Oktober 2018 sind fast 50 Episoden entstanden. Das Themenspektrum reicht dabei vom Antidepressiva-Absetzsyndrom bis zu Zwangsstörungen, gezeigt werden verschiedenste Perspektiven: die hausärztliche Sicht, Einsichten aus der forensischen Psychiatrie, Erfahrungen aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie, aus der Arbeit am Zuhörtelefon ... Die Begeisterung aller Beteiligten für die Psyche und die Psychiatrie ist anste-

ckend und trug dazu bei, dass das engagierte Podcast-Projekt gerade mit der Hochschulperle des Monats Mai gewürdigt wurde. Diese Auszeichnung soll kleinen und «glänzenden» Projekten auch ausserhalb der eigenen Hochschulmauern Aufmerksamkeit verschaffen und ist in diesem Jahr dem Oberthema «Offene Wissenschaft» gewidmet, um neue Herangehensweisen in Forschung und Lehre zu unterstützen. Ein Blick über die Landesgrenze dürfte sich demnach lohnen.

Kernfortbildungspunkt zu erwerben

Auch in dieser Ausgabe geht es einmal wieder um Aspekte der Depression: In einem Fortbildungsbeitrag erfahren Sie mehr zur «Personalisierung der Pharmakotherapie bei Depression». Neben dem richtigen Einsatz des therapeutischen Drug-Monitorings in der Praxis – das nicht nur bei der medikamentösen Therapie dieses Krankheitsbildes nützlich sein kann – geht es unter anderem auch darum, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit die Kosten für pharmakogenetische Tests von den Krankenkassen getragen werden. Die Beschäftigung mit dieser Materie kann sich in doppelter Hinsicht lohnen, denn neu haben Sie bei uns die Möglichkeit, mit ausgewählten Inhalten einen Kernfortbildungspunkt der SGAIM zu erwerben.

Eine anregende, informative und anrechnungsfähige Lektüre wünscht Ihre

Christine Mücke

PS: Haben auch Sie ein Projekt oder einen Podcast, dem Sie mehr Aufmerksamkeit wünschen? Dann lassen Sie es uns wissen. Wir freuen uns über Anregungen, die wir gern vorstellen.

Archiv des Podcasts «Jung und Freudlos» unter <https://juf.podigee.io>

Wenn orale Antidiabetika nicht mehr ausreichend wirken:

Das **JA** zum nächsten Schritt. Einfach Trulicity®.



Einfache Anwendung^{1,2}

Sofort gebrauchsfertiger Pen, nicht sichtbare Nadel



Nur 1 x wöchentlich³

Wirksam schon in der Anfangsdosis (0.75 mg), keine Titration



Einfach wirksam⁴⁻⁸

Signifikante HbA_{1c}-Senkung und mögliche Gewichtsreduktion unter Trulicity® 1.5 mg*

Therapiebedingte unerwünschte Wirkungen waren hauptsächlich gastrointestinaler Genese und vorübergehend.³

Trulicity®. Ein guter Einstieg in die Injektionstherapie.

trulicity
dulaglutid 1x wöchentlich

* Trulicity® ist nicht zur Gewichtsreduktion indiziert. Gewichtsreduktion war ein sekundärer Endpunkt in klinischen Studien. HbA_{1c}-Senkung von Baseline Werten.

1. Trulicity® Bedienungsanleitung. 2. Matfin G et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol 2015; 9(5): 1071-1079. 3. Fachinformation Trulicity®, www.swissmedinfo.ch. 4. Dungan KM et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014 Oct 11; 384(9951): 1349-57. 5. Giorgino F et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Gliclazide (AWARD-2); Diabetes Care 2015; 38(12): 2241-9. 6. Umpierrez G, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3); Diabetes Care. 2014; 37: 2168-2176. 7. Nauck M, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5); Diabetes Care. 2014; 37: 2149-2158. 8. Ludvik B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial; Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May; 6(5): 370-381.

Trulicity® (Dulaglutide)

I: Trulicity wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin, in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. D/A: Die empfohlene Dosis beträgt 0.75 mg einmal wöchentlich. Falls die Wirkung nicht ausreichend ist und die Therapie gut toleriert wird, kann die Dosis auf 1.5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Trulicity wird subkutan im Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert; darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. W/V: Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder Behandlung der diabetischen Ketoazidose. Schwere gastrointestinale Erkrankungen, einschliesslich schwere Gastroparese. Akute oder chronische Pankreatitis in der Anamnese. Erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder einem Insulin. IA: Kann die Absorption oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Sch/S: Wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Darf in der Stillzeit nicht angewendet werden. UAW: Sehr häufig und häufig: Hypoglykämie, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, abdominale Schmerzen, verminderter Appetit, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, Meteorismus, Gastroösophagealer Reflux, Aufstossen, Müdigkeit, Sinustachykardie, Atrioventrikular-Block Grad 1. Anaphylaktische Reaktionen wurden selten berichtet. P: Trulicity 0.75 mg und 1.5 mg 4 Fertigen. Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V07-2018

Lilly

BERUF, PRAXIS, POLITIK, GESELLSCHAFT

TITELBILD



Kinderporträt

Georg Troxler: Öl auf Leinwand, 35,3 x 31,5 cm (mit Rahmen)

Titelbildauktion für unsere Leserinnen und Leser

Sie können unsere Titelbilder käuflich erwerben, und zwar im Rahmen einer Auktion. Näheres dazu erfahren Sie in den Auktionsbedingungen (Seite 363). Sollten auch Sie ein Werk haben, das Sie auf dieser Plattform anbieten möchten, freuen wir uns über Ihre Kontaktaufnahme unter: auktion@rosenfluh.ch

EDITORIAL

- 329 «Jung und Freudlos»
Von Christine Mücke

MEDIEN, MODEN, MEDIZIN

- 334 Hormonsubstitution
Zurückhaltung wird empfohlen
- 334 Gesundheitspolitik
SAMW-Ethikkommission gegen schwarze Listen
- 335 COVID-19
Berner Studie mit Tocilizumab
- 335 Suchtmedizin
Alkohol, Zigaretten und Cannabis bei Schweizer Jugendlichen
- 336 Rosenbergstrasse
- 337 FMP Newsletter

IMPRESSUM

- 375 Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats



Cochrane Library aktuell



<https://swiss.cochrane.org/de/ars-medici>

MEDIZIN

INTERVIEW

- 342 Was kann die Heinsberg-Studie leisten und was nicht?
Interview mit Prof. Dr. med. Marcel Tanner

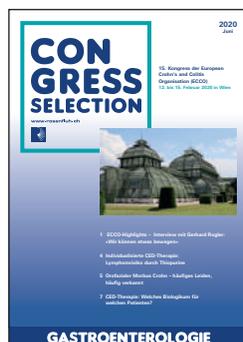


BERICHT

- 338 COVID-19 – Epidemiologie und Ansteckungsrisiken
Die Lehren aus dem Hotspot Heinsberg
- 344 Moderne Therapie mit Antidiabetika
«DPP-4-Hemmer sollten langsam ersetzt werden»
- 347 Bei Verdacht auf Hypo- und Hyperthyreose
Schilddrüsenhormone mehrmals und zeitversetzt messen!
- 350 Störende Menopausebeschwerden
Therapie auf individuelles Beschwerdebild abstimmen

STUDIE REFERIERT

- 356 Diabetes und Herz-Kreislauf-Risiken
Sind Frauen gefährdeter als Männer?
- 357 Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
Schwangerschaft bei mildem Erkrankungsstatus kein Problem



Das CongressSelection Gastroenterologie vom 15. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Wien, finden Sie im hinteren Teil der Ausgabe, beginnend auf der Rückseite.

FORTBILDUNG

- 353 Weibliche Lustlosigkeit: Stolpersteine und Strategien
Diagnostik und Therapie von chronischen Sexualstörungen bei Frauen
Von Elia Bragagna
- 358 Epileptischer Anfall, Epilepsie und Syndrome
Was Hausärzte zur neuen Epilepsieklassifikation wissen müssen
Von Thomas Dorn
- 364  Personalisierung der Pharmakotherapie bei Depression
Therapeutisches Drug-Monitoring und Implementierung der Pharmakogenomik
Von Pierre Baumann und Alexander Jetter

PHARMA NEWS

- 373 Datentransfer mit dem MediData-Netz:
Verantwortung wahrgenommen
Sicherheit bleibt oberstes Gebot
- 374 Semaglutide – ein modernes GLP-1-Analogon bei Typ-2-Diabetes

BESÄNFTIGT SELBST WILDE HAUT



Lubex[®]

Waschemulsion

- die reinigende Basistherapie²
- zur Rezidivprophylaxe²
- bei Akne und Mykosen²



150 ml und 500 ml
kassenpflichtig



Z: 1 g Lubex enthält disodium undecylenamido MEA-sulfosuccinate 30 mg. I: Therapieunterstützende Hautreinigung bei verschiedenen Hauterkrankungen wie z.B. Akne und Mykosen. D: Wie flüssige Seife anwenden. UW: Selten: Hautrötung, Brennen. P: 150 ml + 500 ml SL. Liste D.
Referenzen: ① IQVIA-Zahlen, MAT 3/20, Marktdefinition: D10A.. ② www.swissmedicinfo.ch

4106 Therwil, Postfach 360
info@permamed.ch, www.permamed.ch

 **permamed**
Das unabhängige 
Pharmaunternehmen



Hormonsubstitution

Zurückhaltung wird empfohlen

Die Expertengruppe für Risikobewertung der europäischen Zulassungsbehörde EMA empfiehlt, dass Frauen in den Wechseljahren eine Hormonsubstitution (HRT) allenfalls nur kurz und so niedrig dosiert wie möglich durchführen sollten. Die Experten des PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) fordern darüber hinaus, dass die Beipackzettel mit neuen Warnhinweisen ergänzt werden müssen (1). In den neuen Beipackzetteln soll darauf hingewiesen werden, dass ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bis zu 10 Jahre nach

Ende der HRT fortbestehen kann, falls diese mehr als 5 Jahre lang erfolgte. Dies gelte sowohl für die kombinierte HRT (Östrogen/Progestagen) als auch für die HRT mit Östrogen. Für ein Kombipräparat aus konjugierten Östrogenen und Bazedoxifen sei ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zwar nicht bekannt, im Beipackzettel solle man aber wegen der enthaltenen Östrogene den gleichen Hinweis wie bei den Östrogenmonopräparaten einfügen, so das PRAC. Für Tibolon gebe es keine Daten, die für ein persistierendes, erhöhtes Brustkrebsrisiko nach

Absetzen der Behandlung sprechen; das Risiko könne aber auch nicht ausgeschlossen werden, sodass im Beipackzettel darauf hinzuweisen sei. Bei vaginal applizierten, niedrig dosierten Östrogenpräparaten gebe es keine Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Frauen ohne Brustkrebs in der Vergangenheit; unbekannt sei, ob der Gebrauch auch für Frauen mit Brustkrebs

sicher sei, heisst es in der Medienmitteilung zu den PRAC-Beschlüssen.

Den Ausschlag für die eher kritische Stellungnahme des PRAC gab eine im letzten Jahr erschienene Studie (2). Wenn Frauen mit 50 Jahren eine Hormontherapie beginnen und diese mindestens 5 Jahre lang durchführen, ist die Brustkrebsinzidenz von Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren demnach folgendermassen erhöht:

- 1 Fall mehr bei 50 Frauen mit Östrogen/Progestagen
- 1 Fall mehr bei 70 Frauen mit Östrogen und intermittierender Progestagengabe
- 1 Fall mehr bei 200 Frauen mit Östrogenmonopräparaten.

Bei einer 10-jährigen Anwendungsdauer sei mit der doppelten Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle zu rechnen, so die Autoren der Kohortenstudie (2).

RBO ▲

1. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 11-14 May 2020. <https://www.ema.europa.eu>; abgerufen am 2. Juni 2020.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394: 1159-1168.



Foto: klimkin, pixabay.com

Gesundheitspolitik

SAMW-Ethikkommission gegen schwarze Listen

In der Schweiz begleichen schätzungsweise 166 000 Menschen ihre Krankenkassenprämien und Kostenbeteiligungen nicht, was zu Ausständen von über 453 Millionen Franken pro Jahr führt. Die Kantone sind verpflichtet, 85 Prozent der offenen Forderungen (Prämien, Kostenbeteiligungen, Verzugszinsen und Betreibungskosten) an die Krankenkassen zu bezahlen.

Die Parlamente mehrerer Kantone beschlossen vor acht Jahren, sogenannte schwarze Listen einzuführen und säumige Zahler mit Leistungssperren zu

belegen. Diese gelten für alle Behandlungskosten mit Ausnahme von Notfallbehandlungen. Allerdings wird der Notfallbegriff im medizinischen Alltag unterschiedlich ausgelegt.

Zurzeit führen gemäss Medienberichten die Kantone Aargau, Luzern, Schaffhausen, St. Gallen, Thurgau, Tesin und Zug solche Listen mit insgesamt über 30 000 Personen. Im Kanton Thurgau gilt die Leistungssperre auch für Minderjährige. In den Kantonen Solothurn und Graubünden wurden die schwarzen Listen wieder abgeschafft,

da sich die erhoffte abschreckende Wirkung nicht eingestellt hat und der administrative Aufwand erheblich war.

Die Zentrale Ethikkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) empfiehlt nun, auf schwarze Listen und Leistungssperren zu verzichten, weil sie mit den ethischen Prinzipien der Fürsorge und Gerechtigkeit nicht vereinbar und auch rechtlich nicht haltbar seien.

SAMW/RBO ▲

Medienmitteilung der SAMW vom 19. Mai 2020.

COVID-19

Berner Studie mit Tocilizumab

Die Berner Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergie hat eine multizentrische Studie mit Tocilizumab für COVID-19-Patienten initiiert. Der in der Rheumatologie therapeutisch etablierte Antikörper gilt als aussichtsreicher Kandidat, um die dramatische Verschlechterung des Zustands der Patienten nach der ersten, meist grippeähnlichen Phase der Erkrankung aufgrund seiner immunmodulatorischen Eigenschaften zu verhindern. So zeigte sich in einer kleinen retrospektiven Fallkontrollstudie in Frankreich, dass schwer an COVID-19 erkrankte Patienten von Tocilizumab profitierten: Ihre Überlebenschance war besser, und sie mussten seltener in die Intensivstation aufgenommen werden. Auch aus Italien und Wuhan sind ähnliche Fallserien bekannt.

An der Studie CORON-ACT beteiligen sich neben dem Inselspital Bern das CHUV Lausanne, das Universitätsspital Zürich und das Kantonsspital Tessin in Lugano. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Phase-II-Studie. Die Patienten erhalten entweder Tocilizumab oder ein Pla-

zebo. In die Studie aufgenommen werden COVID-19-Patienten im Alter von 30 bis 80 Jahren, deren Zustand sich plötzlich verschlechtert; Patienten im Alter von 30 bis 60 Jahren werden nur aufgenommen, wenn sie zusätzliche Risikofaktoren aufweisen.

Geplant ist die Studie für maximal 100 Patienten; sie soll spätestens im Oktober 2020 abgeschlossen sein. Wenn jeweils 10 Studienteilnehmer die definierten Endpunkte erreicht haben, erfolgt eine erste statistische Auswertung. Sobald sich ein klarer Trend für oder gegen die Wirksamkeit des Antikörpers bei den COVID-19-Patienten abzeichnet, soll die Studie gegebenenfalls vorzeitig beendet werden.

RBO ▲

Klopfenstein T et al.: Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* 2020; doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001, online ahead of print.

Medienmitteilung der Insel Gruppe vom 22. Mai 2020

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04335071>, abgerufen am 2. Juni 2020.

Suchtmedizin

Alkohol, Zigaretten und Cannabis bei Schweizer Jugendlichen

Die WHO publizierte vor Kurzem die Resultate der jüngsten Umfrage zum Gesundheitsverhalten und Wohlbefinden Jugendlicher im Rahmen des HBSC-Projekts (Health Behaviour in School-aged Children). Die Umfrage wurde 2017/18 mit rund 220 000 Jugendlichen in 45 Ländern (Europa und Kanada) durchgeführt.

Alkohol ist überall die von Jugendlichen am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz. Im Alter von 15 Jahren fühlten sich in der Schweiz 13 Prozent der Knaben und 8 Prozent der Mädchen mindestens einmal im letzten Monat vor der Befragung betrunken. Während Frankreich ähnliche Werte aufweist wie die Schweiz, sind sie in Italien höher und in Österreich sowie Deutschland deutlich höher.

Im Alter von 15 Jahren geben 16 Prozent der Knaben und 14 Prozent der Mädchen in der Schweiz an, mindestens einmal im letzten

Monat herkömmliche Zigaretten geraucht zu haben. Die Werte in Deutschland sind ähnlich hoch wie in der Schweiz, während Österreich, Frankreich und vor allem Italien höhere Raten aufweisen.

Beim Konsum von illegalem Cannabis liegt die Schweiz weit vorn (Knaben: 13%; Mädchen: 8%), ähnlich wie Italien, Deutschland und Frankreich. Österreich belegt hier einen Platz im oberen Mittelfeld.

Im Verlauf der regelmässig durchgeführten HBSC-Umfrage zeigt sich, dass der Konsum von Alkohol und herkömmlichen Zigaretten in der Schweiz zwischen 2010 und 2014 stark zurückging und seit 2018 stagniert; auch der Gebrauch von Cannabis ist unverändert.

Sucht Schweiz/RBO ▲

Medienmitteilung von Sucht Schweiz vom 19. Mai 2020.

Rückspiegel

Vor 10 Jahren

Künstliches Bakterium

Der Biochemiker Craig Venter verkündet, erstmals ein lebensfähiges, sich vermehrendes Bakterium im Labor erschaffen zu haben, das von einer synthetisch erzeugten DNA gesteuert wird. Sein Team baute das etwas mehr als 1 Million Basenpaare umfassende Genom eines Mykobakteriums nach und brachte diese synthetische DNA in die Hülle eines Bakteriums ein, aus dem man zuvor die DNA entfernt hatte. Der neu gebastelte Organismus sei «die erste selbst replizierende Spezies, deren Eltern eine Computerdatei sind», so Venter.

Vor 50 Jahren

Krebs wegen Grilliertem

Nach der Entdeckung aromatischer Kohlenwasserstoffe in grillierten oder gerösteten Nahrungsmitteln wird empfohlen, auf Grilliertes zu verzichten oder den Grillvorgang technisch so zu gestalten, dass die Entstehung der potenziell krebserregenden Moleküle weitgehend vermieden wird. Vor allzu scharfem Anbraten wird gewarnt, ebenso davor, Fett und Öl in die Grillkohle tropfen zu lassen.

Vor 100 Jahren

Heiratsverbot wegen Tuberkulose

Nur für tuberkulöse Männer empfehlen Ärzte die Heirat, sofern das Leiden nicht zu weit fortgeschritten sei. Für an Tuberkulose erkrankte Frauen seien die häuslichen Mühen und Sorgen, der bisher unbekannte Geschlechtsverkehr und vor allem die Schwangerschaft und das Wochenbett hingegen sehr ungünstig, berichtet der preussische Tuberkuloseexperte Hillenberg nach Sichtung der einschlägigen Literatur. Manche Autoren wollten tuberkulösen Frauen das Heiraten sogar gesetzlich verbieten.

RBO ▲

Rosenbergstrasse

Im Zusammenhang mit den Riesen-summen, die wir für den Schutz vor dem Coronavirus ausgeben, war zu lesen: «Unsere Gesellschaft hat verlernt, mit dem Tod umzugehen. Es gilt offenkundig nur eine Devise: Langes Leben, am liebsten Unsterblichkeit, koste es, was es wolle! Wer sagt: 'Der Tod gehört zum Leben', gilt als amoralischer Menschenverächter.» (Ruedi Noser) Man kann diese Sätze für richtig und angemessen halten, als berechnete Kulturkritik, als zutreffende Beschreibung der psychischen Verfassung unserer Gesellschaft. Ja, ja, stimmt, wir haben den Tod verbannt aus unserem Bewusstsein. Aber ihn genau dann wieder als Teil des Lebens zu entdecken und zu thematisieren, wenn er vor allem andere – Alte und Vorerkrankte – betrifft und die Nichtbetroffenen viel Geld kostet, ist ziemlich billig.

▲ ▲ ▲

Werbung eines Coiffeurs nach Beendigung des Lockdowns: «Yes, we kämm!»

▲ ▲ ▲

TikTok kennen Sie, oder? Nein? Noch nie gehört? TikTok, das chinesische Videoportal, 2016 gegründet. Es gehört einem chinesischen Investor und ist einer der Instagram-Nachfolger (Instagram = «Facebook für Junge»). Noch dominieren zwar Facebook, Instagram, Twitter, Snapchat (und Whatsapp sowieso), aber TikTok ist inzwischen das am schnellsten wachsende soziale Medium der Welt. Nicht nur in China. Die Zahl der App-Downloads hat inzwischen die 2-Milliarden-Grenze überschritten. Längst ist es auch auf Millionen europäischen Smartphones installiert. Das Lustige daran: Wir hier in Kerneuropa machen uns Sorgen über eine Corona-Tracing-App, die feststellen kann, ob wir uns mehr als 10 Minuten in der Nähe eines mit SARS-CoV-2-Infizierten aufgehalten haben. Das wäre nützlich, total anonym und täte nicht weh. Und stösst

trotzdem auf Misstrauen. Dabei realisieren wir nicht, dass der chinesische Tik-Tok-Investor längst in unseren Kinderzimmern hockt und ungehindert und unbelästigt vom Bedürfnis nach Datenschutz Unmengen an Daten sammelt über die Kids und ihre Eltern auf der ganzen Welt.

▲ ▲ ▲

Dazu passend: Niemals, meint Marcel, der nette Datenschutzfetischist, werde er die Tracing-App auf sein Handy laden. Auch nicht freiwillig. Was er nicht sagt, vermutlich nicht einmal denkt: Es genügt, wenn die Entwickler und Verkäufer der 97 Apps auf seinem Smartphone und dazu Facebook, Google, Amazon, die Wetterleute und eigentlich jeder, von dem er sich eine App hat aufschwätzen lassen, Bescheid wissen, wann er sich wo wie lange aufgehalten, wieviel er womit wann wofür bezahlt und in der Nähe von wem er sich wie lange aufgehalten hat – da versteht man doch, dass er nicht zusätzlich noch akzeptieren möchte, dass eine Tracing-App erfährt, ob er einem Coronainfizierten begegnet ist.

▲ ▲ ▲

Nochmals etwas Coronafreies? Voilà, ein erhellender Kommentar eines Dominikanerpaters nach einer Begegnung mit ... (nein, anstandshalber sei der Name der Dame hier nicht genannt): «Ich muss Ihnen sagen, die Frau wirkt auf mich hochgradig zölibatverstärkend.»

▲ ▲ ▲

«Man rühme nicht als Sittlichkeit den Mangel an Gelegenheit.» Hat nichts mit Corona zu tun und ist überhaupt nicht neu, darf aber mal wieder zitiert werden.

▲ ▲ ▲

Diskriminierung sei ganz normal, meint Onkel Hugo – aus Erfahrung, wie

er, mit schütter gewordenem Haar, hinzufügt: Der Hamster, der gerne als Gazelle unterwegs wäre, hat keine Wahl. Und klar kann man Mitleid haben mit allen Giraffen, die von einem Leben als Delphine träumen. Aber man kann ihnen nicht helfen.

▲ ▲ ▲

Man kann Statistik auch so lesen – und manche tun das: Bis anfangs Juni 2020 sind auf der ganzen Welt etwa 25'000'000 Menschen gestorben (Quelle: worldometer). Da fallen 400'000 Coronatote selbstverständlich nicht auf. Genauso wie die 220'000, die im Jahr 2004 durch einen Tsunami umkamen, statistisch kaum Relevanz erlangten. Was also sollen 2000 Tote an Corona in der Schweiz? Von Übersterblichkeit keine Spur. Wer so argumentiert, hat zwar recht. Aber er hat nicht begriffen, dass im globalen Kontext fast gar nichts wichtig ist. Dass Ende Jahr nicht einmal 8 Millionen tote Schweizer für die Statistik der weltweiten Sterblichkeit von Belang wären. Für die Schweiz hingegen schon. Auch 114 Tote in Woche 14/20 im Tessin im Vergleich zu 46 im Vorjahr (beziehungsweise 65 in Woche 11/20 anstelle von 39, 64 in Woche 12/20 anstelle von 33, 88 in Woche 13/20 statt 47, 90 in Woche 15/20 statt 49 oder 55 in Woche 16/20 statt 40 – summa summarum also 478 anstelle von 254 Toten in knapp zwei Monaten) sind für einen kleinen Kanton eben sehr wohl von Bedeutung. Gewisse Vergleiche sind eben absolut sinnlos, zum Beispiel fehlende «Übersterblichkeit» unter Verweis auf die weltweite Todesstatistik.

▲ ▲ ▲

Und das meint Walti: Der Vater pupst, die Kinder lachen, so kann man doch mit kleinen Dingen vielen Leuten Freude machen.

Richard Altorfer

Editorial



Im vergangenen Dezember wurden die neuen Mitglieder des National- und Ständerats vereidigt. Damit hat die neue Legislatur begonnen, und das Parlament tagt ab sofort in neuer Zusammensetzung. Gesundheitspolitisch stehen in den kommenden Monaten und Jahren etliche wichtige Entscheidungen an – auch wenn sich natürlich derzeit alles auf das neue Corona-Virus konzentriert. Das Parlament, aber auch der Bundesrat werden in naher Zukunft einige wichtige Weichenstellungen vornehmen müssen.

Aktuell werden vor allem die Massnahmen zur Kostendämpfung diskutiert. Nachdem die Gesundheitskommission des Nationalrats diverse Akteure des Gesundheitswesens angehört hat, wird die Beratung zum Kostendämpfungspaket Inhalt der nächsten Kommissionssitzung sein. Neben dieser Vorlage sowie weiteren Parlamentsgeschäften sind auf Bundesebene etliche Initiativen im Sammelstadium – Sie finden in diesem Newsletter eine Übersicht dazu.

Die Gesundheitspolitik ist in der Schweiz aber nicht nur Sache des Bundes, sondern auch der Kantone. Ebenso wichtig wie die Debatte der Bundesversammlung sind darum die Entscheide der zuständigen Regierungsräte bzw. die Beschlüsse der Gesundheitsdirektoren-Konferenz (GDK). Während auf nationaler Ebene die erwähnten Massnahmen zur Kostendämpfung, der Tarifeingriff oder die Abstimmung über die Pflegeinitiative die aktuelle Diskussion bestimmen, sind es in den Kantonen eher die Fragen der Spitalplanung oder der Ärztezulassung. Sodann nehmen die Kantone aktiv Einfluss auf die Parlamentsdebatten zur KVG-Revision betreffend Zulassung von Leistungserbringern, welche mit der Vorlage zur einheitlichen Finanzierung von ambulanten und stationären Leistungen (EFAS) verknüpft werden soll.

Sie sehen: Für Spannung ist in den kommenden Monaten auf jeden Fall gesorgt. Hoffen wir, dass das neu gewählte Parlament die teilweise zähen und langjährigen Diskussionen zu einem guten Ende bringt, so dass Qualität, Effizienz und Kostenbewusstsein im Gesundheitswesen gleichermaßen verbessert werden können. Und bei all den Auseinandersetzungen sollte nicht vergessen werden: Das Ziel muss sein, die hervorragende Qualität unseres Gesundheitswesens zu einem fairen Preis für alle Beteiligten zu erhalten!

Dr. med. Gerardo Maquieira
(Präsident FMP)

Grosse Herausforderungen für die Gesundheitspolitik

Die neue Legislatur bringt namentlich für die Gesundheitspolitiker im Parlament grosse Herausforderungen mit sich. Diverse Vorlagen, die seit Jahren beraten werden, müssen finalisiert werden. Die Bevölkerung erwartet auch bezüglich Tarifstreitigkeiten, Fragen zur Pflege oder der Zulassungssteuerung Entscheide der Politik.

Eine wichtige Herausforderung ist sicher die Beseitigung von Fehlanreizen in der Finanzierung. Seit Jahren diskutiert das Parlament die einheitliche Finanzierung von ambulanten und stationären Leistungen: Neu sollen Kantone und Krankenversicherer die Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen zu gleichen Teilen übernehmen. Dies soll nicht nur die Prämienzahler entlasten, sondern für Versicherer mehr Anreize setzen, den ambulanten Bereich zu fördern.

Unter dem Titel «Kosteneinsparungen» diskutieren Politiker – allen voran Gesundheitsminister Alain Berset – auch immer wieder über den Tarifeingriff. Hier sind noch etliche Fragen offen. Eine sachgerechte, auch betriebswirtschaftlich korrekte Abgeltung der ärztlichen Leistungen muss hier das Ziel sein. Ob der «TARDOC», welchen die FMH dem Bundesrat zur Prüfung eingereicht hat, dies zu erfüllen vermag, wird sich zeigen.

Die «Digitalisierung» ist ein weiteres Thema, das unter der Bundeshauskuppel fast omnipräsent ist. Doch was dies für die verschiedenen Sachbereiche konkret bedeutet, bleibt oftmals unklar. Aus gesundheitspolitischer Sicht ist hier sicher das elektronische Patientendossier zu nennen, welches vielerorts als Basis für die Digitalisierung im Gesundheitswesen angesehen wird. Doch die Arbeiten hierzu verlaufen bekanntlich nicht ganz wunschgemäss, so dass es zu Verzögerungen kommt. Wie praktikabel das EPD für die Ärzteschaft letztlich ist und inwieweit die Informationen im EPD für die verschiedenen interessierten Gruppen zugänglich und nutzbar gemacht werden können, steht noch in den Sternen.

Derzeit behandelt das Parlament ausserdem die Pflegeinitiative. Nachdem sich der Nationalrat in der Wintersession zwar gegen die Initiative, aber für einen Gegenvorschlag ausgesprochen hat, wird die Vorlage nun im Ständerat diskutiert. Ziel der Vorlage ist die Sicherung der Pflegequalität sowie die Schaffung optimaler Voraussetzungen zur Ausbildung des Pflegepersonals. Eine Volksabstimmung darüber wird möglicherweise schon im Herbst 2020 stattfinden.

Diverse Volksinitiativen lanciert

In kaum einem Bereich wurden im vergangenen Jahr so viele Initiativen lanciert wie in der Gesundheitspolitik. Die SP hat ihre «Prämienentlastungsinitiative» in Rekordzeit zustande gebracht und bereits eingereicht: Nach Auffassung der Sozialdemokraten soll kein Haushalt in der Schweiz mehr als 10 Prozent seines verfügbaren Einkommens für Krankenkassenprämien ausgeben müssen.

Unter dem Titel «Kostenbremse-Initiative» sammelt die CVP Unterschriften. Wenn die Gesundheitskosten im Vergleich zur Lohnentwicklung zu stark steigen, müssen gemäss CVP-Vorschlag Bundesrat, Bundesversammlung und Kantone eingreifen.

Währenddessen widmet sich die EDU ebenfalls der Pflege: Neu soll der Bund für die Pflegefinanzierung zuständig sein – so der Inhalt der «Pflegefinanzierungsinitiative». Laut der EDU können Kostenprobleme so besser erkannt und auch schneller korrigiert werden.

Zuletzt ist noch ein überparteiliches Komitee auf der Strasse, welches eine Initiative zu mehr Mitbestimmung der Bevölkerung bei der Kranken- und Unfallversicherung lanciert hat. Ob dieses Anliegen, welches ein Recht für alle postuliert, Art und Umfang der Versicherung frei zu bestimmen, wirklich eine Chance hat, wird sich weisen.

COVID-19 – Epidemiologie und Ansteckungsrisiken

Die Lehren aus dem Hotspot Heinsberg

Die Ergebnisse der Heinsberg-Studie legen nahe, dass von einer erheblichen Dunkelziffer bezüglich bereits durchgemachter Infektionen in der Bevölkerung auszugehen ist. Durch die Untersuchung einer Bevölkerungsstichprobe wurde lokal in einem Hotspot der Pandemie die Dunkelziffer ermittelt – sie ergab fünfmal mehr Infizierte, als dort offiziell gemeldet worden waren. Weitere bisher weniger beachtete Erkenntnisse lieferte die Studie auch zu den Ansteckungswegen sowie zum Ansteckungsrisiko in der häuslichen Gemeinschaft.

Es waren vor allem die ausgelassenen, feucht-fröhlichen Feiern mit engen zwischenmenschlichen Kontakten, die wesentlich zur Ausbreitung von SARS-CoV-2 beigetragen haben. Im Kreis Heinsberg war es eine Karnevalssitzung in der Ortschaft Gangelt am 15. Februar 2020, die von infizierten Indexpersonen besucht worden war und als Startereignis zur massenhaften Ausbreitung des neuen Pandemievirus geführt hatte. Diesen frühen Brennpunkt der Pandemie nutzten Wissenschaftler der Universität Bonn unter der Leitung des Virologen Prof. Hendrik Streeck für ihre epidemiologische Studie, die als Heinsberg-Studie bereits seit der Präsentation erster Zwischenergebnisse zu reichlich Diskussionen geführt hat. Anfang Mai wurde das offizielle Paper zur Studie online gestellt (1).

Für die Untersuchung wurden in Gangelt, einem Ort im Kreis Heinsberg mit 12 597 Einwohnern, insgesamt 600 zufällig ausgewählte Personen angeschrieben und zusammen mit allen Personen, die mit ihnen im gleichen Haushalt lebten, zur Studienteilnahme eingeladen. 919 Teilnehmer aus 405 Haushalten wurden in der ersten Aprilwoche – 6 Wochen nach dem dortigen Ausbruch der Infektion – befragt und getestet. In der Testung wurden sowohl Rachenabstriche für den Virus-RNA-Nachweis einer aktiven Infektion als auch ELISA-Antikörpertests für den Nachweis einer zuvor durchgemachten Infektion durchgeführt. Vorstudien hatten ergeben, dass der verwendete ELISA-Test eine Sensitivität von 90,9 Prozent und eine Spezifität von 99,1 Prozent hatte. Deshalb war diese Testung auch nur sinnvoll in einer Population mit einer zu erwartenden hohen Durchseuchungsrate.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Durch die Kombination aus RNA- und Antikörpernachweis wurden in einem Hotspot der COVID-19-Pandemie fünfmal mehr bereits Infizierte ermittelt, als offiziell gemeldet waren.
- ▶ Intensive Infektionsereignisse mit einer hohen Virusmenge steigern offenbar nicht nur die Infektionsrate, sondern führen auch zu signifikant mehr Symptomen und häufiger zu schweren Krankheitsverläufen als Ansteckungen mit niedrigen Virusmengen.
- ▶ Jede fünfte Infektion mit SARS-CoV-2 verlief bei den Infizierten der Heinsberg-Studie asymptomatisch.
- ▶ Der für COVID-19 auffälligste Symptomenkomplex ist der Geruchs- und Geschmacksverlust.
- ▶ Selbst in Haushalten mit mehreren hoch infektiösen Personen konnte an den abgestrichenen Oberflächen lediglich Virus-RNA, aber kein infektiöses Virus nachgewiesen werden. Das spricht gegen die Kontaktinfektion als epidemiologisch relevante Ansteckungsoption.

Zahl durchgemachter Infektionen um Faktor 5 höher als Meldefälle

Aufgrund des bekannten und frühzeitig erkannten Infektionsgeschehens wurden in Gangelt viele PCR-Tests durchgeführt und entsprechend auch viele positive Infektionsfälle aufgedeckt. Bis zum Start der Studie waren es in Gangelt 340 PCR-positiv getestete Fälle, was einem Anteil von 2,7 Prozent der Bevölkerung entsprach. Doch die Testungen im Rahmen dieser Studie brachten eine völlig andere Durchseuchungsrate zum Vorschein: Allein unter den 919 Studienteilnehmern wurden 33 neue PCR-positive (3,59% der Studienpopulation), bisher unbekannte Fälle in der Studienwoche entdeckt, während im gleichen Zeitraum durch die offiziellen Tests 48 neue PCR-positive Fälle in Gangelt hinzukamen. Die ELISA-Tests förderten zudem weitere durchgemachte Infektionen zutage: So wiesen 14,11 Prozent der Teilnehmer IgG-Antikörper gegen das neue Coronavirus auf. Bei Berücksichtigung sowohl der PCR-Tests als auch der ELISA-Tests zeigte sich, dass bereits 138 Studienteilnehmer, entsprechend 15,02 Prozent, mit SARS-CoV-2 infiziert waren oder die Infektion zuvor durchgemacht hatten. Dieser Anteil



SPORTUSAL[®] emgel

Bei stumpfen Sport- und Unfallverletzungen

mit rascher und starker
Schmerzlinderung*



* dank starker
Wirkstoff-Penetration

- rasch abschwellend¹
- rasch analgetisch¹
- rasch entzündungshemmend¹



50g* + 100g*
*kassenpflichtig

Z: 1 g Sportusal gel/emgel enthält polidocanolum 600,20/25 mg, hydroxyethylis salicylas 100 mg, heparinum natricum 500 U.I., dimethylis sulfoxidum (DMSO) 50 mg.
Literatur: 1 www.swissmedicinfo.ch

Fast ein Drittel aller Sportverletzungen betrifft die Muskeln


Das unabhängige 
Pharmaunternehmen


40 Jahre
IHR PARTNER

4106 Therwil, Ringstrasse 29
Tel. 061 725 20 20
info@permamed.ch, www.permamed.ch

war somit rund 5-mal höher als die offiziell berichtete Zahl der positiv getesteten Personen.

Infektionssterblichkeit im Fokus der Studie

Im Zentrum der Studie stand allerdings die Ermittlung der Infektionssterblichkeit (infection fatality rate, IFR) der SARS-CoV-2-Infektion, die den Anteil der Todesfälle unter den insgesamt Infizierten angibt. Diese muss von der Fallsterblichkeit (case fatality rate, CFR) unterschieden werden, die sich nur auf die Zahl der Erkrankten bezieht und somit höher liegt. Unter der Voraussetzung, dass die Virulenz des Erregers auch an anderen Orten relativ ähnlich ist, kann aus der IFR und der Todeszahl in einer anderen Region auf die dortige Infektionsrate geschlossen werden. Insofern hilft die IFR letztlich bei der Abschätzung der Dunkelziffer, wenn man die anhand der IFR errechnete Infektionsrate mit der Zahl der in der jeweiligen Region gemeldeten Fälle vergleicht. Zur Berechnung der IFR wurde die prozentuale Infektionsrate entsprechend der Sensitivität und der Spezifität des ELISA-Tests korrigiert (auf 15,35%) und daraus die Gesamtzahl der bereits infizierten Personen in Gangelst errechnet – die Forscher kamen so auf 1956 SARS-CoV-2-Durchinfizierte. Bei einer bekannten Zahl von 7 Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19 seit Beginn der lokalen Ausbreitung bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ergab sich eine IFR von 0,37 Prozent für die Infektion mit SARS-CoV-2.

Ausgehend von der Annahme, dass die IFR nicht nur für Gangelst, sondern für die Pandemie in Europa bei einem nicht überlasteten Gesundheitssystem zuträfe, kann man nun anhand der IFR und den Sterbefällen eine grobe Schätzung der Gesamtzahl der bereits Infizierten vornehmen. Nach diesen Daten wäre in Deutschland, bei 6700 zugrunde gelegten Todesfällen, von rund 1,8 Millionen Menschen mit bereits durchgemachter oder erworbener SARS-CoV-2-Infektion auszugehen – eine Zahl, die um den Faktor 10 höher läge als die Zahl der dort offiziell gemeldeten Fälle (162.500, Stand: 3.5.2020).

Jeder vermeintlich Gesunde, der uns begegnet, kann unwissentlich das Virus tragen. Das müssen wir uns bewusst machen und uns auch so verhalten.

Allerdings sei diese Zahl immer noch ein grober Richtwert, wie auch der Studienleiter Prof. Hendrik Streeck auf der Pressekonferenz zur Vorstellung der Studie deutlich machte. Schliesslich ist mit 7 Ereignissen die Zahl der Todesfälle selbst in diesem Hotspot immer noch so niedrig, dass bereits geringe Abweichungen die daraus abgeleiteten Kalkulationen deutlich verändern. Da die Todesfälle zeitlich versetzt zu den Infektionen auftreten, könnten auch noch Todesfälle hinzukommen. In der Tat ist in den 2 Wochen nach Studienabschluss ein weiterer COVID-19-Patient aus Gangelst gestorben – und bei Berücksichtigung dieses zusätzlichen Falls ergäbe sich eine IFR von 0,41.

Virusload bei Infektion korreliert mit Krankheitsverlauf

Doch es gibt noch weitere Einflussfaktoren, durch die sich der Infektionsverlauf von Gangelst von anderen Regionen unterscheiden dürfte. Das betrifft zum Beispiel die Frage, wie repräsentativ die hier untersuchte Bevölkerungsstichprobe wirklich ist.

Darüber hinaus scheinen auch die Übertragungswege eine Rolle zu spielen. So halten es die Autoren der Studie aufgrund ihrer Beobachtungen für denkbar, dass ein sehr starkes Infektionsereignis mit der Übertragung einer hohen Virusmenge zu einem schwereren Verlauf führt als eine Ansteckung, die aufgrund von Schutzmassnahmen mit einer relativ niedrigen Virusmenge beginnt. Denn bei den Infizierten in Gangelst fiel auf, dass Menschen, die eine Karnevalssitzung besucht hatten, nicht nur eine höhere Infektionsrate hatten, sondern auch signifikant mehr Symptome aufwiesen als diejenigen, bei denen die Ansteckung durch andere soziale Kontakte erfolgt war. «Es ist gut belegt, dass die Rate der Partikelemission und -superemission während des Sprechens mit der Lautstärke der Stimme ansteigt» (2), erinnern die Autoren der Heinsberg-Studie. Weil aber lautes Sprechen und Singen in enger körperlicher Nähe bei Karnevalsveranstaltungen üblich sind, erscheint es denkbar, dass dieses Verhalten zu einem höheren Virusload bei denjenigen, die sich auf der Karnevalssitzung angesteckt hat, geführt hat. Dieser höhere Virusload habe dann, so die Hypothese, zu der höheren Intensität an Symptomen, zu schwereren Verläufen und dadurch womöglich zu einer höheren Letalität geführt, geben die Autoren in der Diskussion ihrer Veröffentlichung zu bedenken (1). Ferner weisen sie darauf hin, dass auch experimentelle Influenzastudien eine Abhängigkeit des Symptomenscores von der applizierten Virusdosis bei Infektion belegt hätten (3, 4) und dass ähnliche Zusammenhänge auch schon im Rahmen der Infektionswellen mit den Coronaviren SARS (5) und MERS (6) beobachtet worden seien. Die Autoren sprechen sich deshalb für eine weitere Erforschung des von ihnen beobachteten Phänomens der Abhängigkeit der Symptomatik vom Ansteckungsereignis aus und betonen, dass unter Hygienemassnahmen die IFR niedriger ausfallen könnte als in dem hier beobachteten Kontext eines Massenübertragungsevents. Das hätte auch wichtige Konsequenzen für die weiteren Strategien zur Bewältigung der Pandemie.

Jede fünfte Infektion verlief asymptomatisch

In diesem Zusammenhang weisen die Autoren auch darauf hin, dass in der vorliegenden Studie 22 Prozent der nachgewiesenen Infektionen asymptomatisch verliefen – ein Anteil, der in der Grössenordnung die Berichte anderer Arbeitsgruppen bestätigt. Wie Co-Autor Prof. Martin Exner, Leiter des Instituts für Hygiene und öffentliche Gesundheit an der Universität Bonn, auf der Pressekonferenz zur Vorstellung der Heinsberg-Studie betonte, bestätigt diese Beobachtung die Wichtigkeit der allgemeinen Abstands- und Hygieneregeln: «Jeder vermeintlich Gesunde, der uns begegnet, kann unwissentlich das Virus tragen. Das müssen wir uns bewusst machen und uns auch so verhalten.»

Im Kreis Heinsberg scheinen das viele Menschen bereits vor den offiziellen Kontaktverboten umgesetzt zu haben – und das wohl auch in den eigenen Haushalten. Denn das Risiko

der sekundären Ansteckung einer weiteren Person in Mehrpersonenhaushalten war in der Studie überraschend gering: Das Basisrisiko von 15,5 Prozent, entsprechend der Durchseuchungsrate in Gangel, erhöhte sich in Zweipersonenhaushalten um 28 Prozent, in Dreipersonenhaushalten um 20 Prozent und in Vierpersonenhaushalten um 3 Prozent – dieser unerwartet niedrige Risikoanstieg wird auf die grössten Wohnungen der Mehrpersonenhaushalte zurückgeführt, die eher eine räumliche Trennung innerhalb des Haushalts ermöglichen. Zudem seien die Infektionsraten bei Kindern, Erwachsenen und Älteren sehr ähnlich gewesen und hingen offenbar nicht vom Alter ab, wie Streeck ergänzte.

Das bedeutet, dass wir auf den Oberflächen quasi die RNA von toten Viren nachgewiesen haben, aber kein lebendes Virus.

In der berichteten Symptomatik erwies sich der Geruchs- und Geschmacksverlust als der für diese Infektion auffälligste Symptomenkomplex: So lagen die Odds Ratios (OR) für den Geruchsverlust bei 19,06 und für Geschmacksverlust bei 17,01; als deutlich weniger typisch für die Infektion erwiesen sich dagegen Fieber (OR: 4,94), Schweissausbrüche und Schüttelfrost (OR: 3,74), Abgeschlagenheit (OR: 2,99), Husten (OR: 2,81), Gliederschmerzen (OR: 2,42), Brustenge (OR: 2,32), Kopfschmerzen (OR: 2,28), Halsschmerzen (OR: 1,92) und nasale Obstruktion (OR: 1,28). Atembeschwerden, andere respiratorische Symptome und gastrointestinale Symptome wurden dagegen von den Infizierten nicht signifikant häufiger berichtet als von den Nichtinfizierten.

Nebenbefund: Keine Kontaktinfektionen nachgewiesen

Über Erkenntnisse der Arbeitsgruppe, die im Rahmen der Materialsammlung deutlich wurden, hatte Streeck bereits vor der Vorstellung des Papers in einer Talkshow im deutschen Fernsehen berichtet, und er entkräftete dabei die Befürchtungen der Übertragung des Virus über indirekte Kontaktinfektionen – also die Infektion über aerosolkontaminierte Gegenstände: So wurden im Rahmen der Haushaltsuntersuchungen nicht nur Raumluftproben, sondern auch Abstriche von Fernbedienungen, Waschbecken, Handys, Toiletten und Türklinken genommen. Während 10 von 66 Abwasserproben (15,5%) Virusmaterial enthielten, konnte dies nur auf 4 von 119 (3,36%) der abgestrichenen Gebrauchsgegenstände nachgewiesen werden – allesamt Gegenstände, die oft von mehreren Personen benutzt werden: zwei Türgriffe, eine Fernbedienung und eine hölzerne Herdaufgabe. Auf Lebensmitteln und Getränken oder auch auf Haustieren liess sich dagegen kein Virusmaterial nach-

weisen. Allerdings sei es nicht gelungen, aus diesen Abstrichen auch das Virus im Labor anzuzüchten (7). «Das bedeutet, dass wir auf den Oberflächen quasi die RNA von toten Viren nachgewiesen haben, aber kein lebendes Virus», betonte Streeck. Selbst in einem Haushalt mit mehreren hoch infektiösen Menschen konnte kein infektiöses Virus von irgendeiner Oberfläche gewonnen werden. Eine Kontaktinfektion über Gegenstände sei also aus seiner Sicht nur denkbar, wenn jemand in die Hand gehustet und unmittelbar darauf beispielsweise an eine Türklinke gegriffen hätte, sowie wenn wieder unmittelbar danach der nächste an die Türklinke und anschliessend ins Gesicht gegriffen hätte. Diese Beobachtung unterstreicht auch die Einschätzung des deutschen Bundesinstituts für Risikobewertung, das auf seiner Informationsseite ebenfalls betont, eine Infektion durch den Kontakt mit kontaminierten Gegenständen sei bisher nicht nachgewiesen worden (8).

Streeck wandte sich daher gegen die Angst vor Übertragungen in Supermärkten, Restaurants oder auch beim Friseur sowie gegen die immer noch weitverbreitete Angst vor Kontaktinfektionen. Die grossen Ausbrüche seien stattdessen immer auf ein enges Beisammensein über längere Zeit zurückzuführen – ob nun bei den Après-Ski-Partys in Ischgl, bei den Fussballspielen in Bergamo oder bei der Karnevalsitzung in Gangel. ▲

Adela Žatecky

Referenzen

1. Streeck H et al.: Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. MedRxiv, Preprint, 04.05.2020.
2. Asadi S et al.: Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Sci Rep 2019; 9: 2348.
3. Wilkinson TM et al.: Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. Nat Med 2012; 18: 274–280.
4. Memoli MJ et al.: Validation of the wild-type influenza A human challenge model H1N1pdMIST: an A(H1N1)pdm09 dose-finding investigational new drug study. Clin Infect Dis 2015; 60: 693–702.
5. Hung IF et al.: Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1550–1557.
6. Oh MD et al.: Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. N Engl J Med 2016; 375: 1303–1305.
7. Döhla M et al.: SARS-CoV-2 in environmental samples of quarantined households. MedRxiv, Preprint, 02.06.2020.
8. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/kann-das-neuartige-coronavirus-ueber-lebensmittel-und-gegenstaende-uebertragen-werden.pdf>

Was die Heinsberg-Studie leisten kann und was sich daraus für die Schweiz ableiten lässt, lesen Sie auf der nächsten Seite im Interview mit dem Public-Health-Experten Prof. Marcel Tanner.

Was kann die Heinsberg-Studie leisten und was nicht?

Interview mit Prof. Dr. med. Marcel Tanner

Die Heinsberg-Studie ist die einzige Studie, die einen einzelnen gut lokalisierten Ausbruch umfassend untersucht hat, weshalb es sich lohnt, sie genauer anzusehen. Daraus lassen sich viele wichtige Erkenntnisse zum Virus und zu seiner Übertragung, zur Epidemiologie, gewinnen – man dürfe die Ergebnisse aber auch nicht überstrapazieren, ist Prof. Marcel Tanner überzeugt. Mehr dazu im Interview mit dem Public-Health-Experten.

ARS MEDICI: Eine Erkenntnis der Heinsberg-Studie ist die vermutlich erhebliche Dunkelziffer, was durchgemachte Infektionen angeht. Die Durchseuchung ist ein wichtiger Parameter für den weiteren Umgang mit COVID-19. Wie bewerten Sie in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Studie?

Prof. Marcel Tanner: Diese Zahlen entsprechen den Zahlen und Hochrechnungen aus anderen Gebieten. Die erhebliche Dunkelziffer erklärt sich damit, dass ein Teil der Menschen keine oder nur sehr geringe Symptome aufweist und deshalb keinen Test macht beziehungsweise nicht zum Arzt geht.

Gibt es ähnliche Erhebungen in der Schweiz? Mit was für einer Durchseuchung rechnet man hier?

Tanner: Da ist viel im Entstehen, ein Programm zur Bestimmung der Corona-Exposition mittels Antikörpertests in der Schweiz ist aufgesetzt. In Genf hat man bislang eine Durchseuchung von 5 bis 6 Prozent gefunden, im Tessin wird die Zahl vielleicht 2 bis 3 Prozent höher ausfallen – aber von einer Herdenimmunität sind wir noch weit entfernt.

Zu wissen, wie sich das Virus in bestimmten Bevölkerungsgruppen ausbreitet, ist in Anbetracht der Öffnung viel wichtiger, als allein die Gesamtzahl der Infizierten und Exponierten zu kennen.

In der Schweiz gibt es zum einen bevölkerungsbasierte Tests, die sich nicht an Kantons Grenzen, sondern an Regionen orientieren, und zum anderen Longitudinalstudien, zum Beispiel in Schulen, in Altersheimen, in Produktions- und Servicebetrieben sowie unter medizinischem Personal. Zu wissen, wie sich das Virus in bestimmten Bevölkerungsgruppen ausbreitet, ist in Anbetracht der Öffnung viel wichtiger, als allein die Gesamtzahl der Infizierten und Exponierten zu kennen.



Zur Person

Prof. Dr. med. Marcel Tanner
Präsident der Akademien Schweiz
und früherer Direktor
des mit der Universität Basel
assoziierten Swiss TPH
Mitglied der Swiss National
COVID-19 Science Task Force

Werden die Studienaktivitäten in der Schweiz zentral koordiniert?

Tanner: Aber sicher, die serologischen Studien wurden mit Unterstützung des BAG der Swiss School of Public Health übertragen, die von Prof. Milo Puhan aus Zürich geleitet wird. Er ist ebenfalls Mitglied der Swiss National COVID-19 Science Task Force. Es ist für mich eine Freude zu sehen, dass eine zentrale Koordination möglich ist, denn sie ist entscheidend, um ein zuverlässiges Bild der Situation in unserem Land zu erhalten. Ich habe natürlich einen kleinen Bias, da ich dieses Schweizer Netzwerk für Public Health vor meiner Pensionierung während sechs Jahren mitaufbauen und präsidieren durfte.

Was darf man sich von der zentralen Koordination versprechen?

Tanner: Schon bei Malaria, HIV und Ebola habe ich stets insistiert, dass wir das Konzept «Monitoring und Evaluation» verlassen müssen, hin zu koordinierter «Surveillance-Response» – überwachen, um zu antworten. Damit wird die Überwachung zur Intervention selbst. Wir müssen nicht spekulieren, ob die zweite Welle im Oktober oder im November kommt. Gelingt es uns, dieses Prinzip von Surveillance-Response zu etablieren, kommt sie gar nicht mehr mit Wucht für die ganze Schweiz. Wichtig sind die serologischen Longitudi-

nalstudien und vor allem auch das konsequent umgesetzte Konzept von Testen, Contact-Tracing und Quarantäne. Wenn wir unsere Sache gut machen, entdecken wir damit Cluster, Hotspots und können lokal zum Beispiel in einem Betrieb, einer Restaurantzone, einem Altersheim oder wo auch immer reagieren – und müssen nicht wieder die ganze Schweiz abriegeln. Wirtschaftlich und sozial ist es höchst entscheidend, einen erneuten Lockdown zu verhindern. Was am Anfang richtig war, weil wir alle von den Entwicklungen überrollt wurden, darf nicht wieder passieren, denn solche radikalen zyklischen Prozesse sind für Gesellschaft und Wirtschaft fatal.

Wie ist der Stellenwert der Contact-Tracing-App?

Tanner: Zum Contact-Tracing gehört in allen Kantonen erst einmal das traditionelle Vorgehen per Telefon. Wenn die Zahlen niedrig sind, ist das gut machbar. Ergänzend ist nun jedoch eine «Proximity-Testing-App» bereit, eine App, die den Datenschutzbestimmungen der Schweiz gerecht wird und auf freiwilliger Basis im Falle einer Infektion die Nachverfolgung von Kontakten ermöglicht. Bis die gesetzlichen Rahmenbedingungen im Juni vom Parlament verabschiedet werden, steht eine Pilotversion zur Verfügung, um keine Zeit zu verlieren. Aber die breite rechtliche Absicherung ist wichtig: Nicht nur gilt es, Datenschutz und Freiwilligkeit einzubeziehen, sondern auch die Konsequenzen einer verordneten Quarantäne. Muss sich ein Arbeitnehmer aufgrund der App-Informationen in Quarantäne begeben, gilt das als medizinische Verordnung. Es besteht Kündigungsschutz, und der Arbeitgeber wird auf Basis der Erwerbsersatzordnung ähnlich wie beim Militär und beim Zivildienst entschädigt.

Wie ist das weitere Vorgehen?

Tanner: Entscheidend für das weitere Vorgehen ist der Anteil der Infizierten, die keine Symptome spüren. Diese Menschen sind für die Übertragung wichtig. Und wir wissen, dass diese sich nicht unter den kleinen Kindern befinden – die Treiber der Infektion sind unter den jungen Erwachsenen und den «gesunden» Erwachsenen zu finden. Daneben sind auch die präsymptomatisch Infizierten wichtig. Sie sind bereits infektiös, bevor sie zwei Tage später Symptome zeigen. Und das ist wie bei jeder vergleichbaren Infektionskrankheit schwierig, denn die Betroffenen fühlen sich in Topverfassung und sehen keinen Grund, eine Maske zu tragen oder zum Arzt zu gehen. Damit kommen wir auch noch einmal auf die Kinder zurück: Der erste Fall in Basel war eine Kita-Mitarbeiterin, die in Mailand Urlaub gemacht hatte und an den beiden Tagen vor Symptomentwicklung noch in der Kita gearbeitet hat. Dass sie dabei kein einziges Kind angesteckt hat, war ein wichtiger Hinweis darauf, dass Kinder sich schwerer infizieren. Und keines der Kinder hat weitere Familienmitglieder angesteckt, in diesem Zusammenhang sind mehr als 60 Kontakte nachverfolgt worden. Dieser Befund war ebenfalls wichtig und wurde mittlerweile von Studien aus Island, Australien usw. bestätigt. Die Durchführung der Heinsberg-Studie war wichtig, weil sie es erlaubt, diese Erkenntnisse in Perspektive und Kontext zu setzen.

Was sagen Sie zur Methodik der Studie, blieben Wünsche offen?

Tanner: Darüber kann man hinterher viel diskutieren, aber das ist eine falsche Diskussion. Wichtig ist, dass man bei der Methodik kohärent und konsequent vorgegangen ist, nach-

dem man sich einmal auf das gesamte Studienkonzept geeinigt hatte. Kritik könnte man üben, hätte man die Methodik geändert. Das gilt auch für den Antikörpertest, da gäbe es jetzt bessere, aber man musste bei dem bleiben, was zunächst verfügbar war.

Und der Antikörpertest ist ja wichtig, um einen Eindruck zu erhalten, wie eine Epidemie durch eine Bevölkerung läuft. Er erlaubt jedoch keine Aussage zum Schutz des Individuums. Bei Niederprävalenz, wie jetzt vorhanden, ist der positiv prädiktive Wert geringer, trotz 99-prozentiger Sensibilität gibt es damit etwa 50 Prozent falsch positive Ergebnisse.

Was lässt sich sonst noch aus der Studie ableiten?

Tanner: Eine ganz wichtige Erkenntnis ist die Tatsache, dass es nicht zu Kontaktinfektionen kommt. Es wurde methodologisch gut gezeigt, dass man zwar überall Virus-RNA nachweisen kann, das Virus aber nicht mehr infektiös ist. Distanz und Hygienemassnahmen bleiben grundsätzlich wichtig, unabhängig davon, ob man sich an einem Hotspot aufhält oder einzelnen infizierten Personen begegnet. Aber die Tatsache, dass bei geringerem Virusmaterial die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung kleiner ist, hat in Anbetracht der Lockerung beruhigendes Potenzial. Masken bleiben nach wie vor wichtig für die bereits Infizierten. Im öffentlichen Verkehr kann man über Masken diskutieren, wenn es nicht möglich ist, den empfohlenen Abstand einzuhalten.

Die Heinsberg-Studie wurde offensichtlich (oder ist das schon wieder eine Verschwörungstheorie?) politisch ange-regt, unterstützt, instrumentalisiert (auch kommunikativ). Reduziert das ihren Wert oder besteht dafür zumindest die Gefahr?

Tanner: Die Heinsberg-Studie war ein wichtiger wissenschaftlicher Beitrag zur Epidemie, und ich denke, alles andere muss man sauber trennen. Man muss die Studie analysieren und sehen, was man daraus lernen kann – und was nicht. Es ist gut, dass sie möglich war, aber man kann damit nicht die ganze Pandemie erklären. Die Wissenschaft muss einen Beitrag leisten und gleichzeitig Unsicherheiten aufzeigen, das ist ihre Aufgabe. Die Wissenschaft wendet sich dagegen, über den Zeitpunkt einer zweiten Welle zu spekulieren. In einer Pandemielage brauchen wir solche detaillierten Studien und nicht nur Fragmente wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wenn wir mithilfe aller Erkenntnisse ein Überwachungs- und Antwortsystem aufbauen und in unserem Gesundheits- und Sozialsystem verankern, dann können wir die Übertragung brechen und den Rest, sozial wie wirtschaftlich, wieder laufen lassen, ohne im Sinne einer zweiten Welle ganze Länder und Regionen «abzuschalten». Dazu gehört auch die Sicherheit, dass man sich in Quarantäne begeben kann, ohne den Job zu verlieren. Ein transdisziplinärer Wissenschafts-ansatz, das ist der Weg. Die neue Normalität bedeutet nicht, dass wir in Zukunft alle mit Masken herumlaufen, sondern dass wir ein Gesundheits- und Public-Health-System haben, das Überwachung betreiben und einschreiten kann, wenn es nötig ist. Es ist gerade für die Schweiz sehr wichtig zu lernen, wie eine nationale Strategie auf ein föderalistisches System heruntergebrochen und auf der strategischen Ebene das Kontinuum sicher-gestellt werden kann. ▲

Das Interview führte Christine Mücke.

Moderne Therapie mit Antidiabetika

«DPP-4-Hemmer sollten langsam ersetzt werden»

Zwei Drittel aller Patienten mit Typ-2-Diabetes sterben an einer kardiovaskulären Ursache. Grund genug, heutzutage Antidiabetika einzusetzen, die zusätzlich zur Blutzuckersenkung auch kardioprotektive Eigenschaften haben, findet Prof. Roger Lehmann, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung im Universitätsspital Zürich. In den neuen Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) wurde dieser Umstand nun berücksichtigt.

Foto: z.V.g.



Prof. Roger Lehmann

Gemäss einer britischen Untersuchung von 1,75 Millionen Patienten haben unter 65-jährige Typ-2-Diabetiker durchschnittlich 2,9 Komorbiditäten und über 65-Jährige etwa 6,5 Komorbiditäten. Unter den häufigsten Komorbiditäten von Patienten mit Typ-2-Diabetes finden sich Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) und Hypertonie (1). Wie Lehmann berichtet, leiden in der Schweiz 6,4 Prozent der Bevölkerung unter Typ-2-Diabetes, davon haben 25 bis 50 Prozent eine KHK und 25 Prozent eine chronische Nierenerkrankung.

Worauf es ankommt

Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes ist ein gutes HbA_{1c}-Ziel sehr wichtig, um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Der HbA_{1c}-Zielwert soll je nach Alter und Komorbiditäten individuell festgelegt werden, aber je näher er am Normalwert (< 6%) ist, desto besser: < 7 Prozent bei Patienten ohne Sulfonylharnstoffe und ohne Insulin, < 8 Prozent bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Nieren- und kardiovaskulären Erkrankungen, Alter > 80 Jahre und Insulinbedürftigkeit.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Therapie ist die Präferenz der Patienten. Diese möchten in der Regel weder Hypoglykämien, Gewichtszunahme noch viele Pillen, und sie bevorzugen Tabletten anstelle von Injektionen und eine wöchentliche Therapie. Zusätzliche Kriterien des Arztes sind die Reduktion von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen sowie Mortalität, mögliche Kontraindikationen wie Nierenfunktion und Herzinsuffizienz, Sicherheit und Nebenwirkungen, Alter und Diabetesdauer und eine wirksame HbA_{1c}-Senkung. Ein ebenso wichtiger Faktor ist der Vergütungsstatus durch die Krankenkassen.

Kardiovaskuläres Risiko bei Typ-2-Diabetikern

«Es gibt praktisch keine Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nur ein mässiges kardiovaskuläres Risiko haben», konstatiert Lehmann. Das betreffe höchstens junge Patienten unter 50 Jahren mit einer Diabetesdauer von weniger als 10 Jahren

und ohne Risikofaktoren. Die meisten Typ-2-Diabetiker haben jedoch ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen Organschäden wie Mikroalbuminurie, Niereninsuffizienz mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≤ 30 ml/min/1,73 m², Retino- oder Neuropathie oder linksventrikulärer Hypertrophie. Ein hohes Risiko haben jene Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren ohne Organschäden, aber Risikofaktoren oder mässiger Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) (2).

Evidenz für SGLT2-Hemmer

Um alle Kriterien von Patienten und Ärzten unter einen Hut zu bringen, braucht es Medikamente, die diese Anforderungen erfüllen können. Die meisten in den letzten Jahren entwickelten SGLT2-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten haben in kardiovaskulären Endpunktstudien einen klaren kardiovaskulären Nutzen bezüglich 3-Punkte-MACE (major adverse cardiovascular events) belegt. 3-Punkte-MACE (3-P-MACE) steht für die Kombination aus nicht tödlichem Hirnschlag, nicht tödlichem Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod. Das Risiko für 3-P-MACE wurde durch Empagliflozin in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie (3) um 14 Prozent sowie durch Canagliflozin in der CANVAS/CANVAS-R-Studie (4) um 14 Prozent und in der CREDENCE-Studie (5) um 20 Prozent gesenkt. Dapagliflozin reduzierte das 3-P-MACE-Risiko in der DECLARE-Studie um 7 Prozent und die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder herzinsuffizienzbedingter Hospitalisation um 17 Prozent (6). Auch die Progression der Nephropathie lässt sich mit SGLT2-Hemmern aufhalten (3–6).

Das Risiko für eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisation konnte in den Studien jeweils durch Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin signifikant gesenkt werden (3–6). Vor dem Hintergrund, dass dank einer gut eingestellten Pharmakotherapie kardiovaskuläre Todesfälle in den letzten 30 Jahren um die Hälfte gesenkt werden konnten, die Fälle von Herzinsuffizienz im gleichen Zeitraum aber um das Dreifache angestiegen seien (7), seien Antidiabetika mit einem Nutzen bei Herzinsuffizienz eine wichtige Option, so Lehmann.

JETZT NEU
FixDose Pen 3 ml, 1 Pen = 1 Monat

Patienten mit Typ 2 Diabetes dürfen
nach Metformin mehr erwarten

NUTZE DAS POTENTIAL mit Ozempic®

Das 1x wöchentliche GLP-1 Analogon
von Novo Nordisk

Eigenschaften:



ÜBERLEGENE
BLUTZUCKER-
KONTROLLE^{1-7,‡}



ÜBERLEGENE
GEWICHTS-
REDUKTION^{1-7,‡}



26% WENIGER CV
EREIGNISSE
VS PLACEBO^{6,§}

* SUSTAIN 1-7 Studien: versus Sitagliptin², Exenatide ER³, Dulaglutide⁷, Insulin Glargin U100⁴, Placebo^{1,5,6}

§ SUSTAIN 6 Studie: Ozempic® + Standardtherapie versus Placebo + Standardtherapie; CV (kardiovaskuläre) Ereignisse: kardiovaskulärer Tod; nicht tödlicher Schlaganfall; nicht tödlicher Herzinfarkt

Referenzen: 1. Sorli et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-60. 2. Ahrén et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):341-54. 3. Ahmann et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(2):258-66. 4. Aroda et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):355-66. 5. Rodbard et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomised, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(6):2291-301. 6. Marso et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44. 7. Pratley et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):275-86.

Limitatio: Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, in ausschliesslicher Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn durch diese oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Zur Behandlung als Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin allein oder einer Kombination von einem Basalinsulin mit Metformin, wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet.

Kurzfachinformation Ozempic®: Z: Semaglutide 1.34 mg/ml. I: Ozempic® wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin; in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. D: Die Anfangsdosis von Ozempic® beträgt 0.25 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0.5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann, nach mindestens 4 weiteren Wochen mit einer Dosis von 0.5 mg einmal pro Woche, die Dosis auf 1 mg einmal pro Woche erhöht werden. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen, bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich. Ozempic® wird einmal pro Woche zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe gemäss «Zusammensetzung». VM: Ozempic® sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Die Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten kann mit unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen assoziiert sein. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Ozempic® abzusetzen. Patienten, die Ozempic® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Ozempic® sollte bei Patienten mit diabetischer Retinopathie nur unter engmaschiger, ophthalmologischer Kontrolle eingesetzt werden. IA: Die durch Semaglutide verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. UW: *Sehr häufig:* Hypoglykämie bei Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff, Übelkeit, Durchfall. *Häufig:* Hypoglykämie bei Anwendung mit anderen OAD's, Schwindel, Komplikationen der diabetischen Retinopathie, Erbrechen, Bauchschmerzen, abdominelles Spannungsgefühl, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Aufstossen, Flatulenz, Cholelithiasis, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Gewichtsabnahme, Erschöpfung. *Gelegentlich:* Dysgeusie, erhöhte Herzfrequenz, Reaktionen an der Injektionsstelle. P: Ozempic® DualDose 0.25 mg oder 0.5 mg: 1 Fertipen zu 1.5 ml; Ozempic® FixDose 1 mg: 2 Fertipens zu 1.5 ml, 1 Fertipen zu 3 ml (B). Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.

CH20202000030



Novo Nordisk Pharma AG
8050 Zürich
www.novonordisk.ch

www.ozempic.ch

OZEMPIC®
semaglutide

Evidenz für GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Auch einige GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) haben einen klaren kardiovaskulären Nutzen belegen können. Das Risiko für 3-P-MACE wurde durch Liraglutide in der LEADER-Studie (8) signifikant um 13 Prozent, durch Semaglutide s.c. in der SUSTAIN-6-Studie (9) um 26 Prozent, durch das orale Semaglutide in der PIONEER-6-Studie (10) um 21 Prozent und durch Dulaglutide in der REWIND-Studie (11) um 12 Prozent gesenkt. Auch die Progression der Nephropathie kann durch diese GLP-1-RA aufgehalten werden (8–12). Eine aktuelle Metaanalyse über die Studien mit GLP-1-RA kommt überdies zum Schluss, dass diese Substanzklasse auch in der Risikoreduktion eines Hirnschlags einen klaren Nutzen bringt. Dabei konnten Semaglutide s.c. und Dulaglutide dieses Risiko signifikant um 39 beziehungsweise 24 Prozent senken (13).

Kriterien für die Therapiewahl

Für eine Erfüllung der Anforderungen der Patienten an ein Antidiabetikum bezüglich Hypoglykämievermeidung und Gewichtsabnahme fällt die Wahl demnach auf SGLT2-Hemmer und GLP-1-RA. Zur Erfüllung der Kriterien des behandelnden Arztes zur Vermeidung einer Nierenschädigung, eines Herzinfarkts und eines Hirnschlags fällt die Wahl ebenso auf diese beiden Substanzklassen.

DPP-4-Hemmer haben keinen kardiovaskulären Nutzen, und von den Sulfonylharnstoffen sollte, wenn überhaupt, wegen der kardiovaskulären Sicherheit nur noch Gliclazid verwendet werden.

Die Patienten sollten dahingehend instruiert werden, dass bei Krankheitstagen mit Erbrechen, Durchfall, Spitalaufenthalt oder Operationen Metformin und der SGLT2-Hemmer abgesetzt und, wenn nötig, durch Insulin ersetzt werden müsse, so der Rat von Lehmann. Damit lässt sich die Gefahr von zwar seltenen Ketoazidosen bei SGLT2-Hemmern und von Laktatazidosen bei Metformin in diesen Situationen abwenden.

Neue SGED-Empfehlungen

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) hat ihre Empfehlungen aufgrund der neuen Evidenzlage aktualisiert (s. *Link*) (14). Wichtig für die Wahl der Therapiestrategie, nach Motivation zur Lebensstiländerung, ist die Beantwortung von drei klinischen Fragen: 1. Hat der Patient einen Insulinmangel? 2. Besteht eine Niereninsuffizienz? 3. Besteht eine Herzinsuffizienz?

Bei Insulinmangel mit typischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie besteht die Therapie aus Basalinsulin (beste Evidenz für Insulin degludec) plus GLP-1-RA oder orale Antidiabetikum als weiterem Schritt.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sind DPP-4-Hemmer oder GLP-1-RA empfohlen, plus Basalinsulin als nächste Stufe. Metformin darf nicht gegeben werden.

Weil die meisten Typ-2-Diabetiker eine symptomatische oder asymptomatische kardiovaskuläre Erkrankung haben und deren Diagnose in der Hausarztpraxis schwierig ist, ist die Risikoreduktion eines kardiovaskulären Ereignisses neben der Blutzuckersenkung Ziel jeder antidiabetischen Therapie geworden und mit SGLT2-Hemmern und GLP-1-RA zu er-

reichen. Liegt eine Herzinsuffizienz vor, kommen bei einer eGFR > 30 ml/min/1,73 m² SGLT2-Hemmer zum Einsatz.

Ohne Insulinmangel und bei einer eGFR > 30 ml/min/1,73 m² besteht die Erstlinientherapie aus der Gabe von Metformin. Empfohlen ist eine frühe Kombination mit einem gewichtsenkenden Antidiabetikum, das keine Hypoglykämien verursacht. Dazu eignen sich GLP-1-RA und SGLT2-Hemmer (14).

Eine Kombination von GLP-1-RA und SGLT2-Hemmern ist aufgrund der verschiedenen Wirkungsweisen und der sich ergänzenden Wirkungen (*Tabelle*) ebenfalls sinnvoll. In einer Studie zeigte die Kombination gegenüber den einzelnen Gaben eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Werts und des Gewichts (15), und in einer weiteren Analyse war unter der Kombination der Effekt auf die totale Mortalität, den kardiovaskulären Tod, 3P-MACE und den eGFR-Abfall signifikant (16).

Welche Kombinationstherapien schützen

Ob sich die Studienresultate im Praxisalltag bestätigen, untersuchte eine dänische Real-World-Studie. Sie verfolgte den Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse, schwere Hypoglykämie und Gesamtmortalität verschiedenster Antidiabetikakombinationen in einer Kohorte aller dänischen Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 66 807) während 5 Jahren.

Patienten mit der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoffe hatten das höchste Risiko für alle Endpunkte, ausser für schwere Hypoglykämie, das unter der Kombination Metformin/Basalinsulin noch höher war.

Zweierkombinationen wie Metformin/SGLT2-Hemmer, Metformin/GLP-1-RA oder Metformin/GLP-1-RA/Basalinsulin hatten eine tiefe 3-P-MACE-Rate, eine tiefe Mortalitätsrate sowie eine tiefe Rate für schwere Hypoglykämien (Kombinationen mit Basalinsulin etwas mehr).

Die niedrigsten Raten aller drei Endpunkte hatten jedoch Patienten unter der Dreierkombination Metformin/SGLT2-Hemmer/GLP-1-RA. Die höchste Risikoreduktion für Mortalität ergab sich somit unter der Dreierkombination mit einer Senkung um 82 Prozent, 70 Prozent unter Metformin/SGLT2-Hemmer, 62 Prozent unter Metformin/GLP-1-RA/Basalinsulin und 59 Prozent unter Metformin/GLP-1-RA (17). «Kombinationen mit DPP-4-Hemmern haben zwar wenig Nebenwirkungen, aber auch keinen kardiovaskulären Nutzen. DPP-4-Hemmer sollten deshalb langsam durch SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA ersetzt werden», resümierte Lehmann abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Diabetes mellitus Typ 2 im Fokus», FOMF-WebUp, 9. April 2020.

Referenzen auf www.arsmedici.ch abrufbar



SGED-Empfehlungen 2020
für die Behandlung von Typ-2-Diabetes
www.rosenfluh/qr/sgedssed

Bei Verdacht auf Hypo- und Hyperthyreose

Schilddrüsenhormone mehrmals und zeitversetzt messen!

Schilddrüsenhormonwerte können auch in die Irre führen. Warum es wichtig ist, diese mehrmals im Zeitverlauf zu bestimmen, und wie man Hyper- und Hypothyreosen erkennt und behandelt, erklärte Prof. Roger Lehmann, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich, am FOMF Innere Medizin in Zürich.

Die Prävalenz von Hyper- und Hypothyreosen ist besonders in Indien, China und Brasilien hoch. Der Grund dafür ist nicht bekannt. In Europa liegt die Prävalenz für Hyperthyreosen etwa bei 1 Prozent und für Hypothyreosen etwa bei 4 Prozent (1). Zur Diagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen sei es wichtig, 2 oder 3 Werte in zeitlichem Abstand zu bestimmen, so die Empfehlung von Lehmann.

Hyperthyreose: TSH supprimiert

Eine subklinische Hyperthyreose besteht bei einem TSH von $< 0,1$ mU/l und einem normalen fT4. Ursachen dafür können eine Thyreoiditis, ein Morbus Basedow oder ein toxisches Adenom sein, zu deren Aufdeckung sich als Bildgebung die Szintigrafie eignet. Je nach Befund verläuft die Progression zu einer manifesten Hyperthyreose unterschiedlich schnell. Bei einem toxischen Adenom progrediert die subklinische Hypothyreose gemäss einer Untersuchung in 61 Prozent der Fälle nach 2 Jahren zu einer manifesten Hyperthyreose, bei Struma multinodosa bei 21 Prozent nach 7 Jahren und bei M. Basedow bei 9 Prozent nach 1 Jahr (2).

Eine klinische Hyperthyreose zeigt sich beispielsweise mit Gewichtsverlust, Schwitzen, Herzklopfen, Wärmeintoleranz oder Schlafstörungen. Ältere Patienten sind oft oligosymptomatisch. Häufig fehlen den Patienten jedoch die Krankheitseinsicht, weil ihnen Symptome wie Gewichtsverlust, auch wenn sie viel essen, und erniedrigter Schlafbedarf ganz unangenehm seien, so Lehmann.

Die Therapie ist bei einer funktionellen Autonomie immer ablativ, entweder mittels Schilddrüsenentfernung oder Radio-

jodtherapie bei einer Knotengrösse von < 4 cm, bei Inoperabilität oder auf Wunsch des Patienten. Bei einer Thyreoiditis und milder Hyperthyreose erfolgt eine symptomatische Therapie mit Betablockern, nicht steroidalen Antirheumatika und Steroiden. Thyreostatika sind hier gemäss Lehmann wirkungslos. Bei einem M. Basedow bieten sich drei Möglichkeiten an: Thyreoidektomie, Radiojodtherapie oder eine thyreostatische Therapie mit Carbimazol, Propylthiouracil, begleitet von einer symptomatischen Therapie mit Betablockern. Eine dauerhafte Remission mit der medikamentösen Therapie ist in 30 bis 50 Prozent der Fälle erreichbar.

Hypothyreose: TSH erhöht

Bei einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion ist das TSH erhöht, die peripheren Werte fT3 und fT4 sind normal. Das Progressionspotenzial hängt vom Antikörperstatus und der Höhe des TSH ab. Ohne Antikörper bei erhöhtem TSH entwickeln pro Jahr etwa 2,6 Prozent der Patienten eine klinische Hypothyreose, mit Antikörpern und noch normalem TSH sind es etwa gleich viele (2,1%). Bei erhöhtem TSH und positiven Antikörpern ist die jährliche Progressionsrate dagegen etwa doppelt so hoch (4,3%) (3). Die Diagnose erfolgt ohne Bildgebung, eine Verlaufskontrolle genügt. Bei TSH-Werten von > 10 mU/l ist eine Therapie angezeigt.

Zu bedenken sei, dass die Schilddrüsenhormone aber auch im Rahmen von Krankheiten, Hunger, Sepsis, Herzinfarkt, Bypass, chirurgischen Eingriffen oder Knochenmarkstransplantationen abfallen könnten. Bei Patienten auf Intensivstationen sei das beispielsweise die Regel, so Lehmann. Bei diesem Phänomen handelt es sich um das «euthyroid sick syndrome» oder das «nonthyroidal illness syndrome». Der Abfall der Schilddrüsenhormone verläuft gemäss ihrer Halbwertszeit: Erst sinken TSH und fT3 nach 1 Tag ab, nach 1 Woche beginnt fT4 abzusinken. In der Rekonvaleszenzphase können die Werte allerdings überschüssig sein, bevor sie sich wieder auf dem vorherigen Niveau einpendeln. Deshalb ist es sinnvoll, bei Patienten nach einer Grippe beispielsweise, die Hormonwerte mehrmals und zeitversetzt zu messen.

Eine manifeste Hypothyreose äussert sich durch Symptome wie beispielsweise Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Depression,

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Schilddrüsenhormone mehrmals und zeitversetzt bestimmen.
- ▶ Bei Erkrankungen und Operationen können Schilddrüsenhormone abfallen.
- ▶ Medikamente wie z. B. Amiodaron und Checkpoint-Inhibitoren können eine Hypothyreose induzieren.

Tabelle:

Pharmakologische Hypothyreosetherapie mit Levothyroxin

Handelsname	Darreichungsform	Dosierung	Bemerkungen
Eltroxin®-LF	Tabletten 0,05 und 0,1 mg Levothyroxin	Initialdosis: 0,05–0,1 mg/Tag, Erhaltungsdosis nach Hormonbedarf, Thyroxinkonzentration im Serum von 70–160 nmol/l oder TSH-Spiegel im Blut < 5 µU/l	gesamte Tagesdosis morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück
Euthyrox®	Tabletten zu 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 und 200 µg Levothyroxin	Anfangsdosis: 25–50 µg, Steigerung im Abstand von 2 bis 4 Wochen um jeweils 25 bis 50 µg, Erhaltungsdosis: 100–200 µg	
Tirosint®	Weichkapseln zu 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 und 200 µg Levothyroxin	25–50 µg/Tag initial, Steigerung im Abstand von 2 bis 4 Wochen um 25 bis 50 µg/Tag, Erhaltungsdosis: 100–200 µg/Tag	
Novothyral®	Tablette zu 100 µg Levothyroxin und 20 µg Trijodthyronin	Initialdosis: ½ Tabl. täglich während 8 Tagen Erhöhung der Tagesdosis in Intervallen von 2 Wochen oder länger um jeweils ½ Tabl. bis zur ausreichenden Substitution, Erhaltungsdosis: ½–2 Tabl. täglich	

Quelle: www.swissmedicinfo.ch

Kasten:

Jodbedarf und Jodaufnahme

Täglicher Jodbedarf

Erwachsene: 150 µg/Tag
 Schwangere: 200 µg/Tag
 Kinder: 90–120 µg/Tag

Tägliche Jodaufnahme

Nordamerika: 75–300 µg/Tag (1992)
 Deutschland: 20–70 µg/Tag (1993)
 Schweiz: 130–160 µg/Tag (1993)

Die tägliche Jodaufnahme in der Schweiz ist genügend, wenn iodiertes Kochsalz oder Meersalz konsumiert wird.

Quelle: Prof. R. Lehmann, FOMF Innere Medizin, 2019

Gewichtszunahme und Kälteintoleranz. Typisch ist auch ein erhöhter diastolischer Blutdruck. Im Alter sind die Patienten oft oligosymptomatisch.

Ursache für eine Hypothyreose ist häufig eine Autoimmunthyreoiditis (41% der Fälle), oft ist die Hypothyreose auch idiopathisch (37%). Auch Medikamente wie das iodhaltige Amiodaron, Lithium und Interferon alfa können eine Hypothyreose verursachen. Zudem induzieren Checkpoint-Inhibitoren wie die Tyrosinkinasehemmer Sunitinib und Sorafenib eine transiente TSH-Suppression.

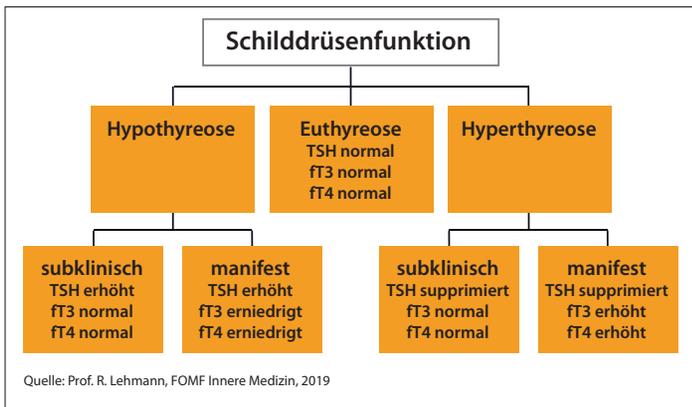
Die Therapie der Hypothyreose besteht aus der Substitution mit Thyroxin (T4) mit 1,6 µg/kg KG (entspricht etwa 100 µg) 30 Minuten vor dem Frühstück. Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit soll die Dosis reduziert werden. Nach 2 Wochen erfolgt eine Dosisanpassung. Ziel ist dabei ein normaler fT4-Spiegel von 14 bis 16 nmol/l. Im Langzeitverlauf kann man sich ab 6 Wochen ein normales TSH (0,5–2 µU/l) zum Ziel setzen. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Hypo- und Hyperthyreose – ein Update», FOMF Innere Medizin, 3. bis 7. Dezember 2019 in Zürich.

Referenzen:

1. Madariaga AG et al.: The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 923–931.
2. Schouten BJ et al.: Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome. Clin Endocrinol 2011; 74: 257–261.
3. Dayan CM et al.: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335: 99–107.



Quelle: Prof. R. Lehmann, FOMF Innere Medizin, 2019

Abbildung: Schilddrüsenhormone bei Hypo- und Hyperthyreose

Tirosint®

Praktisch und genau bei Schilddrüsenunterfunktion.



Nur eine Kapsel pro Tag.*

www.ibsa.ch



- Kein Halbieren und Kombinieren.*
- Stabile TSH-Werte auch bei schlechter Compliance^{1, 2}
- Frei von Laktose und Gluten.
- Müheloses Schlucken.
- Made in Switzerland.

* Die vollständige Dosierungspalette ermöglicht die Einnahme einer einzigen Kapsel pro Tag, unabhängig von der erforderlichen Tagesdosis, was die Compliance fördert³.

1. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benavente S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013; 43(1): 154–60. 2. Seng Yue C, Benavente S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: Differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18(5): 844–855. 3. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed* 2005; 7(1): 4.

Z: levothyroxinum natrium 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg pro Kapsel. I: Schilddrüsenhormonersatz bei Hypothyreose, Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom, Begleitbehandlung bei Hyperthyreose, Schilddrüsen-suppressionstest. D: Anfangsdosis 25–50 µg täglich und Dosisanpassung je nach Laborbefund nach 2–4 Wochen. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen, unbehandelte Nieren- oder Hypophyseninsuffizienz, frischer Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit Tachykardie. UW: Bei Überdosierung: Tachykardie, Tremor, Unruhe, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme. IA: Antidiabetika, Herzglykoside, Katecholamine, trizyklische Antidepressiva, Phenytoin, Cumarinderivate, orale Kontrazeptiva, aluminium- und eisenhaltige Präparate, Colestyramin, Colestipol, Salicylate, Furosemid, Clofibrat, orale Antikoagulantien, Phenylbutazon, Amiodaron, Propranolol, Lithiumsalze, Iodide. P: Blisterpackungen zu 50* oder 100* Weichkapseln. Liste B. *Kassenzulässig.

Ausführlichere Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch

IBSA Institut Biochimique SA, Headquarters and Marketing Operations, Via del Piano 29, CH-6915 Pambio-Noranco, www.ibsa.ch



Störende Menopausebeschwerden

Therapie auf individuelles Beschwerdebild abstimmen

Peri- und postmenopausal kann ein Östrogenmangel zu zahlreichen klimakterischen Beschwerden und Spätfolgen führen. Wie diese Beschwerden gelindert werden können, allfälligen Spätfolgen vorgebeugt werden kann und welchen Stellenwert die Hormonersatztherapie heutzutage hat, erläuterte Dr. Maddalena Masciocchi, Oberärztin Frauenklinik, Universitätsspital Basel, am FOMF Allgemeine Innere Medizin in Basel.

Die Wechseljahre der Frau sind mit dem Anstieg der Lebenserwartung eine Erscheinung der jüngeren Zeit. Noch im Jahr 1900 erlebten weniger als 50 Prozent der Frauen aufgrund der damals viel kürzeren Lebenserwartung die Menopause, inzwischen sind es über 95 Prozent. Eine frühe Menopause tritt vor dem 45. Lebensjahr ein, eine vorzeitige Menopause vor dem 40. Lebensjahr. In der klimakterischen Übergangsphase kommt es zu einer nur noch unregelmässigen Eierstockfunktion, einem relativen Mangel an Östrogenen, einem Anstieg der Gonadotropinkonzentration im Serum und zu einem relativen Anstieg der Androgenspiegel. Diese Phase wird bei vielen Frauen von zahlreichen mehr oder weniger starken Symptomen begleitet. Dabei macht sich die vasomotorische Instabilität durch Hitzewallungen und Schweissausbrüche bemerkbar, die zwischen 1- und 30-mal pro Tag auftreten können. Unter dieser neuroendokrinen Dysregulation im Hypothalamus leiden 80 Prozent der Frauen länger als 1 Jahr, etwa 30 Prozent von ihnen länger als 5 Jahre. Als weiteres Symptom des Klimakteriums können Schlafstörungen auftreten. Sie werden meist durch Hitzewallungen ausgelöst. Von zusätzlichen Schlafstörungen sind etwa 40 Prozent der Frauen betroffen, Folge davon können Nervosität, Aggressivität, psychische Veränderung bis zur depressiven Verstimmung sein. Sie gehen häufig mit Palpitationen/Schwindelgefühl und vermehrter Ermüdbarkeit einher. Davon abzugrenzen sind Schlafstörungen anderer Genese

wie beispielsweise Nykturie, Angst, Schmerzen, finanzielle oder familiäre Belastungen.

Mit dem Klimakterium kann es auch zu Sexualstörungen kommen. Bei 50 bis 60 Prozent der Frauen bleibt der Wunsch nach sexueller Aktivität jedoch erhalten. Doch können sich Dyspareunie durch vaginale Trockenheit, ausgelöst durch den Östrogenmangel, Depression oder neurologische Störungen negativ auswirken. Zu bedenken ist auch, dass es bei iatrogen induzierter Menopause beispielsweise nach einer Eierstock- mit/ohne Eileiterentfernung zu einem klinisch relevanten Androgenabfall mit Risiko von Libidoverlust kommen kann.

Nach der klimakterischen Phase kann der langfristige Östrogenmangel in der Postmenopause zu Spätfolgen wie Osteoporose, Gewichtszunahme, urogenitaler Atrophie oder urogenitalen Erkrankungen sowie zerebralen Veränderungen führen.

Um das osteoporotische Knochenfrakturrisiko einzugrenzen, ist auf eine genügende Kalziumzufuhr (1000 mg/Tag) zu achten und eine Vitamin-D-Supplementierung (800 IE/Tag) zu erwägen. Bei bereits manifester Osteoporose ist eine spezifische Therapie mit Bisphosphonaten, Raloxifen, Denosumab oder Teriparatid notwendig.

Therapiemöglichkeiten in neuem Licht

Bei leichteren Beschwerden des klimakterischen Syndroms seien nicht hormonelle Therapieoptionen häufig genügend, sagt die Gynäkologin. Mit Phytoöstrogenen (Isoflavone) oder Pflanzenextrakten der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, 13 mg/Tag) können die Wechseljahrsbeschwerden ohne Wirkung auf die Brustdrüse oder die Gebärmutter gelindert werden. Ausserdem sind Gabapentin wie auch Serotoninwiederaufnahmehemmer, insbesondere Venlafaxin, eine Option bei vasomotorischen Beschwerden bei Frauen mit kontraindizierter Hormonersatztherapie (HRT).

Eine HRT braucht neben einer Indikation eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei vorzeitiger Menopause ist die HRT absolut indiziert, bei früher Menopause dringend empfohlen. Bei zeitgerecht eintretender Menopause ist eine HRT innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Beginn bis zum Alter von

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Ein Östrogenmangel kann zahlreiche Beschwerden auslösen und zu postmenopausalen Spätfolgen wie beispielsweise Osteoporose, urogenitale Atrophie, urogenitale Erkrankungen oder zerebrale Veränderungen führen.
- ▶ Eine Hormonersatztherapie ist dringend indiziert bei Menopause praecox und empfohlen bei früher Menopause.
- ▶ Vor Therapiebeginn sind eine ausführliche Aufklärung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung angebracht.



In der Hitze wallen muss nicht sein.

cimifemin® uno/forte – klimakterische Beschwerden hormonfrei behandeln.

INDIVIDUELL DOSIERBAR.²

PFLANZLICH.

KASSENZULÄSSIG.*

www.zellermedical.ch

zeller  **medical**

Z: Trockenextrakt aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze (Ze 450; DEV 4,5–8,5:1, 60% Ethanol [V/V]), **cimifemin® uno:** 6,5 mg Trockenextrakt Ze 450; **cimifemin® forte:** 13 mg Trockenextrakt Ze 450 I: Linderung von Beschwerden in den Wechseljahren wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Nervosität und Verstimmungszustände **D:** 1 Tablette täglich; Einnahme über mehrere Monate (mindestens 6 Wochen) empfohlen, jedoch ohne ärztlichen Rat nicht länger als 6 Monate **KI:** Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe oder auf Ranunculaceen (Hahnenfussgewächse); bei vorbestehender Leberschädigung wird von der Einnahme abgeraten **IA:** Keine bekannt **S/S:** Während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht vorgesehen **UW:** Ödeme (im Gesicht und am Körper), Magenbeschwerden, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Brustspannen und -schwellung, Schmier- oder Zwischenblutungen sowie wiederkehrende Regelblutungen; in einzelnen Fällen Hinweise auf teils schwerwiegende Leberschädigungen (z. B. abnormale Leberfunktionswerte, Ikterus, Hepatitis) **P:** 30 und 90 Tabletten **VK:** D, kassenzulässig* **Zulassungsinhaber:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn, Tel. 071 466 05 00 **Detaillierte Arzneimittelinformationen:** www.swissmedinfo.ch (Stand der Information: Februar 2015)

¹IMS. Schweizerischer Diagnosen Index (SDI). Anzahl Verschreibungen (RX) in der Indikation klimakterische Störungen (N95). Periode: MAT Juni 2013. ²Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. * cimifemin® uno ist kassenzulässig; cimifemin® forte ist kassenzulässig mit einer Limitation von 3 Monaten. 2018/1040

60 Jahren eine Option. Die 2002 und 2004 publizierten Ergebnisse der Studie WHI (Women's Health Initiative) hatten zu einer massiven Verunsicherung der Patientinnen und Ärzte und zu millionenfachem Absetzen der HRT geführt. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die peri- und postmenopausale Hormontherapie während 5 bis 7 Jahren (Östrogen plus Gestagen [n = 16 608] bzw. Östrogen allein bei hysterektomierten Frauen [n = 10 739], 13 Jahre Follow-up) vor chronischen Erkrankungen schützt. Die Resultate zeigten ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Brustkrebs unter der Kombinationstherapie, unter der Monotherapie ein erhöhtes Hirn Schlagrisiko (1, 2).

Aus heutiger Sicht waren die teilnehmenden Patientinnen mit Durchschnittsalter von 63 Jahren zu alt und zu weit weg vom Beginn der Menopause. Jede zweite Frau hatte auch schon bedeutende Risiken wie Adipositas, Hypertonie, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen oder rauchte. Eine spätere Auswertung der kumulativen Daten der WHI-Studie zeigte für die Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen unter alleiniger Gabe oraler konjugierter equiner Östrogene ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Karzinome sowie Gesamtmortalität (3).

Aktuelle Interpretation

Nach heutiger Einschätzung kann eine HRT bei starken postmenopausalen Beschwerden und Abwesenheit von kardiovaskulären Risiken (< 5%) sowie innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Beginn der Menopause erwogen werden (4). Liegt das kardiovaskuläre Risiko zwischen 5 und 10 Prozent, soll eine transdermale HRT-Therapie gewählt werden. Bei systemischer Östrogentherapie (Östradiol, Östradiolvalerat) bei nicht hysterektomierten Frauen soll ein Gestagenpräparat

(Progesteron) dazugegeben werden, um eine Hyperplasie des Endometriums zu vermeiden. Bei niedrig dosierten oder lokalen Östrogenpräparaten (Östriol) besteht keine dahingehende Gefahr. Eine weitere Möglichkeit ist die Verabreichung von selektiven Östrogenmodulatoren. Etwa 1 bis 2 Jahre nach Menopausebeginn kann Tibolon verabreicht werden. Dieses wirkt durch seine östrogene, gestagene und androgene Partialwirkungen klimakterischen vasomotorischen Beschwerden entgegen, reduziert das Risiko für Osteoporose und hat einen günstigen Effekt auf die Libido. In der späten Postmenopause findet Raloxifen Anwendung. Es zeichnet sich durch eine signifikante osteoprotektive Wirkung aus und wirkt antagonistisch auf Endometrium und Brustdrüse. Eine Wirkung auf vasomotorische Beschwerden fehlt dagegen, und Beinkrämpfe sowie thromboembolische Erkrankungen können auftreten. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Menopause», FOMF Allgemeine Innere Medizin, 29. Januar bis 1. Februar 2020 in Basel.

Referenzen:

1. Rossouw JE et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Anderson GL et al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
3. Manson JE et al.: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-1366.
4. Manson JE et al.: Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22: 247-253.

Weibliche Lustlosigkeit: Stolpersteine und Strategien

Diagnostik und Therapie von chronischen Sexualstörungen bei Frauen

Jede zehnte Frau leidet unter ihrer Lustlosigkeit. Sehr viel mehr Frauen, nämlich jede dritte, haben keine Lust, leiden aber nicht darunter, suchen demzufolge auch keine Hilfe. Oft fällt es Frauen mit Sexualproblemen schwer, dieses Thema beim Arzt anzusprechen. In der Praxis lauern dann einige Stolpersteine, die es aus dem Weg zu räumen gilt. Mit einem guten sexualmedizinischen Wissen lässt sich die weibliche Lustlosigkeit meist gut behandeln.

Elia Bragagna

Der schwierigste Schritt ist sicherlich der Einstieg, denn nur 6 Prozent der in einer US-Studie befragten Frauen gaben an, sich dafür gezielt einen Termin geben zu lassen (1). In den allermeisten Fällen findet das Gespräch über ihr sexuelles Problem während einer Routineuntersuchung statt oder bei einem Arztbesuch aus irgendeinem medizinischen Grund. Die Herausforderung besteht dabei meistens darin, abschätzen zu können, wie viel Zeit für dieses unerwartete zusätzliche Feld zur Verfügung steht, ohne dabei den Routinebetrieb zu stören.

MERKSÄTZE

- ▶ Die Therapie der weiblichen Lustlosigkeit mag im ersten Moment kompliziert und aufwendig erscheinen. Sie ist es aber nicht, wenn man die ersten Stolpersteine meidet und für die zwei wichtigsten Hürden (sexualmedizinische Wissensdefizite und knappe Zeitressourcen) eine Lösung findet.
- ▶ Sexualmedizinisches Wissen kann man sich relativ leicht in entsprechenden zertifizierten Lehrgängen aneignen. Gleichzeitig baut man sich dabei auch ein interdisziplinäres sexualmedizinisches Netzwerk auf, um Patientinnen im Bedarfsfall weiterleiten zu können. Im Anschluss daran fällt es einem leicht, in kürzester Zeit eine seriöse Sexualanamnese zu erheben und eine sexualmedizinische Diagnose zu stellen, aus der klar ersichtlich ist, auf welcher Ebene die Ursachen der Sexualstörung liegen und mit welchen passenden Therapieoptionen diese behandelt werden kann.
- ▶ Patientinnen mit chronisch bestehenden Sexualstörungen können nicht mit einer einzigen Intervention geheilt werden. Dies gilt es auch den Patientinnen zu vermitteln. Es werden einige Schritte zur Therapieoptimierung notwendig sein, bis die Betroffene wieder eine für sie befriedigende Sexualität erleben kann.

Ohne gezielte Sexualanamnese geht es nicht

Achtung: Steht wenig Zeit zur Verfügung, sollte der Patientin in wertschätzender Art und Weise gezielt dafür ein Ersatztermin angeboten werden. Wenn genügend Zeit zur Verfügung steht, gilt es, den nächsten Stolperstein zu meiden. Wer hofft, ohne eine gezielte Sexualanamnese, einfach mittels eines Tipps oder eines Rezepts, das Problem beheben zu können, handelt nicht nur unseriös, sondern wird auch in den seltensten Fällen helfen können. Es gibt nicht «die typische lustlose Frau». Es gibt vitale und/oder kranke, betagte Frauen, die unter dem Symptom leiden, genauso wie junge, sportliche und/oder kranke Frauen und unterschiedliche Frauen in der Phase des Wechsels. Jede mit einer anderen sexuellen Vorgeschichte und vor allem mit einem unterschiedlichen Partner. Die einen haben einen verständnisvollen Partner, der verstehen kann, dass ein Therapieerfolg sich oft erst nach einer gewissen Zeit einstellt. Andere haben Partner, die das überhaupt nicht interessiert. Sie wollen so schnell wie möglich eine Partnerin, die sexuell funktioniert.

Unwissenheit über weibliche Sexualität ist einer der häufigsten Stolpersteine. Die klassische Aussage zu diesem Thema («Weibliche Sexualität findet im Hirn statt!») zeugt vor allem von der Unwissenheit der Kollegen. Natürlich findet Sexualität auch im Hirn statt, sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Nur was ist damit gemeint? Die allermeisten assoziieren damit, dass mit der Patientin psychisch etwas nicht stimmt. Das assoziieren auch die Patientinnen, die diesen Satz von ihren Ärzten hören. Das Gehirn von Frau und Mann speichert vom ersten Moment des Lebens an Erfahrungen ab, die sie im Umgang mit emotionalen und körperlichen Bedürfnissen, Nähe und Abgrenzungsbedürfnissen sowie mit körperlichen und psychischen Übergriffen von ihrer prägenden Umgebung und vielem mehr erlebt haben. Im konkreten Kontakt mit einem Sexualpartner findet automatisch ein Abgleich mit den gespeicherten Erfahrungen statt. Löst der Abgleich eine positive Vorfremde aus, wird das parasymphatische System akti-

viert, das den Körper für eine sexuelle Begegnung bereit macht. Führt der Abgleich allerdings zu Irritationen, dann reagiert der Körper abwehrend, sympathikoton. Eine ungestörte Sexualität von Frau und Mann ist also das Endergebnis einer möglichst störungsfreien Sexualentwicklung, von persönlichen Lernerfahrungen und von ungestörten Körperfunktionen.

Im Praxisfall wird es daher nötig sein, sich zuallererst zu vergewissern, dass all die Strukturen, die eine ungestörte Sexualität ermöglichen (zentrales Nervensystem [ZNS], nervale, endokrine, kardiovaskuläre, muskuläre und genitale Strukturen), intakt sind, also nicht von sexualrelevanten Erkrankungen, Operationen, Traumata, Bestrahlungen oder Medikamenten beeinträchtigt sind. Wenn hier keine Auffälligkeiten vorliegen, sollte im Rahmen einer kurzen Sexualanamnese erhoben werden, welche partnerschaftlichen, beruflichen, finanziellen oder familiären Stressoren der Frau zusetzen, sodass ihr System beziehungsweise ihr Körper sympathikoton reagiert und sie deshalb Sexualität meiden möchte.

Im Stress des Routinebetriebs wird oft übersehen, dass eine der Ursachen für weibliche Lustlosigkeit ein Sexualproblem des Partners ist. So ist zum Beispiel jede zweite Partnerin eines Mannes mit Ejaculatio praecox lustlos. Von diesen leiden 78 Prozent an irgendeiner Sexualstörung. Ejaculatio praecox zählt zu den häufigsten Sexualstörungen des Mannes (2). Genauso können natürlich alle anderen Sexualstörungen des Partners die Lust der Frau negativ beeinflussen (3).

Achtung! Hat eine lustlose Frau, die ärztliche Hilfe sucht, immer eine Sexualstörung? Sehr häufig, fast in den meisten Fällen, kommt die Frau, weil sie nicht so häufig oder in den Abständen Sex haben will wie ihr Partner. Dabei handelt es sich nicht um eine Sexualstörung, sondern um ein partnerschaftsdynamisches Problem, bei dem nicht die Frau behandelt gehört, sondern das Paar, das eine für beide befriedigende Lösung finden muss.

Als ein grosser Stolperstein erweist sich noch unser gesellschaftliches Bild der Lust, das geprägt ist von der spontanen Lust, wie sie klischeehaft den Männern zugeschrieben wird. Sehr viele Männer geben an, dass ihre Frauen im Laufe der Jahre kaum mehr von sich aus ein sexuelles Bedürfnis verspüren und nicht mehr auf sie zugehen. Es stimmt, dass ein Grossteil der Frauen nach der Verliebtheitsphase ein anderes Muster der sexuellen Lust beschreibt. Sexuelle Lust entsteht bei ihnen oft durch intime Nähe, ein gutes Gespräch, schöne gemeinsame Erlebnisse, zärtliche Zuwendungen und vieles mehr. Das entspricht eher der responsiven Lust. Die Frau reagiert auf Intimität körperlich mit einem sexuellen Bedürfnis. Diese Frauen sind also keinesfalls lustlos. Sie haben nur andere Startimpulse, als uns über Softpornos vermittelt wird. In diesem Fall gilt es, für die Patientin herauszufinden, welche Situationen dafür geeignet sind, intime Nähe beim Paar zu erzeugen.

Ursachenforschung auf mehreren Ebenen

Vor jeder Therapiemassnahme wird erhoben, auf welcher Ebene die Ursache der Sexualstörungen liegt: auf der somatischen, psychischen, sozialen und/oder einer gemischten Ebene.

Somatisch bedingte Lustlosigkeit

Grob lassen sich drei Themenschwerpunkte bei somatisch bedingter Lustlosigkeit herausarbeiten: sexualrelevante Erkrankungen, endokrine Einflussfaktoren und Medikamente (4, 5).

Sexualrelevante Erkrankungen

Zu den wichtigsten Störfaktoren zählen bei den Frauen chronische Müdigkeit, Erschöpfung, Depression, Angststörungen, Harninkontinenz, der allgemeine Gesundheitszustand, Hypo- oder Hyperthyreose.

Endokrine Einflussfaktoren

Ein Absinken der Steroidhormone ist oft von einem verminderten sexuellen Interesse begleitet, denn Östrogene und Androgene aktivieren im ZNS das neurobiologische System des Sexualtriebs und regeln peripher unter anderem die genitale Durchblutung, die Elastizität und die Sensibilität der vulvovaginalen Strukturen.

Medikamente

Medikamente mit folgenden Wirkungen haben ein kontrasexuelles Potenzial:

- ▲ zentralnervös wirksame Medikamente (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika, Lithium)
- ▲ endokrin wirksame Medikamente (z. B. Antiandrogene, Antiöstrogene, Aromatasehemmer, hormonelle Kontrazeptiva, H2-Rezeptor-Blocker, Spironolactone)
- ▲ vegetativ/durchblutungsregulierend wirksame Medikamente (z. B. Betablocker, Thiaziddiuretika, Anticholinergika).

Psychosoziale Hauptrisikofaktoren

Die Zugehörigkeit zu einer unteren sozialen Schicht, eine längere Partnerschaft (v. a. mehr als 20 Jahre), gepaart mit partnerschaftlicher und sexueller Unzufriedenheit und der Unfähigkeit, (sexuelle) Bedürfnisse zu kommunizieren, zählen zu den Hauptursachen psychosozial verursachter Lustlosigkeit (1).

Therapieoptionen

Wenn die Ursachen der Lustlosigkeit erhoben worden sind, wird mit der Patientin das passende Therapieangebot (somatopsychosozial) besprochen (4, 5).

Die Basisberatung ist dabei immer ein integraler Bestandteil jeder Therapiemassnahme. Die Patientin kann so den Zusammenhang zwischen der Ursache der Lustlosigkeit und der daraus resultierenden Sexualstörung verstehen, und es kann damit leichter eine Verbesserung eintreten.

Sollten psychotherapeutische Interventionen nötig sein, gilt es, sich zuerst bewusst zu machen, ob man fachlich und zeitlich in der Lage ist, das abzudecken. Auf keinen Fall sollte man, nur damit etwas angeboten wird, mit irgendwelchen Tipps aufwarten, die nicht auf konkreten Anhaltspunkten basieren. Nichts irritiert Patientinnen mehr als der Standardtipp bei Alltagsstress: «Trinken Sie ein Glas Sekt, und Sie werden sehen, die Lust kommt ganz von selbst.» Stellt sich heraus, dass die Frau ein komplett sexualfeindliches Leben führt, in dem es keinen Platz für ihre eigenen Bedürfnisse gibt, keine Zeit für Erholung und schon gar keine Zeit für das Paar,

kann man versuchen, ihr den Blick dafür zu öffnen, dass eine sexualfreundliche Lebensgestaltung essenziell ist, damit – aus neurobiologischer Sicht – der Körper überhaupt ein Bedürfnis für Sexualität entwickeln kann. Oft benötigen die Frauen aber eine sexualtherapeutische Begleitung, vor allem dann, wenn die Sexualstörung schon sehr lange besteht und daraus eine negative Beziehungsdynamik entstanden ist.

Bei der Therapie der somatisch bedingten Lustlosigkeit gilt es zuallererst, immer zu evaluieren, ob somatische Faktoren, die zu einer Lustlosigkeit führen können, eventuell einer Therapieoptimierung bedürfen (z. B. inadäquat therapierte Depression). Ebenso gilt es zu überprüfen, ob kontrasexuelle Medikamente eventuell ersetzt werden können oder deren Dosis reduziert werden kann und ob der Hormonstatus passt.

Medikamentöse Therapie der Lustlosigkeit

Das Expertenteam der Internationalen Gesellschaft für Sexualmedizin (ISSM) überprüfte die bestehende wissenschaftliche Literatur zur Therapie der weiblichen Lustlosigkeit. Im Folgenden werden die Schlüsse, die in den Standard Operating Procedures (SOP) zusammengefasst wurden, dargestellt.

Hormonelle Therapie

Eine systemische oder lokale Östrogentherapie ist, wenn die Patientin es wünscht und keine Kontraindikationen bestehen, bei den klassischen peripheren Symptomen als Folge des Östrogenmangels indiziert, also bei vaginaler Atrophie, verminderter genitaler Vasokongestion und Lubrikation, Abnahme der lustvollen genitalen Erregungsempfindung und des Erregungsaufbaus mit resultierenden Orgasmusproblemen.

Die Datenlage zu Testosteron ist noch widersprüchlich. Zudem gibt es seit 2012 kein zugelassenes Präparat am Markt. Die Wirksamkeit von Dehydroepiandrosteron (DHEA) konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings scheint sich mit der intravaginalen DHEA-Applikation eine vielversprechende Option aufzutun. Tibolon konnte in Studien seine positiven Effekte unter Beweis stellen.

Zentral wirksame Medikamente

Offiziell sind, auch in der Schweiz, keine zentral wirksamen Medikamente zugelassen. Oxytocin zeigte sich in Studien Placebo nicht überlegen. Seit einigen Jahrzehnten wird «off-label» das Antidepressivum Bupropion mit seiner dopaminergen/noradrenergen Wirkung angewendet. Vorsicht bei der Kombination mit Medikamenten mit einem CYP2D6-enzymatischen Abbauweg! Bupropion reduziert zum Beispiel den aktiven Metaboliten von Tamoxifen.

Peripher wirksame Medikamente

Phosphodiesterase-(PDE-)5-Inhibitoren werden erfolgreich «off-label» zur adjuvanten Behandlung der genitalen Erregungsstörung mit ihren negativen Folgen für die responsive Lust angewandt. Dies betrifft vor allem postmenopausale Frauen oder solche, bei denen die genitale Erregung durch Krankheiten, Operations- und Bestrahlungsfolgen oder Medikamentennebenwirkungen beeinträchtigt ist. Sie können von der substanzinduzierten Vasodilatation und Vasokongestion profitieren (z. B. Frauen mit Multipler Sklerose, Diabetes mellitus).

Ein pflanzliches Medikament zur Behandlung der weiblichen Lustlosigkeit wird aus den Blättern der südamerikanischen Pflanze *Turnera diffusa* gewonnen (6). Das Medikament wirkt über drei Ansatzpunkte. Zum einen wirkt es im ZNS über die GABA-(γ -Aminobuttersäure-) und die Glutamatrezeptoren stressreduzierend, zum anderen verbessert es durch Erhöhung des Testosteronspiegels die sexuelle Motivation. In der Peripherie fördert *Turnera diffusa* die genitale Erregung und damit die Lubrikation, indem sie die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) anregt und dessen Abbau hemmt. Wie bei allen pflanzlichen Medikamenten bedarf es einer mehrwöchigen Einschleichphase, bevor sich die volle Wirkung entfalten kann. ▲

Dr. med. Elia Bragagna

Ärztin für Allgemeinmedizin und Psychosomatik, Psycho- und Sexualtherapeutin
A-1190 Wien

Interessenlage: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien als Nachdruck aus «JATROS Gynäkologie & Geburtshilfe» 1/2019 in «Der Allgemeinarzt» 41/2019. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.

Literatur:

1. Shifren JL et al.: Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5): 970–978.
2. Hobbs K et al.: Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008; 20(5): 512–517.
3. Fisher WA: Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med* 2005; 2(5): 675–684.
4. Bitzer J et al.: Sexual desire disorder in women. Introduction and overview. Standard operating procedure (SOP Part 1). *J Sex Med* 2013; 10(1): 36–57.
5. Hartmann U: *Sexualtherapie*. Springer, 2018.
6. Szewczyk K, Zidorn C: Ethnobotany, phytochemistry, and bioactivity of the genus *Turnera* (Passifloraceae) with a focus on *damiana*-*Turnera diffusa*. *J Ethnopharmacol* 2014; 152(3): 424–443.

Diabetes und Herz-Kreislauf-Risiken

Sind Frauen gefährdeter als Männer?

Schon vor mehr als 20 Jahren deuteten klinische Daten darauf hin, dass Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine höhere Gesamt- wie auch kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit aufweisen als männliche Diabetespatienten und dass bei ihnen auch ein grösseres Risiko besteht, eine koronare Herzkrankheit oder eine Herzinsuffizienz zu entwickeln oder einen Schlaganfall zu erleiden. Die Ergebnisse einer grossen retrospektiven Registerstudie aus Dänemark bestätigen nun diesen Verdacht.

European Heart Journal

Ein bereits in Studien vor der Jahrtausendwende beobachteter geschlechtsbedingter Unterschied bezüglich des Einflusses von Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) auf die Häufigkeit von kardiovaskulären (CV) Ereignissen könnte sich durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Diabetesmedizin in den letzten beiden Dekaden durchaus nivelliert haben. Neuere Forschungsergebnisse zu diesem Aspekt waren zumindest widersprüchlich. Inwieweit eine solche Geschlechterdifferenz altersabhängig sein könnte oder auch im Falle wieder auftretender CV-Komplikationen zu beobachten ist, wurde dagegen bis anhin kaum untersucht.

Ein dänisches Forscherteam ist diesen Fragen nun im Rahmen einer landesweiten retrospektiven Registerstudie auf der Basis aktueller Daten erneut nachgegangen. Die untersuchte Population umfasste die Gesamtheit der im Studienzeitraum (1.1.2012 bis 31.12.2016) 40 bis 89 Jahre alten Dänen, die hinsichtlich Diabetesstatus, Komorbiditäten und Medikation anhand eines Abgleichs der in diversen nationalen, allgemeinbevölkerungsbasierten wie auch gesundheitsbezogenen Registern (ärztliche Diagnosen/Medikamentenverschreibung, amtliche Todesursachen u. a.) erfassten individuellen Daten charakterisiert und kategorisiert wurden.

Den kombinierten primären Endpunkt der Studie bildete das Auftreten von MACE-HF, also von bedeutenden CV-Ereignissen (major adverse cardiovascular events, MACE: erstmaliger Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, CV-bedingter Tod) inklusive Herzinsuffizienz (heart failure, HF). Sekundäre Endpunkte waren das erstmalige und das erneute Auftreten von Myokardinfarkten,

HF, ischämischen Schlaganfällen und Tod jedweder Ursache.

Insgesamt mehr CV-Ereignisse bei Männern ...

In die statistische Analyse gingen die Daten von insgesamt 218 549 DMT2-Patienten (46% weiblich [w]) ein. Diese Population zeigte zu Beginn des Erfassungszeitraums eine höhere Belastung mit (behandelten) Komorbiditäten als Personen ohne Diabetes, welche sich jedoch zwischen Männern und Frauen ungeachtet des Diabetesstatus nicht nennenswert unterschied. Wie die Auswertung der 121 747 im Untersuchungszeitraum (13 Mio. Personenjahre [PJ]) Follow-up) in der Gesamtpopulation neu aufgetretenen MACE-HF ergab, waren die absoluten Ereignisraten bei den männlichen (m) Patienten höher als bei den weiblichen (mit DMT2: 24,9 [m]/19,9 [w] pro 1000 PJ; ohne DMT2: 10,1/7,0 pro 1000 PJ).

Beim Vergleich von Individuen mit DMT2 und solchen ohne liess sich allerdings für Frauen eine höhere diabetesassoziierte relative MACE-HF-Rate errechnen als für Männer (w: 2,8 [95%-Konfidenzintervall {KI}: 2,9–2,9]; m: 2,5 [95%-KI: 2,4–2,5]; w/m-Ratio: 1,15 [95%-KI: 1,11–1,19; $p < 0,001$]). Ein entsprechender statistisch signifikanter Vorteil für Männer war auch für die sekundären Endpunkte Myokardinfarkt, HF und ischämischer Schlaganfall, nicht jedoch hinsichtlich der Sterblichkeit jedweder Ursache zu beobachten.

... diabetesassoziiertes CV-Risiko aber bei Frauen höher

Die Inzidenzraten für MACE-HF und alle sekundären Endpunkte stiegen mit

zunehmendem Alter an und waren diabetes- und altersunabhängig jeweils bei Männern höher als bei Frauen. Die diabetesassoziierten relativen Raten von CV-Komplikationen waren demgegenüber für sämtliche Endpunkte bei jüngeren Individuen am höchsten und nahmen mit zunehmendem Alter ab, wobei die relativen MACE-HF-Raten beim weiblichen Geschlecht in allen Alterskategorien höher ausfielen als bei Männern, mit einer maximalen w/m-Ratio in der Altersgruppe der 50- bis 60-jährigen Frauen. Ähnliche Ergebnisse zu Ungunsten der Frauen zeigten sich auch bei den sekundären Endpunkten mit Ausnahme ischämischer Schlaganfälle bei unter 45-Jährigen, von denen mehr Männer betroffen waren. Dagegen liessen sich bei der Analyse von rekurrenden CV-Ereignissen diese geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht mehr nachweisen.

Laut den Autoren der Registerstudie könnte eine der möglichen Ursachen der bei Frauen mit DMT2 vor allem im jüngeren Alter höheren Inzidenzraten für das erstmalige Auftreten von CV-Ereignissen darin liegen, dass die Erkrankung mit Sexualhormonen (Östrogene) interagiert und so deren protektive Effekte auf atherosklerotische Prozesse vermindert. Für ein tieferes Verständnis der Mechanismen, die den geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich diabetesbedingter CV-Komplikationen zugrunde liegen, sind jedoch weitere Studien erforderlich. **RABE ▲**

Quelle: Malmberg M et al.: Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J* 2020; 41: 1346–1353.

Interessenlage: Die Autoren der referierten Studie haben keinerlei Interessenkonflikte deklariert.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Schwangerschaft bei mildem Erkrankungsstatus kein Problem

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (IBD) ist in der zweiten bis vierten Lebensdekade am höchsten, und viele Frauen mit IBD glauben, dass sie auf Kinder verzichten sollten. Eine kürzlich publizierte Studie aus Korea bestätigt, dass IBD per se kein Grund ist, einer IBD-Patientin von einer Schwangerschaft abzuraten.

Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Die Autoren der retrospektiven Kohortenstudie stützen sich auf Daten der nationalen koreanischen Krankenversicherung, in der 98 Prozent der Bevölkerung erfasst sind. Ausgewertet wurden die Daten von 2058 Frauen mit IBD, die zwischen 2007 und 2016 schwanger waren; 589 hatten Morbus Crohn und 1469 Colitis ulcerosa.

Die Schwere der Erkrankung zu Beginn der Schwangerschaft wurde anhand der Medikation abgeschätzt und in zwei Kategorien eingeteilt: keine bis leichte Krankheitsaktivität und mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität. Als Kontrolle dienten 20 580 Schwangere gleichen Alters ohne IBD.

Folgende Schwangerschaftskomplikationen wurden in Bezug auf IBD analysiert: Frühgeburt, Präeklampsie/Eklampsie, Schwangerschaftsdiabetes, Totgeburt, vermindertes intrauterines Wachstum des Fetus (vermindertes Geburtsgewicht).

Im Allgemeinen war die Schwangerschaftsquote der Frauen mit IBD niedriger als bei Frauen ohne IBD (25,7% vs. 32,3%; $p < 0,001$), was nach Ansicht der Studienautoren weniger an mangelnder Fertilität als am freiwilligen Verzicht auf eine Schwangerschaft wegen der IBD gelegen haben dürfte.

Krankheitsaktivität ist entscheidend

Die Studie zeigt, dass für die Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen bei IBD in erster Linie die Krankheitsaktivität entscheidend ist. Bei den Schwangeren ohne oder mit nur leichter IBD-Aktivität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den oben genannten Parametern im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Schwangere, deren IBD als mittelschwer bis schwer eingestuft wurde, hatten hingegen eine niedrigere Rate an Lebendgeburten (65% vs. 69,9%; OR: 0,79; 95%-KI: 0,66–0,94). Auch die Rate der Spontanaborte war bei ihnen höher als bei Frauen ohne IBD (14,9% vs. 11,9%; OR: 1,33; 95%-KI: 1,04–1,68) sowie die Anzahl der Kaiserschnitte (46,4% vs. 38,8%; OR: 1,41; 95%-KI: 1,14–1,74). Ein intrauteriner Wachstumsverzug des Fetus war insgesamt selten, jedoch deutlich häufiger bei Schwangeren mit mittelschwerer bis schwerer IBD (3,4% vs 1%; OR: 3,20; 95%-KI: 1,75–5,84).

Keinen Unterschied fand man zwischen den Schwangeren mit IBD aller Aktivitätsgrade und der Kontrollgruppe bezüglich der Risiken für Präeklampsie/Eklampsie, Schwangerschaftsdiabetes

und Totgeburten. Das Risiko einer Frühgeburt wird durch eine IBD ebenfalls nicht gesteigert. Bei den Schwangeren ohne oder mit nur leichter IBD war es sogar niedriger als in der Kontrollgruppe ohne IBD (1,3% vs. 2,2%).

Krankheitsaktivität vorher minimieren

Diese Studie bestätigt aktuelle Empfehlungen, wonach bei Kinderwunsch einer IBD-Patientin die Krankheitsaktivität erfasst und gegebenenfalls durch eine geeignete Medikation minimiert werden sollte. Eine kortikosteroidfreie, durch Endoskopie oder andere objektive Marker bestätigte Remission sollte mindestens 3 Monate vor Eintritt der Schwangerschaft bestehen. «Wir schlagen vor, dass Frauen mit einer IBD, die schwanger werden wollen, intensiver behandelt werden, um die Remission zu erreichen», so das Fazit der Studienautoren aus Korea.

RBO ▲

Quelle:

Lee HH et al.: Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(9): 861–869.

Interessenlage: Die referierte Studie wurde vom koreanischen Nationalfonds finanziert.

Epileptischer Anfall, Epilepsie und Syndrome

Was Hausärzte zur neuen Epilepsieklassifikation wissen müssen

Die Therapie eines Patienten mit einer Epilepsie ist differenzierter und umfassender geworden, und sie geht weit über die Verordnung von Antiepileptika hinaus. Die Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien ist wichtig, um den Patienten so gezielt wie möglich zu behandeln. Den Hausärzten kommt dabei eine wichtige Rolle zu, sowohl für die exakte Beobachtung und Beschreibung der Anfälle als auch für die Evaluation von Komorbidität und potenziell ätiologischen Faktoren.

Thomas Dorn

Die Klassifikation pathologischer Phänomene ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung und die Anwendung effizienter Verfahren in Diagnostik und Therapie. Sie ermöglicht die in Praxis und Wissenschaft notwendige Kommunikation zwischen den verschiedenen Akteuren in der Medizin. Im Folgenden werden, ausgehend von den Definitionen für epileptische Anfälle und Epilepsien, die seit 2017 gültigen Klassifikationssysteme der International League Against Epilepsy (ILAE) dargestellt und ihre Relevanz für den klinischen Alltag in der Hausarztpraxis beleuchtet.

Was ist ein epileptischer Anfall ...

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine vorübergehende Funktionsstörung des Gehirns. Es kommt zu einer abnormen Synchronisierung der neuronalen Aktivität in neokortikalen, thalamokortikalen sowie limbischen Netzwerken und auch in Hirnstammnetzwerken. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Funktionsstörung führt das zu unterschiedlichen Symptomen. Diese Symptome und

ihre zeitliche Abfolge, das heisst die Semiologie eines epileptischen Anfalls, geben uns somit Auskunft über den Ort der Entstehung der Anfälle und die zu Beginn beziehungsweise im weiteren Verlauf involvierten Hirnstrukturen.

Die Ätiologie epileptischer Anfälle ist sehr unterschiedlich. Die Semiologie der Anfälle weist nur in sehr seltenen Fällen auf die genaue Ursache hin. Ein epileptischer Anfall kann als provoziertes Anfall in einem vollkommen gesunden Gehirn zum Beispiel durch einen toxischen Einfluss oder einmalig auch im Rahmen einer akuten Hirnerkrankung oder -schädigung auftreten. Hier spricht man (noch) nicht von einer Epilepsie.

... und was eine Epilepsie?

Als Epilepsie bezeichnet man die pathologische Bereitschaft des Gehirns, unter normalen Bedingungen epileptische Anfälle zu generieren. Eine Epilepsie kann somit durch zahlreiche verschiedene, genetisch verursachte oder erworbene Hirnveränderungen beziehungsweise Hirnerkrankungen bedingt sein. Neben epileptischen Anfällen können dabei andere neurologische (z. B. eine Parese), neuropsychologische (z. B. Gedächtnisstörungen) oder auch psychiatrische Symptome (z. B. eine depressive Verstimmung) auftreten.

Gemäss der früheren Definition wurden für die Diagnose einer Epilepsie mindestens zwei unprovokierte epileptische Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden gefordert. In der aktuellen Definition der ILAE sind es das Auftreten mindestens eines, nicht zwingend unprovokierten Anfalls, einer dauerhaften Veränderung im Gehirn, welche die Anfallswahrscheinlichkeit erhöht (z. B. ein Anfall mehr als zwei Wochen nach einem Hirninfarkt), und eventuell assoziierte neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Störungen (1).

Klassifikation der Anfallsformen

Die Klassifikation der epileptischen Anfallsformen wurde in einer umfangreichen, inzwischen ins Deutsche übersetzten Veröffentlichung vorgestellt (2), die durch eine ebenfalls bereits übersetzte Anleitung ergänzt wurde (3). Bei der Klassi-

MERKSÄTZE

- ▶ Die Klassifikation von Anfällen und Epilepsien soll durch einen Neurologen/Epileptologen erfolgen. Dieser ist dabei auf Informationen angewiesen, wie sie am besten zeitnah nach ihrem Auftreten in der Hausarztpraxis oder beim Notfalleinsatz gewonnen werden können.
- ▶ Das Wissen um die Existenz und die Zielsetzung der Klassifikation ist für die Hausarztpraxis relevant, weil es dazu beiträgt, dass Beobachtungen gut strukturiert, die richtigen Fragen gestellt und die relevanten Informationen weitergegeben werden können.
- ▶ Diese Informationen sollten in eigenen, umgangssprachlichen Worten weitergegeben werden.

Tabelle

Parameter zur Klassifikation der Anfallsformen*

Parameter	Fokaler Beginn	Generalisierter Beginn	Unbekannter Beginn	Nicht klassifiziert
Erleben	bewusst/nicht bewusst	-	-	mangelhafte Informationen
Motorisch	Automatismus atonisch klonisch epileptische Spasmen hyperkinetisch myoklonisch tonisch	tonisch-klonisch klonisch tonisch myoklonisch myoklonisch-tonisch-klonisch atonisch epileptische Spasmen	tonisch-klonisch epileptische Spasmen	
Nicht motorisch	autonom Innehalten kognitiv emotional sensibel/sensorisch	(= Absence): typisch atypisch myoklonisch Lidmyoklonien	Innehalten	
Sonstiges	Übergang von fokal zu bilateral tonisch-klonisch	-	-	

*nach (2)

Die genannten Begriffe werden in diesem Artikel nicht näher erläutert; für ausführliche Erklärungen wird auf Fisher et al., 2018 (2), verwiesen.

fikation von Anfällen spielt in erster Linie die durch direkte Beobachtung beziehungsweise in Eigen- und Fremdanamnese erschliessbare Semiologie der Anfälle eine Rolle. Sie kommt allerdings – wie ihre Vorgängerin auch – nicht ganz ohne zusätzliche Informationen aus dem EEG aus, wie weiter unten noch erläutert wird.

Die gesamte Klassifikation der Anfälle ist in der *Tabelle* wiedergegeben.

Fokale, generalisierte und nicht klassifizierte Anfälle

Es geht dabei zunächst um die für die Therapie bedeutsame Unterscheidung von Anfällen mit fokalem Beginn, das heisst einem Beginn in einem umschriebenen Areal im Bereich einer Hirnhemisphäre, und solchen mit generalisiertem Beginn, bei denen von Anfang an beide Hirnhälften in das Anfallsgeschehen einbezogen sind.

Nun gibt es Anfälle, die auch bei Anfallsbeobachtung im Video-EEG weder der einen noch der anderen Kategorie zugeordnet werden können, wofür in der aktuellen Klassifikation neu der Begriff «unbekannter Beginn» eingeführt wurde. In der alten Klassifikation wurden diese als «nicht klassifiziert» bezeichnet. Dieser Begriff ist in der aktuellen Klassifikation nur für die Anfälle reserviert, zu denen dem Arzt nicht genug Informationen vorliegen, um sie zu klassifizieren.

Diese Herangehensweise ist neu und sehr vernünftig. Oft liegen in der Tat nicht genügend Informationen zu der Semiologie eines Anfalls vor. Bevor dann – wie es oft in Arztbriefen der Fall ist – irgendwelche Fachbegriffe verwendet werden, die nicht zutreffen, ist es besser, das fehlende Wissen auch als solches zu kennzeichnen und eine genauere Abklärung anzustreben. Diese umfasst ein Video-EEG-Monitoring, bei dem Patienten während und nach Anfällen befragt werden können und bei dem

sich dann vielleicht sogar herausstellt, dass gar keine epileptischen, sondern dissoziative Anfälle oder Synkopen vorliegen.

Fokale Anfälle

Bei der weiteren Klassifikation der Anfälle mit fokalem Beginn ist vor allem die Unterscheidung in solche mit bewusstem und solchen mit nicht bewusstem Erleben von Bedeutung. Diese Begriffe ersetzen die früheren Begriffe «einfach-fokal» (= «einfach-partiell») beziehungsweise «komplex-fokal» (= «komplex-partiell»), die nicht ohne Weiteres verständlich und immer umstritten waren.

In der Praxis dürfte die Unterscheidung dieser beiden Anfallsformen trotz der neuen Begriffe schwierig sein, da es ohne eine gezielte Befragung des Patienten und seines Umfelds nicht immer möglich ist, die Bewusstseinslage eines Patienten zu beurteilen. So kann es sein, dass ein Patient, der während eines Anfalls nicht ansprechbar wirkt und Automatismen zeigt, sich danach dennoch genau an Ereignisse während des Anfalls erinnert, zum Beispiel an das Hinzukommen einer Person oder daran, welche Worte ihm zugerufen wurden.

Unabhängig von der Dichotomie bewusst/nicht bewusst, bietet das neue Klassifikationssystem noch andere Begriffe an, um fokale Anfälle genauer zu charakterisieren. So wird auch unterschieden zwischen Anfällen mit motorischem Beginn und solchen mit nicht motorischem Beginn. In beiden Kategorien können die auftretenden Phänomene noch genauer weiter klassifiziert werden. Allerdings hängt das von der Beobachtungsgenauigkeit ab, die ausserhalb der Bedingungen eines Video-EEG-Monitorings üblicherweise nicht besonders hoch sein dürfte.

Ausserhalb des Settings eines elektrophysiologischen Labors ist es hingegen oft einfacher, die Frage zu beantworten, ob ein

fokal beginnender Anfall in einen bilateralen tonisch-klonischen Anfall übergeht (früher als sekundär generalisierter Anfall bezeichnet).

Generalisierte Anfälle

Auch bei den Anfällen mit generalisiertem Beginn kann zwischen motorischen und nicht motorischen Anfällen unterschieden werden. Zu Letzteren gehört auch die Absence. Wie in der alten Klassifikation ist auch sie als generalisierter Anfall mit Bewusstseinsstörung ohne motorische Symptome definiert. Sie ist in ihrer typischen Form ohne mitlaufendes EEG nicht zu unterscheiden von einem von Beginn an nicht bewusst erlebten fokalen Anfall mit Innehalten. Eine rein auf semiologischen Aspekten beruhende Anfallsklassifikation gelingt also auch mit der neuen Klassifikation nicht, was in der zuständigen ILAE-Kommission lange diskutiert wurde. Es sei hier noch angemerkt, dass der Begriff «Absence» im deutschsprachigen Raum trotz der nun vorliegenden Klassifikation auch weiterhin sowohl von Laien als auch von Ärzten (inkl. Neurologen) wahrscheinlich nicht korrekt verwendet werden wird. Es ist zu befürchten, dass er auch für alle Anfälle mit Bewusstseinsstörung ohne deutlichere motorische Entäusserungen beziehungsweise für alle Anfälle, die nicht als generalisiert oder bilateral tonisch-klonisch klassifiziert werden, wird erhalten müssen.

Warum ist die korrekte Klassifikation der Anfälle wichtig?

Generalisierte Anfälle haben eine andere Pathophysiologie als Anfälle mit fokalem Beginn. Bei generalisierten Anfällen können bestimmte Antiepileptika, wie zum Beispiel Valproinsäure, besonders gut wirken, während andere, wie zum Beispiel Carbamazepin, sogar Anfälle provozieren können. Bei fokalen Anfällen kann Carbamazepin hingegen sehr gut wirken.

Ausserdem können Patienten mit fokalen Anfällen, die durch Medikamente nicht vollständig unterdrückt werden können, durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei werden (4). Für die Bestimmung des Hirnareals, das bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff entfernt werden muss, um Anfallsfreiheit zu erreichen, ist wiederum die detaillierte Klassifikation der Anfälle eines Patienten anhand deren Semiologie wichtig. Die Symptome zu Beginn eines Anfalls ergeben neben Befunden in EEG und MRI wichtige Hinweise auf ihren Ursprungsort im Gehirn.

Limitationen der neuen Anfallsklassifikation

Obwohl gerade die Charakteristik zu Beginn eines Anfalls besonders wichtig ist, berücksichtigt die neue Klassifikation weniger den Beginn eines Anfalls als vielmehr die für den Anfall charakteristischen Symptome. Es gibt fokale Anfälle, die zunächst bewusst, im weiteren Verlauf aber nicht mehr bewusst erlebt werden; diese werden in der vorliegenden Klassifikation nicht von solchen unterschieden, die von Beginn an nicht bewusst erlebt werden. Der für die Lokalisationsdiagnostik in der Epilepsiechirurgie so wichtige Gesichtspunkt der Anfallsevolution wurde in der neuen Klassifikation nicht konsequent aufgegriffen. Die Klassifikation berücksichtigt indessen eher die Symptome, die für den Patienten und sein Umfeld relevant erscheinen beziehungs-

weise zur Schwere und zum Gefährdungspotenzial eines Anfalls beitragen.

Auch hier zeigt sich, dass an der Erarbeitung der Klassifikation Akteure aus verschiedenen Bereichen der inzwischen schon sehr weit subspezialisierten Epileptologie beteiligt waren. Wir haben es mit einer Kompromisslösung zu tun, die weiterhin zu Diskussionen Anlass geben wird.

Anfälle besser genau beschreiben als falsch klassifizieren

Anhand der oben genannten Erläuterungen wird deutlich, dass es dem nicht überwiegend epileptologisch tätigen Arzt schwerfallen dürfte, einen Anfall korrekt zu klassifizieren. Deshalb sollten alle an der Versorgung eines Patienten mit Epilepsie Beteiligten bemüht sein, einen beobachteten Anfall besser mit ihren eigenen Worten hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs der Symptome genau zu beschreiben, als zu versuchen, den Anfall zu klassifizieren oder mit irgendeinem Fachbegriff zu versehen.

Mit einer guten Beschreibung und genauen Angaben, wie die Informationen zu einem anfallsartigen Ereignis gewonnen wurden, ist dem Neurologen besser gedient als mit falsch angewendeten Fachtermini, wobei im Extremfall ein anfallsartiges Ereignis fälschlicherweise als epileptisch eingestuft wird, dem eine ganz andere Pathophysiologie zugrunde liegt (z. B. eine Synkope oder ein dissoziativer Anfall).

Warum braucht es noch eine (neue) Klassifikation der Epilepsien?

Auch wenn die Klassifikation von Anfällen bereits wichtige Rückschlüsse auf die Therapie zulässt, kann daraus nur in Einzelfällen auf eine bestimmte Ätiopathogenese und damit auch auf spezifischere Therapieoptionen geschlossen werden – so wie das zum Beispiel bei sogenannten gelastischen Anfällen der Fall ist. Diese gehen bei erhaltenem oder leicht beeinträchtigtem Bewusstsein mit einem grund- und emotionslosen Lachen oder Kichern einher und sind oft auf ein Hamartom (Missbildungstumor) im Hypothalamus zurückzuführen, dessen (radio-)chirurgische Entfernung im Gegensatz zur alleinigen medikamentösen Therapie die Anfallsfreiheit ermöglichen kann (5).

Um einen Patienten mit epileptischen Anfällen optimal behandeln und betreuen zu können, ist es notwendig, die Ätiopathogenese sowie Begleitsymptome und Begleitkrankheiten genauer zu bestimmen.

Das wurde bereits in der vorgängigen Klassifikation aus dem Jahre 1989 versucht, in der die Klassifikation der Anfälle in die Kategorien «partiell» («fokal») und «generalisiert» auf einer ersten Achse und die Ätiopathogenese mit den Begriffen «idiopathisch», «symptomatisch» und «kryptogen» auf einer zweiten Achse berücksichtigt wurden. Diese Begriffe widerspiegeln das damals nur gering vorhandene Wissen um die mannigfachen Ätiologien der Epilepsien. Bereits damals hatte man aber erkannt, dass es Epilepsien mit relativ typischen fokalen oder generalisierten Anfällen gibt, die eine gewisse Altersgebundenheit hinsichtlich der Erstmanifestation und auch eines in manchen Fällen möglichen Verschwindens aufweisen und bei denen es zu familiären Häufungen kommt, weswegen man von einer genetischen Ätiologie ausging. Auch mit hochauflösenden MRI-Verfahren hat man bis heute

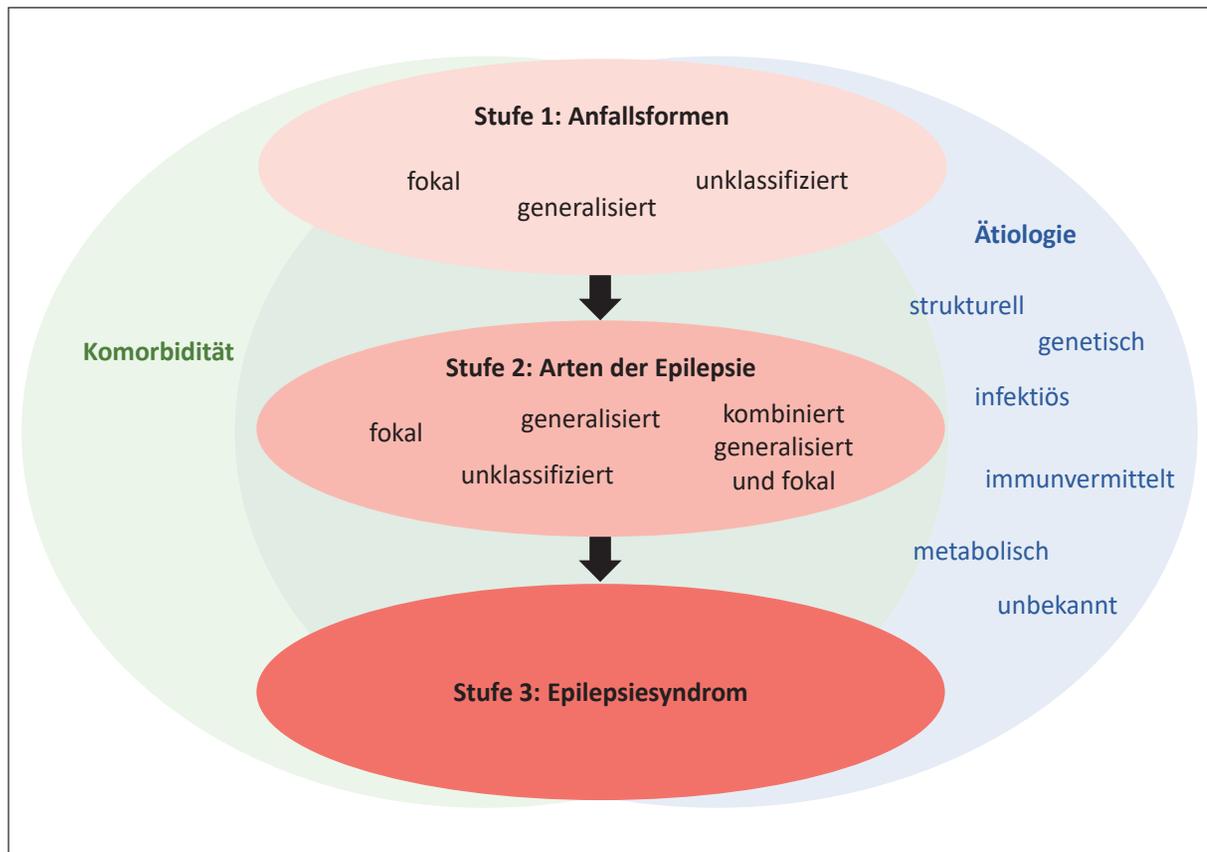


Abbildung: Bestandteile der Klassifikation von Epilepsien. Bei der Diagnose sollten auf allen drei Stufen Ätiologien und Komorbidität berücksichtigt werden (nach [6]). Es sind mehrere Ätiologien bei demselben Patienten möglich.

keine strukturelle Pathologie finden können. Diese Epilepsien bezeichnete man als idiopathisch fokale oder generalisierte Epilepsien. Als symptomatisch wurden hingegen Epilepsien klassifiziert, die auf eine definierte, meist strukturelle Hirnpathologie bezogen werden konnten, die häufig auch noch zu anderen neurologischen Symptomen (z. B. Paresen, intellektuelle Behinderung usw.) führten. Kryptogen waren diejenigen Epilepsien, die weder als idiopathisch noch als symptomatisch klassifiziert werden konnten.

Mit den immensen Fortschritten in den Neurowissenschaften, vor allem in der Neurogenetik und der Neuroimmunologie, und ihren Auswirkungen auf die Therapie in den letzten drei Jahrzehnten entstand die Notwendigkeit, die ätiopathogenetische Achse in einer neuen Klassifikation differenzierter zu gestalten (6).

Anwendung der neuen Epilepsieklassifikation

Ausgehend von der Anfallsklassifikation, erfolgt hier ähnlich wie in der alten Klassifikation zunächst eine Zuordnung in die Kategorien «fokal», «generalisiert», «kombiniert generalisiert und fokal» oder «unklassifiziert». Danach wird gemäss ätiopathogenetischer Kategorien klassifiziert: «strukturell», «genetisch», «infektiös», «metabolisch», «immunvermittelt» oder «unbekannt». In der *Abbildung* wird dieses Vorgehen bei der Klassifikation der Epilepsien veranschaulicht.

Mit «genetisch» sind vor allem die in der alten Klassifikation als idiopathisch bezeichneten Epilepsien gemeint. Der genaue genetische Hintergrund ist aber bei den meisten Be-

troffenen unklar, abgesehen bei einzelnen Familien mit autosomal-dominanten Formen. Man nimmt in den meisten Fällen ein Zusammenspiel von für sich allein nicht überschwellig pathogenen Varianten verschiedener Gene an; umfassend bewiesen wurde diese Hypothese allerdings noch nicht.

Hingegen gibt es Epilepsien bei strukturellen Hirnveränderungen, die eine bereits genau definierte genetische Grundlage haben, trotzdem aber der Kategorie «strukturell» zugeordnet werden müssen. Hierzu zählt zum Beispiel die Epilepsie im Rahmen einer tuberösen Sklerose, einer autosomal-dominant vererbten Phakomatose, bei der auch strukturelle Hirnveränderungen eine Rolle in der Epileptogenese spielen. Hier steht inzwischen eine den vielschichtigen Krankheitsverlauf modifizierende Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Votubia®) zur Verfügung. Das Medikament ist in der Schweiz zugelassen für die Therapie der zum Syndrom gehörenden subependymalen Riesenzellastrzytome und der renalen Angiomyolipome, deren Wachstum gebremst werden kann, sowie als Add-on-Antiepileptikum.

Strukturell bedingt sind auch die Epilepsien nach zerebralen Traumata und Hirninfarkten sowie bei Hirntumoren. In den vergangenen Jahren hat sich auch gezeigt, dass es zerebrale Autoimmunopathien mit epileptischen Anfällen, also immunvermittelte Epilepsien gibt, die zum Teil auf immunologische Therapien sehr gut ansprechen und damit sogar ausheilen können, bei denen Antiepileptika hingegen weitgehend unwirksam sind (4).

Komorbiditäten, seltene Erkrankungen und intellektuelle Behinderung bei Epilepsie

Aus der erwähnten *Abbildung* zur Epilepsieklassifikation geht auch der Bezug zu den von der Ätiologie stark abhängigen Komorbiditäten hervor. Diese zum Beispiel neuropsychologischen oder psychiatrischen Beschwerdebilder bestimmen den Leidensdruck und die Behinderung eines Betroffenen oft mehr als die Anfälle selbst. Während die symptomatische Therapie mit Antiepileptika diese Symptomatiken nur marginal bessern kann, ist das mit auf die Ätiopathogenese gerichteten krankheitsmodifizierenden beziehungsweise kausalen (v. a. immunologischen) Therapien deutlich besser möglich.

Natürlich handelt es sich bei den erwähnten genetisch oder immunologisch bedingten Syndromen und Erkrankungen jeweils um seltene Erkrankungen. Seltene genetische oder immunologische Erkrankungen betreffen jedoch häufig das Gehirn, was wiederum oft zu epileptischen Anfällen führt. Deshalb begegnen Neurologen/Epileptologen relativ häufig Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Die Fortschritte in der Neurogenetik führten darüber hinaus zu der Erkenntnis, dass intellektuelle Behinderungen, in deren Kontext oft auch Epilepsien auftreten, sehr oft eine genetische Grundlage haben, deren Kenntnis nicht nur Auswirkungen auf die Epilepsitherapie, sondern auch auf die gesamte Betreuung des Betroffenen hat.

Bedeutung der neuen Epilepsieklassifikation für die Praxis

Wie für die Klassifikation der Anfallsformen gilt auch für die der Epilepsien, dass die Klassifikation nicht in der Hausarztpraxis erfolgen sollte. Vielmehr soll die Vorstellung der neuen Klassifikation an dieser Stelle den Hausarzt für den Wissenszuwachs sensibilisieren, der in den vergangenen Jahrzehnen stattgefunden und dazu geführt hat, dass die Therapie eines Patienten mit einer Epilepsie differenzierter und umfassender geworden ist und somit weit über die Verordnung von Antiepileptika hinausgeht.

Für die Identifizierung der therapeutisch zunehmend relevanten Ätiologie einer Epilepsie reicht die Beschränkung auf die rein epileptologischen Aspekte nicht aus. Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankungen liefern oft Kenntnisse aus sorgfältig zusammengetragenen Beschwerden und Befunden aus der gesamten medizinischen Vorgeschichte. Diese Informationen sollten beim betreuenden Hausarzt abrufbar sein, da sie von den Patienten selbst und ihren Angehörigen oft nicht erhältlich sind. Die Kenntnis dieser Aspekte begünstigt einen zielgerichteteren Einsatz teurer Laboranalysen und apparativer Diagnostik.

In einem nicht nur auf die Therapie der Anfälle gerichteten Betreuungssetting kommen der Hausarztpraxis als Teil eines Netzwerks vor allem bei Epilepsiepatienten mit Komorbiditäten beziehungsweise seltenen Erkrankungen anspruchsvolle Aufgaben bei der Koordination der verschiedenen Spezialisten und der nicht ärztlichen Therapeuten sowie dem Therapiemonitoring und der Kommunikation mit dem gesamten Familiensystem zu.

Fazit

- ▲ Die neue Klassifikation der epileptischen Anfallsformen und der Epilepsien versucht, das aktuelle Wissen um die vielgestaltigen epileptischen Anfälle und deren vielfältige Ursachen zu bündeln. Sie stellt einen Kompromiss zur Beschreibung des grossen, aber dennoch sehr unvollständigen Wissens um komplexe Krankheitsbilder dar.
- ▲ Der Neurologe/Epileptologe ist bei der Anfallsklassifikation auf Informationen zur Semiologie anfallsartiger Ereignisse angewiesen, wie sie am besten zeitnah nach ihrem Auftreten in der Hausarztpraxis oder beim Notfalleinsatz gewonnen werden können.
- ▲ Diese Informationen sollten in eigenen, umgangssprachlichen Worten und nicht in Form der für die Klassifikation üblichen Fachtermini weitergegeben werden. Die Kenntnis der Belange der Klassifikation trägt dazu bei, dass die Beobachtungen gut strukturiert, die richtigen Fragen gestellt und die relevanten Informationen weitergegeben werden können.
- ▲ Die neue Klassifikation der Epilepsien sensibilisiert für die vielschichtige Ätiopathogenese der Epilepsien, die für Gestaltung und Steuerung der individuellen Therapie immer bedeutender wird.
- ▲ Hausärzte können nicht nur wichtige Informationen für die Etablierung der Diagnose beisteuern, sondern auch die zunehmend nicht mehr nur aus Antiepileptika bestehende Therapie koordinieren und zum Teil monitorisieren, wobei besonders bei Patienten mit einer intellektuellen Behinderung beziehungsweise einer seltenen Krankheit mehrere Komorbiditäten zu beachten sind.

Dr. med. Thomas Dorn
Clinique Bernoise Montana
Leitender Arzt Neurologie
Imp. Palace Bellevue 1
3963 Crans-Montana
E-Mail: thomas.dorn@bernerklinik.ch

Interessenlage: Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen.

Literatur:

1. Fisher RS et al.: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.
2. Fisher RS et al.: Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILA-Klassifikations- und Terminologiekommision. *Z Epileptol* 2018; 31: 272–281.
3. Fisher RS et al.: Anleitung (instruction manual) zur Anwendung der operationalen Klassifikation von Anfallsformen der ILAE 2017. *Z Epileptol* 2018; 31: 282–295.
4. Dorn T: Diagnostik und Therapie der Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2015; 15(23): 542–550.
5. Striano S et al.: The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure* 2005; 14: 232–239.
6. Scheffer IE et al.: ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Z Epileptol* 2018; 31: 296–306.



Auktionsnummer: 0620050



Kinderporträt

Georg Troxler
Öl auf Leinwand
23 x 29 cm (mit Rahmen: 35,3 x 31,5 cm)
Original, signiert, mit Rahmen

Rufpreis (Mindestpreis):

Fr. **500.-**

Versandkosten zulasten des Käufers,
Auktionsgebühr (20 Prozent des Verkaufspreises)
zulasten des Verkäufers

Zum Künstler und zum Werk

Entstehungsjahr 1900

Georg Troxler, geboren 1867 in Stans, studierte in Genf und Paris. Gelistet in SIKART, Lexikon zur Kunst in der Schweiz. Er ist vor allem für seine religiösen Sujets bekannt. Von Georg Troxler stammen u.a. das Deckengemälde Mariä Himmelfahrt und Eckmedaillons Salome mit dem Haupt Johannes des Täufers und Sündenfall, Esther vor Ahasver in der Pfarrkirche Düns (Vorarlberg). Troxler war auch an der Restauration von Gemälden in der Pfarrkirche beteiligt. Er starb 1941 in Luzern.

Auktionsdaten

Auktionsbeginn: Freitag, 12. Juni 2020
Auktionsende: Montag, 29. Juni 2020 (12.00 h)

Steigerungsbedingungen

Die detaillierten Steigerungsbedingungen sowie der Stand der Auktion sind auf der Homepage des Verlags einsehbar:
www.rosenfluh.ch/arsmedici/auktion



Bieten für einen guten Zweck

Die Bilder auf den Titelseiten von ARS MEDICI sowie zusätzlich auf der Auktionsseite angebotene Werke können Sie ersteigern. Zur Steigerung sind alle zugelassen. Bieter müssen beim ersten Interesse zwingend folgende Angaben hinterlassen:

- Name, Vorname
- Adresse, E-Mail

Bieter erkennen mit dem ersten Gebot automatisch die Steigerungsbedingungen (s.u.) an. Mindestpreis ist der Rufpreis. Höhergebote sind möglich in Schritten zu

- Fr. 5.- bis zu Geboten von Fr. 100.-
- Fr. 10.- ab Fr. 101.- bis 200.-
- Fr. 20.- ab Fr. 201.- bis 500.-
- Fr. 50.- ab Fr. 501.- bis 1000.-
- Fr. 100.- ab Fr. 1001.- bis 2000.-
- Fr. 200.- ab Fr. 2001.- bis 5000.-

Sie können auf folgenden Wegen bieten – immer unter Angabe der Auktionsnummer und wenn möglich des Werktitels:

- Per E-Mail an: auktion@rosenfluh.ch
- Per Fax an: 052 675 50 61

Als Bieter erhalten Sie – ausschliesslich zu Bürozeiten – per E-Mail oder Fax eine kurze Bestätigung über Ihr Gebot. Der aktuelle Stand der Auktion ist einsehbar auf unserer Homepage: www.rosenfluh.ch unter der Rubrik «ARS MEDICI Auktion».

Fragen bitte per E-Mail an auktion@rosenfluh.ch
oder telefonisch an 052 675 50 60

Gebote ausserhalb der Bürozeiten (nach 17.00 Uhr und übers Wochenende) werden erst am Folgetag beziehungsweise am ersten Arbeitstag der Woche verarbeitet und eingestellt.

Als Bieter erhalten Sie bei einem Höhergebot eine Nachricht – ausschliesslich per E-Mail oder Fax und nur zu Bürozeiten! Bei einem Bieterwettbewerb vor Auktionschluss kann die Verlagsleitung die Auktion um bis zu eine Stunde verlängern.

Sie können ein Maximalgebot angeben, das geheim bleibt. Bestehende Gebote werden damit nur um den jeweils nächsten minimalen Schritt erhöht. Maximalgebote haben grundsätzlich Vorrang gegenüber Einzelgeboten.

Nach Abschluss der Auktion erhält der Käufer vom Verlag eine Rechnung in Höhe des gewinnenden Gebots plus MwSt. plus allenfalls Versandkosten. Der Versand (Post, auf Wunsch Kurier oder Selbstabholung) des Werks erfolgt nach Eingang der Zahlung. Die Versandkosten werden vom Käufer getragen.

Der Verkäufer eines Werks übernimmt die Auktionsgebühr in der Höhe von 20 Prozent des gewinnenden Gebots. Diese wird durch den Verlag vierteljährlich einer gemeinnützigen Organisation gespendet. Die Auszahlung (80 %) erfolgt innert drei Tagen nach Eingang der Zahlung durch den Käufer.

Rückblick

Die Auktion «Look at a thing
von Jörg Döring»
(Auktionsnummer: 0520049,
siehe ARS MEDICI 10_2020)
läuft noch bis 01. Juni 2020.



Personalisierung der Pharmakotherapie bei Depression

Therapeutisches Drug-Monitoring und Implementierung der Pharmakogenomik

Zur Unterstützung einer pharmakologischen Therapie bei Depression stehen verschiedene biologische Tests zur Verfügung. Im Folgenden ein Überblick über die verfügbaren Tests und deren sinnvollen Einsatz zur Personalisierung der Therapie sowie die Zusammenarbeit zwischen betreuendem Arzt und klinischem Pharmakologen.

Pierre Baumann und Alexander Jetter

Die Depression ist gemäss der WHO weltweit der Hauptgrund für Arbeitsunfähigkeit. Das Risiko, einmal im Leben an einer Depression zu erkranken, erreicht 15 bis 18 Prozent (1). Patienten, die an einer Depression erkranken, werden häufiger beim Allgemeinarzt als in einem psychiatrischen Setting angetroffen (2). Das Schweizerische Gesundheitsobser-

vatorium (Obsan) berichtete 2016, dass 30 Prozent der Bevölkerung an Depression leiden. Bei 73 Prozent der Personen mit starken Depressionssymptomen treten zusätzlich körperliche Beschwerden auf. Personen, welche in den vergangenen 12 Monaten wegen psychischer Beschwerden behandelt wurden, liessen sich zu 41,8 Prozent von einem Psychiater behandeln, zu 38,7 Prozent von Psychologen beziehungsweise nicht ärztlichen Psychotherapeuten, aber auch zu 12,9 Prozent von Allgemeinärzten (3). Es ist jedoch bisher noch nicht gelungen, einen zuverlässigen biologischen Test zu entwickeln, welcher erlaubt, eine «Depression» (Major Depression) zu diagnostizieren oder ihren Verlauf vorherzusagen. Hingegen gibt es im Rahmen der Therapiedurchführung biologische Tests, die zunehmend besser validiert und etabliert sind. So bewähren sich bei einer Pharmakotherapie Plasmaspiegelbestimmungen von psychotropen Pharmaka (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) zur Therapieoptimierung. Ihre Kombination mit pharmakogenetischen Tests sollte zunehmend zur Entwicklung einer personalisierten Therapie führen. Dieser Beitrag möchte aufzeigen, für welche Tests die Evidenz für ihren Nutzen ausreichend ist, um sie in präzisen Situationen klinisch sinnvoll anzuwenden.

Indikationen für das therapeutische Drug-Monitoring von Antidepressiva

- ✓ Dosisoptimierung nach Eindosierung oder nach Dosisänderung von Antidepressiva mit einem hohen TDM-Empfehlungsgrad (obligatorisch z. B. für Lithium)
- ✓ Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Antidepressiva, unzureichende Adhärenz
- ✓ Kein oder ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
- ✓ Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei klinischer Besserung unter der empfohlenen Dosis
- ✓ Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis
- ✓ Messung der Arzneistoffkonzentration zur Bestimmung der individuell optimalen Wirkstoffkonzentration, wenn der Patient den erwünschten Therapieeffekt erreicht hat
- ✓ Kombinationsbehandlung von Antidepressiva mit Wechselwirkungspotenzial oder Verdacht auf eine Arzneimittelinteraktion
- ✓ Anwesenheit einer genetischen Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)
- ✓ Schwangere oder stillende Patientin
- ✓ Patient im Kindes- oder Jugendalter
- ✓ Alterspatient (≥ 65 Jahre)
- ✓ Patient mit Intelligenzminderung
- ✓ Forensischer psychiatrischer Patient
- ✓ Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (hepatische oder renale Funktionsstörung, kardiovaskuläre Erkrankung)
- ✓ Vor Beginn, während und nach Ende einer Therapie, die den Metabolismus des Antidepressivums induziert oder steigert, um Dosisanpassungen vornehmen zu können
- ✓ Klinische Besserung, aber Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei empfohlenen Dosen (mod. nach [4, 5])

Therapeutisches Drug-Monitoring

Im Rahmen einer Psychopharmakotherapie hat sich das TDM zur Therapieoptimierung gut etabliert. Die entsprechenden Konsensusleitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) gibt es seit 2004. Diese Empfehlungen der AGNP-TDM-Gruppe sind kürzlich in einer stark erweiterten und frei zugänglichen Fassung (siehe *Linktipp*) wieder neu aufgelegt worden (4), so auch in einer nur leicht gekürzten deutschen Fassung (5). Diese Übersichtsarbeit basiert auf diesen Konsensusleitlinien, die mit ihren 1385 Literaturstellen auch zur ergänzenden Lektüre einladen.

Indikationen und Empfehlungsgrade für das TDM

Prinzipiell sollte TDM nur in Situationen eingesetzt werden, in denen es, wie im *Kasten* links dargestellt, eine Indikation für die Konzentrationsmessung gibt. Der Nutzen hängt unter

anderem von der antidepressiven Medikation ab. Der unterschiedliche TDM-Empfehlungsgrad ist auf unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften der Medikamente (Beziehung der Blutkonzentrationen zu Wirksamkeit und/oder Toxizität) sowie die Evidenz des Nutzens von TDM für das jeweilige Medikament zurückzuführen (Welche Empfehlung zur Therapieänderung lässt sich aus den Ergebnissen ableiten?). Selbstverständlich besteht bei einer Behandlung mit Lithium die Pflicht, regelmässig Blutbestimmungen durchzuführen; sie geht mit einem hohen Empfehlungsgrad einher, weil durch die Lithiumbestimmung toxische und wirkungslose Behandlungen erkannt und vermieden werden können. Es wurden 4 Empfehlungsgrade definiert: «dringend empfohlen» (Grad 1) (z. B. Lithium), «empfohlen» (Grad 2) (z. B. Amitriptylin, Venlafaxin), «nützlich» (Grad 3) (z. B. Fluoxetin) und «potenziell nützlich» (Grad 4) (z. B. Agomelatin) (siehe *Tabelle*, nächste Seite) (4).

Therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche

In erster Linie interessiert es den behandelnden Arzt zu erfahren, ob die gemessenen Plasmaspiegel des Antidepressivums und seines eventuellen aktiven Metaboliten innerhalb des «therapeutischen Referenzbereichs» liegen*. Diese Information liefert aber noch keine zufriedenstellende Erklärung für die pharmakokinetische Situation des Medikaments beim Patienten. Eine zweite Frage ist deshalb, ob der Plasmaspiegel des Medikaments in dem Bereich liegt, der bei der verschriebenen Dosis zu erwarten ist. Dieser «dosisbezogene Referenzbereich» (*Tabelle*) basiert auf Datenerhebungen bei Patienten, welche weder pharmakogenetische Besonderheiten aufwiesen noch Komedikationen erhielten oder an einer somatischen Krankheit litten, die die Pharmakokinetik des Medikaments beeinflussen könnte. Selbstverständlich sollte es sich um Patienten handeln, bei denen man einigermaßen zuversichtlich ist, dass sie das Medikament auch regelmässig einnehmen. Der für eine bestimmte Dosis normalerweise zu erwartende Plasmaspiegelsbereich kann berechnet werden (siehe *Kasten* unten). Auf Seite 7 ist ein klinisches Beispiel zum besseren Verständnis aufgeführt.

Berechnung des zu erwartenden Plasmaspiegelsbereichs

Zur Ermittlung des zu erwartenden Plasmaspiegelsbereichs muss die Tagesdosis mit den DRC-Faktoren (dose related concentration) multipliziert werden (siehe *Tabelle*). Diese sind aus in der Literatur extrahierten pharmakokinetischen Daten (Clearance, Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit) zusammengesetzt. Die *Tabelle* informiert über den Mittelwert («mittel») und die Grenzwerte «niedrig» und «hoch»; sie entsprechen dem Bereich des Mittelwerts \pm einer Standardabweichung (SD). Der Bereich enthält 68 Prozent einer Normalverteilung der DRC-Faktoren. Die Multiplikation der Tagesdosis mit dem niedrigen und dem hohen Faktor ergibt die untere beziehungsweise obere Grenze des dosisbezogenen Referenzbereichs.

* Es wird daran erinnert, dass diese Referenzbereiche aus diesbezüglichen Studien abgeleitet worden sind, aber sie sind auch das Ergebnis eines Konsensus innerhalb der AGNP-TDM-Gruppe. Diese Bereiche könnten deshalb nicht als voll evidenzbasiert betrachtet werden.

Einige praktische Hinweise zur optimalen Verwendung von TDM

Üblicherweise wird das Blut zur TDM-Bestimmung kurz vor Einnahme der nächsten Dosis abgenommen (sog. Talspiegel), bei einigen Medikamenten muss aber aufgrund kurzer Halbwertszeiten die Abnahme früher erfolgen (siehe *Tabelle*). Eine sofortige Plasmaspiegelbestimmung kann aufschlussreich sein bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder bei Verdacht auf einen Mangel an Adhärenz auf die Behandlung. Wird eine unregelmässige Einnahme vermutet, ist eine wiederholte Bestimmung sinnvoll. Sonst soll für das TDM allgemein das Erreichen des Fließgleichgewichts (steady-state) nach einer Zeitspanne von zirka 5 Halbwertszeiten des Medikaments (und seines aktiven Metaboliten) abgewartet werden, denn die therapeutischen Referenzbereiche wurden unter diesen Bedingungen definiert.

Für Antidepressiva mit einem hohen TDM-Empfehlungsgrad (siehe *Kasten* S. 364) kann es sinnvoll sein, schon nach Erreichen des Steady-State eine Bestimmung vorzunehmen, aber auch bei einer Erhöhung der Dosis oder insbesondere bei Vorliegen einer Komedikation, welche mit dem Metabolismus des Antidepressivums interferiert, also gegebenenfalls bereits 1 bis 2 Wochen nach Beginn einer Behandlung. Eine Studie zeigt, dass das TDM von Citalopram bereits eine Woche nach Therapiebeginn Vorteile bietet.

→ Es empfiehlt sich prinzipiell, das TDM zu begründen und vor der Blutabnahme zu verifizieren, ob mithilfe der Information aus dem TDM die weitere Behandlung verbessert werden kann.

Basiswert kann nützlich sein

Vor allem für das Antipsychotikum Clozapin wurde gezeigt, dass Patienten oft einen «persönlichen» optimalen Spiegel haben (maximale therapeutische Wirkung bei möglichst geringem Auftreten von Nebenwirkungen), bei den Antidepressiva ist die Evidenz mangels Studien weniger ausgeprägt. Die Feststellung eines solchen Basiswerts wird deshalb konsensumässig als eine der Indikationen für das TDM empfohlen. Gerade bei jahrzehntelangen Therapien ist es nützlich, über einen solchen Wert zu verfügen, welcher Auskunft gibt über den beim individuellen Patienten bei einer bestimmten Dosis gemessenen Plasmaspiegel. Theoretisch kann sich der optimale Plasmaspiegel aufgrund von Alterungsprozessen im Laufe der Jahre ändern. Auch die Kenntnis der «optimalen Dosis» allein ist nicht ausreichend zuverlässig, weil sich bei Interaktionen mit Komedikationen oder Komorbiditäten der Plasmaspiegel ändern kann, trotz gleichbleibender Dosis.

Behandlung von Kindern und Jugendlichen bedarf besonderer Vorsicht

Im Zusammenhang mit TDM von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen muss zunächst festgestellt werden, dass in der Schweiz praktisch keine neueren Antidepressiva für die Behandlung von Kindern zugelassen sind. Der behandelnde Arzt muss deshalb möglichst alle Vorsichtsmassnahmen ergreifen, um die Behandlung sicher zu gestalten. Zwar mangelt es bei dieser Population an pharmakokinetischen Untersuchungen, und es ist auch nicht sicher, dass alle bei Erwachse-

Tabelle:

Empfehlungsgrade und Referenzbereiche für therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Antidepressiva und Empfehlungsgrade basierend auf Evidenzniveaus für pharmakogenetische Tests gemäss (4). Analoge Angaben für die Erhaltungstherapie weiterer Neuropsychopharmaka können (4) entnommen werden.

Arzneistoff und aktiver Metabolit	Therapeutischer Referenzbereich	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM	DRC-Faktoren*			FDA-Etikettierung: «nutzbarer Test», bei Evidenzniveau 1A (PharmGKB)**
			mittel	niedrig	hoch	
Agomelatin	7-300 ng/ml (1-2 h nach 50 mg p.o.)	4	2,78	1,52	4,04	
Amitriptylin Nortriptylin Amitriptylin plus Nortriptylin	80-200 ng/ml	1	0,65 0,48 1,12	0,46 0,28 0,73	0,83 0,68 1,51	CYP2D6
Bupropion Hydroxybupropion	10-100 ng/ml 850-1500 ng/ml	2	0,19 3,46	0,12 1,32	0,27 5,60	
Citalopram	50-110 ng/ml	1	1,52	1,07	1,96	CYP2C19
Clomipramin N-Desmethylclomipramin Clomipramin plus N-Desmethylclomipramin	230-450 ng/ml	1	0,60 1,11 1,71	0,24 0,42 0,67	0,96 1,79 2,75	CYP2D6
Desipramin	100-300 ng/ml	2	0,39	0,11	0,66	CYP2D6
Doxepin N-Desmethyldoxepin Doxepin plus N-Desmethyldoxepin	50-150 ng/ml	2	0,39 0,40 0,79	0,18 0,18 0,36	0,61 0,61 1,22	CYP2D6, CYP2C19
Duloxetin	30-120 ng/ml	2	0,43	0,28	0,58	CYP2D6
Escitalopram	15-80 ng/ml	2	1,05	0,59	1,51	CYP2C19
Fluoxetin N-Desmethylfluoxetin Fluoxetin plus N-Desmethylfluoxetin	120-500 ng/ml	3	5,14 6,04 11,18	1,35 2,12 3,47	8,93 9,96 18,89	
Fluvoxamin	60-230 ng/ml	2	0,23	0,17	0,29	CYP2D6
Imipramin Desipramin Imipramin plus Desipramin	175-300 ng/ml	1	0,37 0,73 1,10	0,25 0,63 0,88	0,49 0,82 1,31	CYP2D6
Maprotilin	75-130 ng/ml	2	0,93	0,42	1,45	
Mianserin	15-70 ng/ml	3	1,03	0,63	1,44	
Mirtazapin	30-80 ng/ml	2	2,63	1,82	3,43	
Moclobemid	300-1 000 ng/ml	3	0,80	0,48	1,11	
Nortriptylin	70-170 ng/ml	1	0,71	0,53	0,88	CYP2D6
Paroxetin	20-65 ng/ml	3	0,60	0,37	0,83	
Reboxetin	60-350 ng/ml	3	10,8	5,94	15,6	
Sertralin	10-150 ng/ml	2	0,42	0,26	0,58	
Trazodon	700-1 000 ng/ml	2	4,82	3,35	6,29	
Trimipramin	150-300 ng/ml	2	0,61	0,43	0,79	CYP2D6
Venlafaxin (XR) O-Desmethylvenlafaxin Venlafaxin plus O-Desmethylvenlafaxin	100-400 ng/ml	2	0,24 1,04 1,28	0,12 0,78 0,90	0,36 1,30 1,67	
Vortioxetin	10-40 ng/ml	2	1,11	0,94	1,28	CYP2D6

Abkürzungen: TDM: therapeutisches Drug-Monitoring; DRC: dose-related concentration; FDA: Food and Drug Administration; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledgebase

*DRC (dose related concentration): zur Berechnung von dosisbezogenen Referenzbereichen der Muttersubstanzen, Metaboliten und der aktiven Fraktion. Um den dosisbezogenen Referenzbereich zu berechnen, muss die Dosis mit dem niedrigen und dem hohen Faktor multipliziert werden, was die untere beziehungsweise obere Grenze des dosisbezogenen Referenzbereichs ergibt.

**Andere FDA-Annotationen bei hohem PharmGKB-Evidenzniveau (1A, 2A): Amitriptylin-CYP2C19: keine Annotation (1A); Imipramin-CYP2C19: keine Annotation (2A); Mirtazapin-CYP2D6: keine Annotation (2A); Paroxetin-CYP2D6: informativer Test (1A); Trimipramin-CYP2C19: keine Annotation (2A)

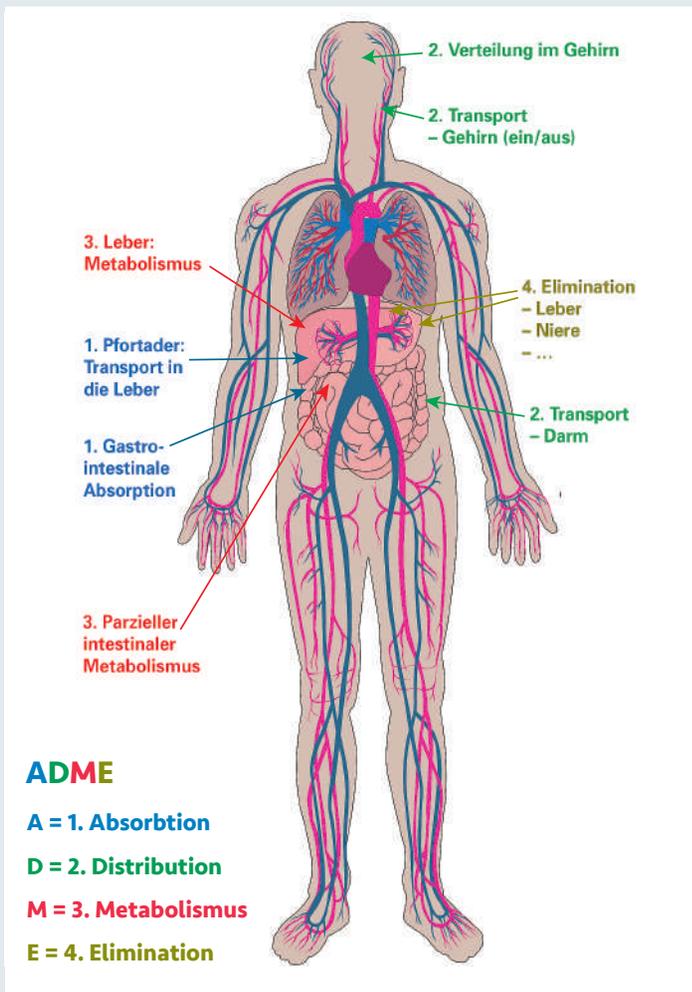


Abbildung: Schicksal des Medikaments im menschlichen Organismus.

nen erhobenen Referenzbereiche hier gültig sind. Bisherige Untersuchungen mit einigen Antidepressiva sind jedoch ermutigend. Ein deutsch-schweizerisches-österreichisches Netzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, das TDM für Kinder und Adoleszenten weiterzuentwickeln (6).

Augenmerk auch auf Ältere und Schwangere

Bei älteren Patienten haben sich bestimmte Empfehlungen wie die Beers-, die Priscus- und die Start-Stopp-Kriterien eingebürgert, wonach die Verschreibung von gewissen Medikamenten bei Patienten in dieser Alterskategorie möglichst vermieden werden soll, wie kürzlich wieder sehr detailliert dargestellt wurde (7). Besonders im Fokus stehen Wirkstoffe, die anticholinerge Mechanismen aufweisen, so auch trizyklische Antidepressiva. Indes kann hier das TDM hilfreich sein, um die Dosis optimal anzupassen, zumal diese Patienten an Komorbiditäten leiden und deshalb auch Komedikationen benötigen, welche pharmakodynamisch und pharmakokinetisch mit dem Antidepressivum interagieren (4).

In der Schwangerschaft erfährt der weibliche Organismus viele Änderungen, welche einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Medikamenten haben können. So ist ein TDM unter anderem vor allem für Lamotrigin äusserst wichtig, das ja nicht nur für die Epilepsie, sondern auch für bipolare Depressionen zugelassen ist (8).

→ Bei vielen Indikationen und anderen Fragestellungen ist es von Vorteil, gegebenenfalls mit einem Experten zusammenzuarbeiten. Dabei ist es wichtig, das Anforderungsformular sorgfältig auszufüllen, damit der Experte im klinisch-chemischen Labor und/oder der klinische Pharmakologe über möglichst viele Informationen verfügt, um die Ergebnisse zu kommentieren. Eine bloße Mitteilung von «Zahlen» (Konzentrationen) ist meist ungenügend.

Pharmakogenetische Tests

Im Rahmen einer Pharmakotherapie wird zwischen einer pharmakokinetischen und einer pharmakodynamischen Phase unterschieden. In Bezug auf Letztere erweist sich eine Untersuchung von Genen, die für die Rezeptoren oder Neurotransmittertransportproteine kodieren und für die pharmakologische Wirkung von Antidepressiva verantwortlich sind, noch nicht als sinnvoll. Hingegen ist eine *HLA-A*31:01-* oder *HLA-B*15:02-*Genotypisierung vor einer Carbamazepinbehandlung je nach ethnischen Hintergrund sehr empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von schwerwiegenden dermatologischen Nebenwirkungen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom vom Genotyp abhängt (siehe Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch). Der folgende Text ergänzt frühere Empfehlungen zur Anwendung von pharmakogenetischen Tests in der Psychiatrie (9).

Pharmakogenetische Tests im Rahmen der pharmakokinetischen Phase sind unter bestimmten Bedingungen empfehlenswert. Das Schicksal eines Antidepressivums im menschlichen Organismus wird neben Umweltfaktoren (Rauchen, Nahrung, Komedikationen...) und persönlichen Faktoren (Geschlecht, Alter, Nierenfunktion...) auch von genetischen Faktoren geprägt. All diese Faktoren spielen eine Rolle bei den vier Etappen, die ein Medikament im Organismus durchläuft: Absorption, Distribution (Verteilung), Metabolismus und Elimination (ADME) (siehe Abbildung). Der Zugang von psychotropen Pharmaka an den Wirkungsort im Zentralnervensystem und ihre Elimination aus dem Organismus werden von Transportmolekülen und Abbauenzymen reguliert, für welche genetische Polymorphismen beschrieben wurden. Zu den wichtigsten Enzymen, die in einer Phase-1-Reaktion die meisten psychotropen Medikamente metabolisieren, gehören Enzyme der Cytochrom-P450-Familie, nämlich CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Es sind vor allem die genetischen Polymorphismen von CYP2D6 und CYP2C19, die für die Psychopharmakotherapie der Depression eine klinische Bedeutung haben, während bei CYP1A2 und CYP3A4 vor allem nicht genetische Faktoren die Enzymaktivität bestimmen.

Rolle der genetischen Polymorphismen

Seit ungefähr 10 Jahren wird diskutiert, ob die genetischen Polymorphismen des Arzneistofftransporters P-Glykoprotein ebenfalls für den therapeutischen Erfolg einer antidepressiven pharmakologischen Behandlung wichtig sind. Das *ABCB1*-Gen (ATP binding cassette) kodiert für das P-Glykoprotein, das dafür sorgt, dass nach dem Transport von verschiedenen psychotropen Pharmaka vom Darm ins Blut und vom Blut ins Hirn durch die Blut-Hirn-Schranke ein Rücktransport erfolgt, um den Organismus vor solchen Fremdstoffen zu schützen (siehe Abbildung). Die Ergebnisse einer ersten klinischen

Studie (10) wiesen darauf hin, dass die klinische Response von depressiven Patienten auf eine Behandlung mit gewissen antidepressiven P-Glykoprotein-Substraten wie Citalopram von ihrem genetischen Status abhängt, indem Responder und Nonresponder sich in ihrem ABCB1-Genotyp unterschieden. Der pharmakogenetische Status spielte keine Rolle bezüglich Therapieerfolg bei Patienten, die mit dem Nichtsubstrat Mirazapin behandelt worden waren. Tatsächlich wurde bei mit Citalopram behandelten Mäusen festgestellt, dass bei solchen, die kein ABCB1-Protein hatten (knock-out), die Konzentration von Citalopram im Gehirn viel höher war als bei denjenigen, die den «wild type»-Genotyp aufwiesen (10). Die klinischen Studien wurden bisher ungenügend bestätigt, und es gibt auch keine Studien über den Transport von Antidepressiva ins Hirn bei Menschen unterschiedlichen Genotyps. Selbst Autoren, die massgeblich an den Studien mitgewirkt haben, beurteilen die Studienlage als ungenügend, um den ABCB1-Test bei allen depressiven Patienten sozusagen routinemässig zu empfehlen (11).

Zwillingsstudien haben schon vor über 50 Jahren die ersten Hinweise dafür geliefert, dass der Metabolismus von trizyklischen Antidepressiva genetisch determiniert ist. Später wurde gezeigt, dass zwei wichtige, für ihren Metabolismus verantwortliche Cytochrom-P450-Enzyme einen genetischen Polymorphismus aufweisen, nämlich CYP2D6 und CYP2C19.

Da anfangs die für eine Genotypisierung notwendigen Methoden noch nicht zur Verfügung standen, wurden vorerst nur Phänotypisierungen vorgenommen: Patienten erhalten eine Dosis einer Testsubstanz, beispielsweise Dextromethorphan, ein Substrat von CYP2D6. Im Urin oder Blut werden die Muttersubstanz und ihr Metabolit Dextrorphan bestimmt. Das Verhältnis der Konzentrationen von Muttersubstanz zu Metabolit erlaubt die Aufteilung der Patienten in eine Gruppe, die sich aus normalen, intermediären und ultraschnellen Metabolisierern (EM, IM resp. UM; extensive, intermediate resp. ultrarapid metaboliser) zusammensetzt, und in eine Gruppe von defizienten Metabolisierern (PM; poor metaboliser), die kein funktionsfähiges CYP2D6 besitzen. Die Phänotypisierung ist auch heute noch wertvoll, vor allem bei Enzymen wie CYP1A2 und CYP3A4, bei denen vor allem Umwelt- und Ernährungsfaktoren die Enzymaktivitäten bestimmen. CYP2D6-Phänotypisierungen sind jedoch empfindlich auf Komedikationen, welche dieses Enzym hemmen, indem sie den EM-Phänotyp in einen PM-Phänotyp umwandeln können (Phänokonversion).

Die Genotypisierung ist heute vor allem für CYP2D6 und CYP2C19 üblich. Vereinfachend zusammengefasst, sind bei einem EM zwei aktive Allele präsent, bei einem genetischen PM liegt kein aktives Allel vor. Bei einem UM sind es entweder zwei sehr aktive Allele, oder es besteht eine Genmultiplikation (mit beispielsweise drei aktiven Allelen), was zu einem sehr aktiven Enzymprotein führt und deshalb einen ultraschnellen Metabolismus als Konsequenz hat (12). Es können aber nicht alle UM mittels einer Genotypisierung erfasst werden.

Linktipps

Konsensusleitlinien zur Anwendung von TDM der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)



In der Universität Stanford, USA, beherbergte pharmakogenetische Datenbank PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledgebase)



Empfehlungen der Dutch Pharmacogenetics Working group (DPWG)



Empfehlungen des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) zu pharmakogenetischen Tests



Empfehlungen der US-Regierung zu pharmakogenetischen Tests



Bedeutung von Empfehlungen für pharmakogenetische Tests

Heute werden dem behandelnden Arzt zahlreiche genetische Tests von Laboratorien angeboten. Es besteht jedoch die Gefahr, dass viele und zudem kostspielige Tests ihr Versprechen nicht erfüllen, weil für viele die wissenschaftliche Evidenz für ihren Nutzen mangelhaft ist (13). So ist es notwendig und glücklicherweise der Fall, dass unabhängige Organisationen die bestehende Literatur analysieren, die Evidenz beurteilen und daraus Empfehlungen ableiten. Es handelt sich beispielsweise um das Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) und die von der Universität Stanford beherbergte PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledgebase), aber auch um die Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) (Empfehlungen siehe *Linktipps*). Diese Organisationen veröffentlichen regelmässig Leitlinien für die klinische Anwendung von pharmakogenetischen Tests auf der Basis veröffentlichter und valider Studien. Eine kürzlich durchgeführte Vergleichsstudie zeigt, dass sie im Grossen und Ganzen ähnliche, das heisst nicht widersprüchliche Empfehlungen veröffentlichen (14).

Unter den von der PharmGKB definierten vier Evidenzniveaus sind die beiden folgenden hervorzuheben, die einerseits die beste Evidenz (Niveau 1A) und andererseits einen möglichen Hinweis auf eine noch zu untersuchende mögliche Evidenz (Niveau 3) beschreiben (15):

Niveau 1A: Medikament-Gen-Paare, für welche eine Leitlinie des CPIC oder einer auf Pharmakogenomik spezialisierten medizinischen Gesellschaft existiert oder für welche der entsprechende pharmakogenetische Test in einer Institution des

Pharmacogenomics Research Network (PGRN) oder in einem anderen bedeutenden Gesundheitssystem implementiert ist.

Niveau 3: Medikament-Gen-Paare, bei denen eine einzelne, signifikante Assoziationsstudie noch nicht repliziert wurde, oder in mehreren Studien evaluierte Medikament-Gen-Paare, für die eine klare Evidenz für eine Assoziation fehlt.

In den von Swissmedic veröffentlichten Arzneimittelinformationen gibt es kaum Empfehlungen für pharmakogenetische Tests im Zusammenhang mit der Behandlung mit Medikamenten. Hingegen annotiert die PharmGKB Label von Medikamenten, die von der US Food and Drug Administration (FDA), der European Medicines Agency (EMA), der Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan, und der Health Canada (Santé Canada) (HCSC) anerkannt sind (siehe *Linktipps*). Eine im Jahr 2017 von der FDA veröffentlichte Liste enthielt 26 Biomarker, die nur die Psychiatrie betreffen. Auch hier gibt es verschiedene Niveaus, und zwar handelt es sich um sogenannte Annotationen, die etwas über den klinischen Wert des pharmakogenetischen Tests aussagen:

1. Obligatorische Genotypisierung
2. Empfohlene Genotypisierung
3. Nutzbare Genotypisierung
4. Informative Genotypisierung.

Im Zusammenhang mit Antidepressiva gibt es als höchste Bewertung nur «Nutzbare Genotypisierung» (siehe *Tabelle*), mit folgender Erläuterung: «Die Arzneimittelinformation erwähnt nicht direkt genetische Tests oder die Untersuchungen von Gen-, Protein- oder Chromosomen-Varianten, aber sie enthält Informationen über Unterschiede in Wirksamkeit, Dosierung oder Toxizität im Zusammenhang mit solchen Varianten. Dies kann auch Kontraindikationen für das Medikament in einer Untergruppe von Patienten beinhalten, wobei aber ein Test in der Arzneimittelinformation nicht explizit verlangt oder empfohlen wird.»

Für «Informative Genotypisierung» lautet die Präzisierung: «Die Arzneimittelinformation erwähnt die Implikation eines Gens oder des entsprechenden Proteins in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des Medikamentes, aber es liegt keine Information vor, welche die Schlussfolgerung erlaubt, dass Varianten dieser Gene/Proteine zu einem unterschiedlichen klinischen Behandlungsergebnis (Wirkung, Nebenwirkung) führen.»

In der *Tabelle* sind Antidepressiva mit den Empfehlungen für pharmakogenetische Tests gelistet, Folgendes wird festgestellt:

1. Für kein Antidepressivum gibt es eine FDA-Etikettierung («Annotation») «Obligatorischer Test» oder «Empfohlener Test», und nur für 12 Antidepressiva gibt es die Etikettierung «Nutzbarer Test», wenn zugleich von PharmaGKB ein Evidenzniveau 1A angegeben wird.
2. Es ist auffallend, dass nur CYP2D6- und CYP2C19-Genotypisierungen genannt werden.
3. In Bezug auf eine ABCB1-Genotypisierung: Für kein einziges Medikament gibt es eine FDA-Etikettierung, und 3 ist das höchste Evidenzniveau, das von PharmGKB angegeben wird.

TDM mit pharmakogenetischen Tests kombinieren: eine Fallstudie

Nach diesem theoretischen Teil soll im Folgenden eine mögliche Anwendung von TDM in Kombination mit pharmakogenetischen Tests als Illustration dienen (s. *Kasuistik* rechts).

Kasuistik

Schwer einstellbarer 62-jähriger Patient mit Depression

Bei einem 62-jährigen depressiven Patienten schlugen während 10 Jahren alle möglichen Therapieversuche mit Antidepressiva fehl (16). Anlässlich einer Hospitalisierung wurden bei einer Behandlung mit Clomipramin 225 mg/Tag die folgenden Plasmaspiegel gemessen: Clomipramin: 58 ng/ml; Desmethylclomipramin: 87 ng/ml; Summe der beiden aktiven Komponenten: 145 ng/ml. Sie liegt weit unter dem heute geltenden therapeutischen Plasmaspiegelbereich: 230 bis 450 ng/ml (siehe *Tabelle*). Es stellt sich dann die Frage, ob die gemessenen Plasmaspiegel denen entsprechen, die bei einer bestimmten Dosis zu erwarten sind. Hierzu wird die Tagesdosis mit den Faktoren multipliziert, welche die untere respektive obere Schwelle der zu erwartenden Konzentrationen zu berechnen erlauben (siehe *Tabelle*): Clomipramin: $225 \times 0,24 = 54$ ng/ml respektive $225 \times 0,96 = 216$ ng/ml; Desmethylclomipramin: 95 ng/ml respektive 403 ng/ml; aktive Fraktion: 151 ng/ml respektive 619 ng/ml. Auch hier zeigt sich, dass die gemessenen Konzentrationen knapp unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs liegen.

Clomipramin wie auch sein pharmakologisch aktiver Metabolit Desmethylclomipramin werden durch CYP2D6 hydroxyliert. Beide Verbindungen werden auch N-demethyliert, und es ist bekannt, dass CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 und auch in gewissem Masse CYP3A4 Clomipramin zu Desmethylclomipramin demethylieren. Bei diesem Patienten wurde aufgrund der gemessenen Medikamentenplasmaspiegel vermutet, dass es sich um einen sehr schnellen Metabolisierer handelt. Tatsächlich ergab eine Phänotypisierung mit Dextromethorphan und Mephenytoin (einer Markersubstanz für CYP2C19), dass der Patient ein schneller Metabolisierer von CYP2D6- und CYP2C19-Substraten ist (16). Eine erste Genotypisierung von CYP2D6 erlaubt einerseits nur auszuschließen, dass beim Patienten eine genetische Defizienz dieses Enzyms vorliegt. Andererseits erlaubt die Phänotypisierung mit Dextromethorphan nicht zuverlässig, zwischen schnellen und ultraschnellen Metabolisierern zu unterscheiden. Erst später, als die entsprechende molekulargenetische Technik zur Verfügung stand, wurde bei diesem Patienten eine Genmultiplikation von CYP2D6 festgestellt, die damit den ultraschnellen Metabolismus von Clomipramin erklärt (17).

Die *Tabelle* zeigt, dass Clomipramin zu den Antidepressiva gehört, für welche die FDA eine Annotation «Nutzbarer Test» bei einem Evidenzniveau 1A (PharmGKB) angibt. Weitere Hinweise für einen schnellen Metabolismus bei diesem Patienten waren sein Status als Raucher (Induktion von CYP1A2), aber auch die extrem niedrigen Plasmaspiegel von Trimipramin (auch ein Substrat von CYP2D6), womit der Patient vorher erfolglos behandelt worden war. Leider konnte mit den damals noch nicht zur Verfügung stehenden Genotypisierungsmethoden nicht geprüft werden, ob der Patient auch ein ultraschneller Metabolisierer von CYP2C19-Substraten ist.

Jedenfalls bewirkte erst eine Komedikation mit Fluvoxamin 100 mg/Tag eine spektakulär rasche klinische Besserung, einhergehend mit einem vierfachen Anstieg der Clomipramin- und einer Halbierung der Desmethylclomipraminspiegel als Folge der Hemmung von CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C19 durch Fluvoxamin (16). In Fachkreisen wird hier von einer Phänotypisierung gesprochen, indem durch eine pharmakokinetische Interaktion der Patient von einem ultraschnellen in einen defizienten Metabolisiererstatus gebracht wurde. Eine ähnliche Fallbeschreibung bestätigt die hier beschriebenen Befunde (18).

Oft handelt es sich um komplexe Situationen, in denen mehrere Enzyme für den Metabolismus von Psychopharmaka verantwortlich sein können, und zwar für verschiedene Abbauewege. Das TDM erlaubt in einem ersten Schritt, etwas über die allgemeine Verfügbarkeit des Medikaments im Organismus zu erfahren. Eine gezielte Genotypisierung gibt präzise Hinweise, welche Abbauewege beim betroffenen Patienten genetische Besonderheiten aufweisen, und es kann somit eine Behandlungsstrategie entwickelt werden. Da das Ergebnis der Genotypisierung lebenslang Gültigkeit hat, hätte eine frühere Genotypisierung, beispielsweise bereits bei der Behandlung mit dem CYP2D6-Substrat Trimipramin, die Voraussage erlaubt, dass eine Monotherapie mit Clomipramin auch wenig Chancen auf Erfolg verspricht (16). Es wurde in dieser Situation eine Kombinationstherapie eingesetzt. Ausserdem wäre eine Therapie mit einem Antidepressivum möglich gewesen, dessen Metabolismus weniger von CYP2D6 (und CYP1A2) abhängig gewesen wäre. Eine mögliche Alternative wäre beispielsweise Trazodon gewesen. In den Fallbeispielen wird auch deutlich, dass die eine Methode der Therapieindividualisierung nicht die andere ersetzt, sie aber sinnvoll ergänzen kann und dem Patienten dadurch erfolglose Therapieversuche erspart werden können. Abschliessend ist zu empfehlen, bei solchen Kombinationstherapien auf jeden Fall Plasmaspiegelmessungen der beteiligten Medikamente aus Sicherheitsgründen vorzunehmen, auch wenn der Genotyp bekannt ist. Als Zwischenbemerkung sei hier erwähnt, dass es im Allgemeinen nicht möglich ist, mithilfe von Medikamentenplasmaspiegeln festzustellen, ob bei einem Patienten eine genetische Defizienz von P-Glykoprotein vorliegt.

Hinweise zum Einsatz von pharmakogenetischen Tests bei der Therapie mit Antidepressiva

1. Bei einer Pharmakotherapie erweist sich gemäss FDA eine Genotypisierung von CYP2D6 und CYP2C19 für eine begrenzte Anzahl von Antidepressiva als «nutzbar», wobei die Evidenz hoch ist (PharmGKB).
2. Der Empfehlungsgrad «sehr empfohlen» (obligatorisch) oder «empfohlen» wird für keine Genotypisierung erreicht.
3. Gemäss FDA und pharmakogenetischer Konsensus-Konsortien wird bei keinem Antidepressivum eine Genotypisierung von ABCB1 (P-Glykoprotein) empfohlen.
4. Grundsätzlich soll die Entscheidung für eine Genotypisierung oder eine Phänotypisierung von Cytochrom-P450-Enzymen nur aufgrund von Ergebnissen von Plasmaspiegelbestimmungen (TDM) der Antidepressiva getroffen werden.
5. Es ist nicht sinnvoll, Genotypisierungen oder Phänotypisierungen vorzunehmen, wenn das betroffene Antidepressivum kein Substrat des zu testenden Enzyms oder Transportproteins ist.
6. In Anbetracht der Komplexität der Kombination TDM/Pharmakogenetik ist eine Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt, dem klinischen Pharmakologen und gegebenenfalls einem Labor-spezialisten empfehlenswert.
7. Die Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und dem klinischen Pharmakologen ist notwendig und in der Analysenliste vorgeschrieben, um dem Patienten eine Rückvergütung der Genotypisierungskosten durch die Grundversicherung zu ermöglichen.

Verordnung und Rückvergütung von pharmakogenetischen Tests

Im Folgenden ein paar Hinweise zu pharmakogenetischen Tests in Bezug auf Cytochrom-P450-Enzyme. Zur Rückvergütung der Kosten von pharmakogenetischen Tests durch die Grundversicherung an den Patienten trat am 1. Januar 2017 eine Änderung einer Verordnung auf Bundesebene in Kraft (der Analysenliste), wonach die obligatorische Krankenpflegeversicherung die Kosten für gewisse pharmakogenetische Tests zu übernehmen hat, wenn gewisse Bedingungen erfüllt sind. Zurzeit können nur fünf Tests von allen Ärzten unabhängig von ihrem Facharztstitel krankenkassenpflichtig verschrieben werden, wobei einer ein in der Neuropsychiatrie verschriebenes Medikament direkt betrifft. Es handelt sich, wie bereits oben erwähnt, um die Medikament-Gen-Paare Carbamazepin-*HLA-A*31:01* beziehungsweise -*HLA-B*15:02*, je nach ethnischer Herkunft des Patienten.

Im Fall einer zukünftigen Anerkennung der Erstattungsfähigkeit von pharmakogenetischen Tests zulasten der obligatorischen Krankenversicherung muss berücksichtigt werden, dass es sich immer um Medikament-Gen-Paare handelt. Eine Genotypisierung «auf Vorrat» ist damit nicht erstattungsfähig, sondern es muss ein konkretes medizinisches Problem mit einem Medikament vorliegen, das durch die pharmakogenetische Untersuchung besser gelöst werden könnte.

Die Liste dieser Tests wird von der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT), zu welcher die Sektion Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalized Therapy (SPT) gehört, jährlich aktualisiert. Um für Tests, die Medikament-Gen-Paare betreffen, die nicht auf der Liste erwähnt werden, eine Rückvergütung durch die Krankenkassen zu erwirken, muss der Test von einem Arzt mit eidgenössischem Weiterbildungstitel in klinischer Pharmakologie und Toxikologie verordnet werden.

Damit soll die fachgerechte Verschreibung von pharmakogenetischen Tests gefördert werden, um so die Gesundheitskosten tief zu halten. Anders ist die Vergütungssituation bei TDM-Laboruntersuchungen: Diese können vom verschreibenden Arzt direkt angeordnet werden und werden von der Krankenkasse rückerstattet.

TDM und pharmakogenetische Tests nicht nur bei Depression nützlich

Diese Darstellung bezieht sich zwar speziell auf die Psychopharmakotherapie der Depression, lässt sich aber auch auf andere Situationen ausweiten, in denen TDM und pharmakogenetische Tests bei einer Pharmakotherapie im Bereich Allgemeinmedizin und Innere Medizin nützlich sein könnten. Beispielsweise hält die FDA fest, dass bei einer Behandlung mit Tramadol der Status eines ultraschnellen Metabolisierers (CYP2D6) als Folge einer tiefen Atemdepression lebensgefährlich sein kann. Im ersten Moment ist es überraschend, aber bei Tramadol handelt es sich um ein sogenanntes Prodrug, das selbst eine geringe pharmakologische Aktivität aufweist, aber in aktive Metabolite umgewandelt wird. Auch hier wird TDM («Nutzbarer Test», Evidenz 1A) empfohlen. Im *Kasten* links einige Hinweise, um TDM und pharmakogenetische Tests in der Therapie mit Antidepressiva möglichst sinnvoll anzuwenden.

Zusammenarbeit mit der klinischen Pharmakologie

Es ist einleuchtend, dass für eine optimale Anwendung von TDM die Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt, dem Labor und einer in Pharmakokinetik und -genetik spezialisierten Fachperson notwendig ist. In der Neuropsychiatrie behandeln Psychiater und Allgemeinärzte den Patienten oft gemeinsam. Aufgrund seiner Ausbildung und häufig vorhandenen Laborausstattung ist es letztlich der Allgemeinmediziner, der für die Frage von TDM und pharmakogenetischen Tests in erster Linie die Initiative übernehmen könnte – in Absprache mit dem behandelnden Psychiater/Psychotherapeuten. Die aktuelle Debatte zeigt aber auch, dass es eher an unabhängigen Experten im Bereich TDM und Pharmakogenetik in der Psychiatrie mangelt. So gibt es beispielsweise in vielen Kantonen keinen klinischen Pharmakologen. Es ist deshalb notwendig, entsprechende Strukturen besser bekannt zu machen, um die genannte Zusammenarbeit zu fördern.

Ansprechpartner in der Schweiz

Abteilungen oder Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, die Medikamenteninformationsdienste betreiben und für pharmakogenetische Fragen kontaktiert werden können, sind an allen schweizerischen Universitätsspitalern vorhanden (Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich) sowie am Ospedale Civico in Lugano. Ein TDM von Antidepressiva wird von allen klinisch-chemischen Laboratorien der Universitätsspitaler, der grossen Kantonsspitaler sowie von den meisten privaten medizinischen Laboratorien angeboten. ▲

MERKSÄTZE

- ▶ Die Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) ist ein wertvolles Werkzeug zur Optimierung der Psychopharmakotherapie.
- ▶ Das sorgfältige Ausfüllen des Anforderungsformulars ist Bedingung, um Experten vom Labor und der klinischen Pharmakologie eine bestmögliche und sehr empfehlenswerte Kommentierung der Ergebnisse zu ermöglichen.
- ▶ Die Entscheidung für eine Geno- oder Phänotypisierung von Cytochrom-P450-Enzymen soll nur aufgrund von Plasmaspiegelbestimmungen (TDM) der Antidepressiva getroffen werden.
- ▶ Damit eine Rückvergütung der Genotypisierungskosten durch die Grundversicherung möglich ist, ist in der Analysenliste vorgeschrieben, dass der behandelnde Arzt mit einem klinischen Pharmakologen zusammenarbeitet.

Korrespondenz:

Prof. hon. Pierre Baumann, Dr. rer. nat.
Département de Psychiatrie (DP-CHUV)
Université de Lausanne
1008 Prilly-Lausanne
E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch

PD Dr med. Alexander Jetter
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Zürich
Universität Zürich
8091 Zürich
E-Mail: alexander.jetter@usz.ch

Interessenlage: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Referenzen:

1. Malhi GS et al.: Depression. *Lancet* 2018; 392: 2299–2312.
2. Campbell DG et al.: Prevalence of depression-PTSD comorbidity: implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 711–718.
3. Schuler D et al.: Psychische Gesundheit in der Schweiz. Monitoring 2016. (Obsan Bericht 72). Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium; 2016. 80 p.
4. Hiemke C et al.: Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9–62.
5. Hefner G et al.: Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25: 92–140.
6. Egberts KM et al.: Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 249–253.
7. Thevelin S et al.: Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2600–2614.
8. Deligiannidis KM et al.: Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 244–255.
9. Baumann P et al.: Personalisierte Therapie bei Psychopharmaka: Grundlagen und praktische Hinweise für pharmakogenetische Tests. *Info Neurologie & Psychiatrie* 2017; 6: 21–30.
10. Uhr M et al.: Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203–209.
11. Brückl TM et al.: ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 2039–2069.
12. Jarvis JP et al.: Consequences of CYP2D6 copy-number variation for pharmacogenomics in psychiatry. *Front Psychiatry* 2019; 10: 432.
13. de Leon J: Pharmacogenetic tests in psychiatry: from fear to failure to hype. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 299–304.
14. Bank PCD et al.: Comparison of the guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 599–618.
15. Whirl-Carrillo M et al.: Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 414–417.
16. Conus P et al.: Pharmacokinetic fluvoxamine – clomipramine interaction with favorable therapeutic consequences in therapy-resistant depressive patient. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 108–110.
17. Baumann P et al.: Ultrarapid metabolism of clomipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2D6 genotyping. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 72.
18. Breil F et al.: Non-response to consecutive antidepressant therapy caused by CYP2D6 ultrarapid metabolizer phenotype. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 727–728.



SGAIM-Kernfortbildungspunkt

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den AIM-Fortbildungsartikel «Personalisierung der Pharmakotherapie bei Depression» in dieser Ausgabe. Bei richtiger Beantwortung von mindestens 70 Prozent der Fragen erhalten Sie eine Bestätigung für 1 Kernfortbildungspunkt AIM. Den ausgefüllten Antworttalon bitte einsenden an Rosenfluh Publikationen, per Post an Frau Sandra Sauter, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen am Rheinfall, oder per Fax an 052-675 50 61.

1. Bei welchen Antidepressiva ist der Metabolit mitzubestimmen?
(mehrere richtige Antworten)
A Amitriptylin
B Paroxetin
C Venlafaxin
D Clomipramin
2. Welcher Genotyp sollte vor einer Behandlung mit Carbamazepin bestimmt werden?
(eine richtige Antwort)
A HLA-A*31:01 oder HLA-B*15:02
B CYP2D6
C Keiner
D CYP1A2
3. Bei einer Behandlung mit einem Substrat welchen Enzyms ist eine Genotypisierung wertvoll?
(mehrere richtige Antworten)
A CYP1A2
B CYP3A4
C CYP2D6
D CYP2C19
4. Welches Medikament eignet sich für die Phänotypisierung von CYP2D6?
(eine richtige Antwort)
A Mephenytoin
B Dextromethorphan
C Koffein
D Omeprazol
5. Welche Indikationen gelten für das TDM von Antidepressiva?
(mehrere richtige Antworten)
A Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Antidepressiva, unzureichende Adhärenz
B Anwesenheit einer genetischen Besonderheit im Arzneimittel-metabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)
C Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
D Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis
6. Welches Enzym wird bei Rauchern vor allem induziert?
(eine richtige Antwort)
A CYP2D6
B CYP1A2
C CYP2C19
D CYP3A4
7. Welcher Begriff ist in der Abkürzung ADME nicht zutreffend?
(eine richtige Antwort)
A Metabolismus
B Distribution
C Elimination
D Abgabe
8. Für welches Antidepressivum ist der Empfehlungsgrad für TDM nur «4»?
(eine richtige Antwort)
A Vortioxetin
B Fluoxetin
C Agomelatin
D Nortriptylin
9. Welche Aussage ist richtig?
(mehrere richtige Antworten)
A Das Konzept der DRC individualisiert die Grenzwerte des therapeutischen Bereichs.
B Zur Berechnung der DRC wird die tatsächlich eingenommene Dosis mit Tabellenwerten multipliziert.
10. Welche genetische Analyse kann vor Beginn einer Behandlung von jedem Facharzt in der Schweiz zulasten der Krankenversicherung verordnet werden?
(eine richtige Antwort)
A HLA-A*31:01 oder HLA-B*15:02 vor Beginn einer Therapie mit Carbamazepin
B CYP2D6 vor Beginn einer Therapie mit Amitriptylin
C CYP1A2 vor Beginn einer Therapie mit Clozapin.
D CYP2C19 vor Beginn einer Therapie mit Citalopram.

Lösungen Ausgabe 11_12/2020

	A	B	C	D
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

Name Vorname.....

Adresse

PLZ/Ort.....

E-Mail.....

Ich bestätige hiermit, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Datum..... Unterschrift.....

Janssen-Cilag AG

Indikationserweiterung für Stelara®

Zug, 14. April – Swissmedic hat die Zulassung von Stelara® (Ustekinumab) basierend auf den Daten des Phase-3-Studienprogramms UNIFI erweitert. Der monoklonale Antikörper ist neu auch zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU) zugelassen. Er ist indiziert bei erwachsenen CU-Patienten, die auf konventionelle Therapien oder auf die Behandlung mit einem anderen Biologikum ungenügend oder nicht mehr angesprochen haben, bei denen diese kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Das Phase-3-Studienprogramm UNIFI besteht aus einer mindestens 8-wöchigen Induktionsstudie (Unifi-I) und einer Erhaltungsstudie über 44 Wochen (UNIFI-M) zu Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab. red ▲

Quelle: «Swissmedic genehmigt Anwendung von Janssens Stelara® (Ustekinumab) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa in der Schweiz», Pressemitteilung Janssen vom 14. April 2020.

Astra Zeneca

Indikationserweiterung für Forxiga® und XigDuo® XR

Baar, 23. April – Swissmedic erweitert basierend auf den Resultaten der DECLARE-TIMI-58-Studie die Indikation für den SGLT2-Inhibitor Forxiga® (Dapagliflozin) und das Kombinationspräparat XigDuo® XR. In der Studie stand die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin auf dem Prüfstand. Neu ist es demnach auch zur Prävention von Hospitalisierung für Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen. Die Indikationserweiterung gilt sowohl für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als auch für Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, aber mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Männer ≥ 50 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre, Dyslipidämie, Hypertonie oder Nikotinkonsum). red ▲

Quelle: «Indikationserweiterung für Forxiga® und XigDuo® XR zur Prävention von Hospitalisierungen für Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetes Patienten», Pressemitteilung von Astra Zeneca vom 23. April 2020.

PHARMA NEWS

In den Pharma News erscheinen Mitteilungen der pharmazeutischen Industrie, für die Beiträge übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.

Datentransfer mit dem MediData-Netz: Verantwortung wahrgenommen

Sicherheit bleibt oberstes Gebot

Seit 15 Jahren ist MediPort als bewährtes Datenaustauschtool das Rückgrat der Kundenbeziehungen von MediData. Leistungserbringer senden dabei ihre Rechnungen digital an die Versicherer, ihre Datensammelstelle oder ans Druckcenter – effizient und kostengünstig. Und jetzt noch sicherer dank dem MediData-Netz.

«Bedrohungen aus dem Internet sind gewachsen, daher haben wir unser Angebot weiterentwickelt», hält Daniel Bättschmann, stv. CEO MediData, fest. «Den Gefahren von Hackern und Datenklauern wollen wir energisch Paroli bieten. Mithilfe von Ad-Novum haben wir eine noch umfassendere Sicherheit entwickelt – auf Basis von NEVIS, der Lösung für Grossbanken, Post und Polizeidiensten.»

Klein, aber fein: die Box des MediData-Netzes

Das Herzstück des neuen MediData-Netzes stellt eine kleine Box dar, einen Computer im Miniformat. Über die Box läuft der verstärkt gesicherte Datenaustausch inkl. Zusatzdokumenten.

Das MediData-Netz begünstigt auch Closed User Groups, z. B. können sich ein Hausarzt, ein Therapeut und die Spitex zusammenfinden und ihre spezifischen Daten austauschen. Dergleiche Hausarzt kann zudem mit andern Leistungserbringern und Kostenträgern, die seine Patienten betreffen, via Box verbunden sein.

Zwei-Faktor-Authentifizierung

Im Kundenportal können Informationen abgerufen und Einstellungen vorgenommen werden. Konfigurationen erfordern eine Zwei-Faktor-Authentifizierung über User-ID und Passwort und zusätzlich über ein Device wie ein Smartphone, auf

dem eine Freigabe gedrückt wird, oder über eine Codewort-Übermittlung per SMS, vergleichbar mit E-Banking. Updates können via Fernwartung auf die Box geladen werden.

Via Kundenportal können die Kunden den Weg ihrer Dokumente verfolgen: Sind sie in Verarbeitung, bereits zugestellt oder digital abgeholt?

Im MediData-Netz sind folgende Funktionen integriert: Bonitätsabklärungen von Patienten und Inkasso. Das Erste ist als übersichtliche Ampelfunktion umgesetzt, das Zweite erlaubt den Leistungserbringern, jede Phase offener Rechnungen einfach auf dem Bildschirm sichtbar zu machen, wenn nötig, Inkasso-Massnahmen auszulösen sowie deren Resultate jederzeit zu verfolgen.

MediData AG

Platz 6, 6039 Root D4

Tel. +41 41 368 23 23

Mail: sales@medidata.ch

Semaglutide – ein modernes GLP-1 Analogon bei Typ 2 Diabetes

Menschen mit Typ 2 Diabetes haben zu wenig körpereigenes GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1). Semaglutide, dem natürlichen GLP-1 nachempfunden, kann dies ausgleichen.¹ Wie das körpereigene GLP-1 normalisiert es den Blutzucker, unterstützt die Gewichtsreduktion und zeigt weniger kardiovaskuläre Ereignisse.^{1,2,*}

Beim Essen produziert unser Darm eine Substanz namens GLP-1. Diese stimuliert im Pankreas glukoseabhängig die Sekretion von Insulin und hemmt jene von Glukagon. Zudem verlangsamt GLP-1 die Magenentleerung, steigert das Sättigungsgefühl und reguliert zentral den Heisshunger. Dadurch wird verhindert, dass der Blutzucker zu stark ansteigt. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wird vermutlich zu wenig GLP-1 freigesetzt oder es ist in seiner Wirkung beeinträchtigt. Unter anderem steigt darum der Blutzuckerspiegel dieser Patienten und in der Folge auch der Wert ihres Langzeit-Blutzuckers, dem HbA_{1c}. Auf die Dauer löst das die bekannten mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen aus, die es zu verhindern gilt. Ein GLP-1 Analogon wie Semaglutide trägt wirkungsvoll zu deren Prävention bei, indem es den Blutzucker wieder normalisiert.¹

Semaglutide – ein modernes und potentes GLP-1 Analogon

Semaglutide ist ein ebenso modernes wie potentes GLP-1 Analogon, das dem natürlichen GLP-1 nachempfunden ist.¹ Der optimierte Wirkstoff wird verzögert abgebaut und verlängert damit die Wirkdauer.³ Das schafft die Möglichkeit einer einmal wöchentlichen Verabreichung von Semaglutide.¹ Semaglutide kann folgendes bewirken:

- Es normalisiert glukoseabhängig den erhöhten Blutzucker und senkt dadurch deutlich das HbA_{1c} der Patienten.¹
- Durch die Regulation des Sättigungs- und Hungergefühls kann es zu einer Gewichtsreduktion führen.*

Das alles trägt dazu bei, dass Patienten mit ungenügend kontrolliertem Typ 2 Diabetes und Übergewicht (BMI ≥ 28) dank Semaglutide ihre Therapieziele erreichen können.¹ Von zentraler Bedeutung für Patienten mit Typ 2 Diabetes ist zudem eine Reduktion ihres kardiovaskulären Risikos. Klinische Studien zum kardiovaskulären Outcome (CVOT-Studien) belegen signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse unter Semaglutide.² Semaglutide zeigte dabei ein gutes Sicherheitsprofil, vergleichbar mit Sicherheitsprofilen anderer moderner Antidiabetika.^{1,2}

Ozempic® – das Potential von Semaglutide nutzen

Seit Sommer 2018 ist Semaglutide (Ozempic®) in der Schweiz für Patienten mit Typ 2 Diabetes zugelassen.¹ Für das Erreichen der Therapieziele hat es zwei

entscheidende Pluspunkte: Eine sehr gute glykämische Kontrolle und die deutliche Gewichtsreduktion.^{1,*} Darüber hinaus zeigt die Therapie mit Ozempic® im klinischen, plazebo-kontrollierten Setting nach zwei Jahren 26% weniger kardiovaskuläre Ereignisse.²

Ozempic® bietet Patienten den Vorteil, dass es nur einmal wöchentlich subkutan appliziert wird.¹ Es ist als Fertigpen erhältlich und einfach zu handhaben.¹ Diese Argumente überzeugen auch die Patienten und stärken ihre Compliance.⁴ Von ihr hängen der Therapie-Erfolg und die Prävention der möglichen Folgeerkrankungen ab.

* Ozempic® indiziert für die Behandlung von unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung, ist aber nicht indiziert für die Gewichtsreduktion oder Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen.¹

Abkürzungen: CVOT: Studie zum kardiovaskulären Outcome; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1

Novo Nordisk Pharma AG
Thurgauerstrasse 36/38
8050 Zürich

Typ 2 Diabetes und Semaglutide (Ozempic®)

 <p>Wenn wir essen, produziert unser Darm eine Substanz namens GLP-1, die hilft die Nahrung zu verhindern, dass der Blutzucker zu stark ansteigt.</p>	 <p>Menschen mit Typ 2 Diabetes haben zu wenig körpereigenes GLP-1 bzw. es wirkt nicht so gut wie es sollte.</p>	 <p>Mit Semaglutide kann man dies ausgleichen. Es ist dem natürlichen GLP-1 nachempfunden und normalisiert den Blutzucker.¹</p>	 <p>Zudem hilft Semaglutide den Heisshunger und das Sättigungsgefühl zu regulieren, was beim Abnehmen hilft.^{1,*}</p>
<p style="text-align: center;">Semaglutide (Ozempic®) ist als einmal wöchentliche Injektion erhältlich.¹</p>			

Referenzen

1. Ozempic® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch.
2. Marso et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–1844.
3. Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al.: Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015; 58: 7370–7380.
4. Polonsky et al.: Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13: 144–149.

Limitatio: Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, in ausschliesslicher Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn durch diese oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Zur Behandlung als Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin allein oder einer Kombination von einem Basalinsulin mit Metformin, wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet.

Kurzfachinformation Ozempic® Z: Semaglutide 1,34 mg/ml. **I:** Ozempic® wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin; in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. **D:** Die Anfangsdosis von Ozempic® beträgt 0,25 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann, nach mindestens 4 weiteren Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg einmal pro Woche, die Dosis auf 1 mg einmal pro Woche erhöht werden. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen, bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich. Ozempic® wird einmal pro Woche zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe gemäss «Zusammensetzung». **VM:** Ozempic® sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Die Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten kann mit unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen assoziiert sein. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Ozempic® abzusetzen. Patienten,

die Ozempic® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Ozempic® sollte bei Patienten mit diabetischer Retinopathie nur unter engmaschiger, ophthalmologischer Kontrolle eingesetzt werden. **IA:** Die durch Semaglutide verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. **UW:** Sehr häufig: Hypoglykämie bei Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff, Übelkeit, Durchfall. Häufig: Hypoglykämie bei Anwendung mit anderen OAD's, vermindertem Appetit, Schwindel, Komplikationen der diabetischen Retinopathie, Erbrechen, Bauchschmerzen, abdominelles Spannungsgefühl, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Aufstossen, Flatulenz, Cholelithiasis, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Gewichtsabnahme, Erschöpfung. Gelegentlich: Dysgeusie, erhöhte Herzfrequenz, Reaktionen an der Injektionsstelle, akute Pankreatitis. Selten: Anaphylaktische Reaktion. **P:** Ozempic® DualDose 0,25 mg oder 0,5 mg: 1 Fertigpen zu 1,5 ml; Ozempic® FixDose 1 mg: 2 Fertigpens zu 1,5 ml, 1 Fertigpen zu 3 ml (B). V4.0. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.

Freigabenummer CH200ZM00083

ARS MEDICI

Schweizer Zeitschrift für Hausarztmedizin

Offizielles Organ der Ärzte mit Patientenapotheke (APA);
Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

Offizielles Organ / Organe officiel
Foederatio Medicorum Practicorum (FMP) / Foederatio Medicarum Practicarum (FMP)

Verlag

Rosenfluh Publikationen AG, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen am Rheinfall
Tel. 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61, E-Mail: info@rosenfluh.ch, Internet: www.rosenfluh.ch

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. med. Hanspeter Anderhub,
La Punt Chamues-ch
Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Basel
Dr. med. Ueli Böhni, Schaffhausen
Prof. Dr. med. Christiane Brockes, Wil
PD Dr. med. Philip Bruggmann, Zürich
Prof. Dr. med. Stanislaw Büchner, Basel
Dr. med. Ulrich Castelberg, Aarberg
Prof. Dr. med. Christian De Geyter, Basel
Dr. med. Markus B. Denger, Rheinfelden
Prof. Dr. med. Peter Diem, Bern
Dr. med. Thomas Dorn, Crans-Montana
Dr. med. Luzi Dubs, Winterthur
Dr. med. Jean-Luc Fehr, Zürich
Dr. med. Adrian Forster, Zürich
Dr. med. Isabelle Fuss, Brugg
Dr. med. Walter Grete, Bachenbülach
Dr. med. Ernst Gröchenig, Aarau
Prof. Dr. med. Ulrich Heining, Basel

PD Dr. med. Rolf Inderbitzi, Zürich
Dr. med. Dirk Kappeler, Winterthur
PD Dr. med. Andreas Kistler, Frauenfeld
Dr. med. Hansjörg Lang, Eschenz
Dr. med. Kim Laver, Zürich
Prof. Dr. med. Jörg D. Leuppi, Liestal
Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Maercker, Zürich
Dr. med. Christian Meyer, Schaffhausen
Dr. med. Adrian Müller, Horgen
Prof. Dr. med. Anita Riecher-Rössler, Basel
Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler, Zürich
Dr. med. Rita Schaumann-von Stosch, Luzern
Dr. med. Wolfgang Schleinzer, Luzern
Prof. Dr. med. Frank Seibold, Bern
Prof. Dr. med. Markus Solèr, Basel
Prof. Dr. med. Martin Spahn, Zürich
Prof. Dr. med. Isabella Sudano, Zürich
Dr. med. Thomas von Briel, Zürich
Prof. Dr. med. Henning Wormstall, Schaffhausen

Redaktion

Dr. med. Richard Altorfer (RA)
E-Mail: r.altorfer@rosenfluh.ch
Dr. rer. nat. Ralf Behrens (RABE)
E-Mail: r.behrens@rosenfluh.ch
Dr. rer. nat. Renate Bonifer (RBO)
E-Mail: renate.bonifer@rosenfluh.ch
Eidg. dipl. pharm. Valérie Herzog (VH)
E-Mail: v.herzog@rosenfluh.ch
Dr. med. Christine Mücke (Mü)
E-Mail: c.muecke@rosenfluh.ch

Freie Mitarbeiter

Dr. med. Halid Bas (HB)
Dr. med. Claudia Borchard-Tuch (CBT)
Dr. rer. nat. Klaus Duffner (KD)
Dr. med. Marianne I. Knecht (MIK)
Alfred Lienhard, Arzt (AL)
Dr. med. Ulrike Novotny (UN)
Dr. Therese Schwender (TS)
Dipl. chem. Petra Stölting (PS)
Dr. Renate Weber (RW)
Dr. med. Andrea Wülker (AW)

Regelmässige und unregelmässige Beilagen

ARS MEDICI Dossier: Dr. med. Christine Mücke (Mü)
CongressSelection: Eidg. dipl. pharm. Valérie Herzog (VH)
Dr. med. Adela Žatecky (AZA)
Dermatologie & Ästhetische Medizin: Dr. med. Adela Žatecky (AZA)
Ernährungsmedizin: Annegret Czernotta (AC)
Gynäkologie: Bärbel Hirrlé (Hir)
Pädiatrie: Dr. rer. nat. Renate Bonifer (RBO)
Psychiatrie + Neurologie: Annegret Czernotta (AC)



ROSENFLUH

PUBLIKATIONEN

Sekretariat

Sandra Sauter
Tel. 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61
E-Mail: s.sauter@rosenfluh.ch

Verkauf

Corinne Büeler
Tel. 044-729 81 19
Mobile. 079-762 54 96
E-Mail: c.bueeler@rosenfluh.ch

Anzeigenregie

Manuela Behr
Tel. 052-675 50 52, Fax 052-675 50 61
E-Mail: m.behr@rosenfluh.ch

Layout

Linda Winiger
Tel. 052-687 43 46
E-Mail: linda.winiger@stammco.ch

Druck und Versand

Jordi AG, 3123 Belp
gedruckt in der
schweiz

Abonnemente, Adressänderungen

Rosenfluh Publikationen AG
Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen
Tel: 052-675 50 60, Fax: 052-675 50 61
E Mail: info@rosenfluh.ch

Abonnementspreise (zuzüglich MwSt.)

Erscheinungsweise: 21-mal jährlich
Jahresabonnement: Fr. 172.-
Europa: Fr. 340.-
übriges Ausland: Fr. 400.-
Schnupperabonnement (nur CH): Fr. 35.-
Studentenabonnement (nur CH): Fr. 155.-
Einzelhefte: Fr. 10.- plus Porto
Die Bezugsdauer verlängert sich ohne schriftliche
Kündigung bis Oktober um ein Jahr.

Copyright

**Rosenfluh Publikationen AG,
Neuhausen am Rheinfall**

Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.
Mit der Einsendung oder anderweitigen Überlassung eines Manuskripts oder einer Abbildung zur Publikation erklärt sich die Autorschaft damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag oder die entsprechende Abbildung ganz oder teilweise in allen Publikationen und elektronischen Medien der Verlagsgruppe veröffentlicht werden darf.

110. Jahrgang; ISSN 0004-2897

ARS MEDICI online: www.arsmedici.ch

Eine Revolution¹⁻³ für Ihre Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD)[#]

Erster neuer Wirkmechanismus
seit 30 Jahren:
Die Glutamat-Hypothese^{## 4-6}

Spravato®
(Esketamin)
Nasenspray



Schneller Wirkeintritt
bereits 24 h nach
der Verabreichung^{*,2}



Reduziertes Rezidivrisiko
(70 % bei stabilen Respondern
nach Woche 16)^{§,3}



Nachhaltige Response
nach Woche 48^{*,7}



Einzigartige, nasale
Verabreichungsform¹

[#] TRD = Therapieresistente Depression: Schlechtes oder ungenügendes Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva-Behandlungen in der aktuellen depressiven Episode.

¹ Nach der Entwicklung und Zulassung des SSRI Fluoxetin im Jahr 1987 haben zugelassene Behandlungen (einschliesslich „atypischer“ Antidepressiva wie Mirtazapin, Agomelatin usw.) vermehrt das monoaminerge System in den Vordergrund gerückt.

² In der TRANSFORM-2-Studie, ermittelt anhand des Unterschieds zwischen dem MADRS-Gesamtscore und dem Placebo-Nasenspray + neu initiiertem oralem AD als Vergleichspräparat. Spravato® + orales AD demonstrieren eine 4,0-Punkte-Überlegenheit ggü. Placebo-Nasenspray + oralem AD nach 28 Tagen; p = 0,027. Wirksamkeit nach 24 Stunden war kein Endpunkt der TRANSFORM-2-Studie.

³ Eine Fortsetzung der Therapie mit Spravato® + neu initiiertem oralem AD reduzierte das Risiko von und verlängerte die Zeit bis zu einem Rezidiv (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Patienten, die von Spravato® zu Placebo-Nasenspray wechselten. Alle Patienten erhielten weiterhin das neu initiierte orale AD.

⁴ Einarmige Open-Label-Studie, bei der die Sicherheit der primäre Endpunkt war (Wirksamkeit war ein sekundärer Endpunkt). Die Wirksamkeit wurde bei Patienten aufrechterhalten, die während der Einleitungsphase der Therapie mindestens eine Response erreichten und zur Erhaltungsphase übergingen. Response wurde definiert als $\geq 50\%$ ige Reduzierung des MADRS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert. Remission wurde definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 .

⁵ Spravato® Fachinformation, Stand: Februar 2020, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 1. April 2020. ⁶ Popova V et al., Randomized, Double-Blind Study of Flexibility, Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry 2019, Jun 1;176(6):428-438. ⁷ Daly EJ et al., Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. ⁸ Whiting DW, Cowen DJ, Drug information update: agomelatine. The Psychiatrist 2019;37: 356-358. ⁹ Valdoxan® (Agomelatin) Fachinformation, Stand: Juli 2017, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 6. April 2020. ¹⁰ Remeron® (Mirtazapin) Fachinformation, Stand: Mai 2019, www.swissmedinfo.ch, aufgerufen am 6. April 2020. ¹¹ Wajsb E et al., Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry 2020; 81(3):19m12891.

Gekürzte Fachinformation Spravato® (Esketamin HCl): DF: 28 mg Esketamin Nasenspray, Lösung. I: Spravato® in Komb. m. oralem Antidepressivum (AD) z. Beh. therapieresist. Episoden e. Major Depression b. Erw., die auf mind. 2 versch. ADs z. Beh. der akt. mittelgrad. bis schweren depr. Episode nicht angesprochen haben. D: Psychiater trifft Entsch. z. Verordn. in Komb. mit oralem AD. Anw. durch Pat. selbst unter dir. Aufs. eines Arztes. Ausstattung zur Wiederbel. u. geschult. med. Fachpers. muss vor, währ. u. nach Verabr. verfügb. sein (inkl. kardiopulm. Wiederbel., Massn. z. akt. Beatmung u. Manag. v. Blutdruckkrisen). Behandl. umf. nasale Anw. u. anschl. mind. 2-stündige ärztl. Nachbeobachtung. 1 Nasenspray: 28 mg, 2: 56 mg, 3: 84 mg, jew. 5 Min. Pause zw. Anw. Wochen (W) 1-4: zwei Behandl. / W.; Tag 1, 56 mg (≥ 65 J.: empf. D. 28 mg). Nachf.: 56 mg o. 84 mg. Therap. Nutzen nach 4 W. beur. W. 5-8: 56 mg o. 84 mg wöchentl. Ab W. 9: 56 mg o. 84 mg alle 2 W. o. 1x / W. Notw. Weiterbehandl. regelm. prüfen. KI: Schwerwieg. Risiko bei Anstieg d. Blutdruck (BD) o. intrakran. Druck: aneurysmat. Gefässerkrankung; intrazerebr. Blutung; innerh. 6 W. kardiovask. Ereig. einschl. Myokardinfarkt. Überempf. ggü. Esketamin, Ketamin o. Hilfsstoffe. VM: Engm. Überw. v. Dissoziation, Sedierung u. Atemdepression. BD vor Verabr. erhöht, $>140/90$ mmHg < 65 J. und $>150/90$ mmHg ≥ 65 J.: vor Beh. Änder. d. Lebensstils u./o. medik. Beh. z. BD-Senkung. Kontrolle des BD 40 Min. nach Anw., anschl. nach klin. Ermessen. Mind. 2 St. u. ärztl. Aufs., bis klin. stabil z. Entlassung. Substanzmittelmissbrauch o. -sucht, einschl. Alkohol: sorgf. Nutzen-Risiko-Abwägung. Auf Zeichen e. Abhängigkeit achten. Pot. Effekte auf fötale Entw. nicht auszuschl., währ. Schwangerschaft nicht verw., ausser notw. UAW: Sehr häufig: Dissoziation, Angst, Dysgeusie, Schwindel, Drehschwindel, Sedierung, Hypästhesie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, erh. Blutdruck. Häufig: euphor. Stimmung, ment. Beeintr., Tremor, Lethargie, Dysarthrie, Tachykardie, Beschw. i.d. Nase, Mundtrockenheit, Hyperhidrose, Pollakisurie, s. anomal fühlen, s. betrunken fühlen. UAWs meist leicht o. mässig schwer am Tag d. Verabr., bilden s. gleichentags zurück. Weitere UAWs s. FI. IA: Gleichz. Anw. mit ZNS-dämpf. Subst. kann Sedierung verstärken. Gleichz. Anw. mit Psychostim. o. MAO-Hemmern kann BD steigern. B. gleichz. Anw. m. ZNS-dämpf. Subst., Psychostimulantien o. MAO-Hemmern ist engm. Überw. erf. Leber, kein klin. rel. Inhibitions- o. Induktionspotential an P-Glykoprotein, CYP-Enzyme. **Packungen:** 1, 2, o. 3 Nasensprays z. Einmalgebrauch. **Abgabekat.** Liste A **Ausführ. Info:** www.swissmedinfo.ch; **Zulassungsinhaber:** JANSSEN-CILAG AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug; CH-CP-140805

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Spravato® auf www.swissmedinfo.ch