

# Leading Opinions

## Neurologie & Psychiatrie

GESICHTSSCHMERZEN

**Ein Schmerz – tausend  
Gesichter?**

ANTI-CRAVING-MEDIKAMENTE

**Ein Update zu Substanzen  
und Wirkmechanismen**

DIGITALISIERUNG

**Eine Klinik mit  
Zukunftsvisionen**

© iStockphoto.com/AlexSava

COVERSTORY

**Gibt es ein «Post-Corona-  
Adaptions-Syndrom»?**



# GILENYA® – Früh umstellen lohnt sich



## Ergebnisse nach Switch von anderen oralen DMTs:

- Starke Schubratenreduktion (73,3–75,1 %) nach dem Switch zu Fingolimod<sup>1,2</sup>
- Vergleichbares Sicherheitsprofil wie in den pivotalen klinischen Studien<sup>3–5</sup>

## Real-World Studie PANGAEA 2.0:

- Real-World Studie<sup>1,2</sup> vom Mai 2015 bis Dezember 2021
- 2428 Patienten in der neusten Interimsanalyse<sup>2</sup>



**Referenzen:** 1. Ziemssen T et al. Effectiveness and Safety of Fingolimod in Patients Switching from Dimethyl Fumarate, Teriflunomide, and Daclizumab in Daily Clinical Routine: Interim Results from PANGAEA 2.0. Poster P3.2-075, präsentiert auf dem 71. AAN-Jahrestreffen. 4.–10. Mai, Philadelphia, USA (2019). 2. Ziemssen T et al. PANGAEA 2.0: Effectiveness of Fingolimod in Patients with Disease Activity Switching from other DMTs and Different Treatment Frequencies. Poster EP1544, präsentiert auf dem 35 ECTRIMS-Kongress. 11.–13. September, Stockholm, Schweden (2019). 3. Kappos L et al. A placebo-controlled trial of fingolimod in relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 362(5):387–401 (2010). 4. Cohen JF et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 362(5):402–415 (2010). 5. Calabresi PA et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 13(6):545–556 (2014).

### GILENYA® (Fingolimod) gekürzte Fachinformation

**Z:** Kapseln zu 0.25 mg oder 0.5 mg Fingolimod. **I:** Gilenya ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert. **D:** Erwachsene 0.5 mg 1x täglich oral Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg 0.25 mg 1x täglich oral Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg: 0.5 mg 1x täglich oral. **KI:** Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall/TIA, akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV • Schwere Herzrhythmusstörungen • AV-Block 2. Grades vom Typ Mobitz II oder ein AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, sofern nicht Schrittmacher versorgt • QTc-Intervall  $\geq 500$  ms bei Baseline • Immundefizienzsyndrom • Erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen • Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen • Aktive maligne Erkrankungen • Mittlere/schwere Leberinsuffizienz/Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse B und C) • Makulaödem • Schwangerschaft, Stillzeit • Überempfindlichkeit gegenüber Wirk-/Hilfsstoffe. **VM:** Bei allen Patienten nach Ersteinnahme: 6-stündige kardiale Überwachung auf Symptome einer Bradykardie sowie auf atrioventrikuläre Überleitungsstörungen. Bei Patienten mit kardialen Auffälligkeiten in den ersten 6 Stunden nach Ersteinnahme, kardialen Vorerkrankungen, Herzfrequenz-verlängernder Therapie oder QT-Intervall Verlängerungen sollte kardiologische Überwachung verlängert werden (Einzelheiten zum kardialen Monitoring s. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)). • Grosses Blutbild (BB) inkl. Diff-BB vor Einleitung der Behandlung, in Monat 3 und danach regelmässig (mind. jährlich), sowie bei Anzeichen einer Infektion. Bei Gesamtlymphozytenzahl  $<0.1 \times 10^9/l$  Behandlung pausieren. Bei Gesamtlymphozytenzahl  $<0.2 \times 10^9/l$  Diff-BB mind. alle 3 Monate. Bei schweren aktiven Infektionen oder aktiven chronischen Infektionen mit Behandlung abwarten. • Fälle von PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) traten ohne Vorbehandlung mit Natalizumab nach einer ungefähren Behandlungsdauer von 2–3 Jahren auf. MRI-Aufnahme ist zu Beginn der Behandlung empfohlen. Bei Verdacht auf PML: MRI-Untersuchung durchführen und die Behandlung aussetzen, bis Infektion ausgeschlossen werden kann. • Fälle von Kryptokokkeninfektionen einschliesslich Kryptokokkenmeningitis traten nach einer Behandlung von ungefähr 2–3 Jahren auf. Patienten mit Verdacht auf Kryptokokkenmeningitis sollten umgehend diagnostisch beurteilt werden. • Augenärztliche Untersuchung vor Beginn und nach 3–4 monatiger Therapie. Visusuntersuchungen alle 6 Monate. • Bestimmung der Leberwerte vor Beginn und 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Beginn der Therapie, im weiteren Verlauf periodisch. • Blutdruck regelmässig kontrollieren. • Bei Verdacht auf posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom Gilenya absetzen. • Pulmonologische Untersuchung bei symptomatischen Patienten. • Fälle von malignen kutanen Neoplasmen (z. B. Basalzellkarzinome, Melanome) sind unter der Behandlung mit Gilenya aufgetreten. Eine regelmässige dermatologische Überwachung ist empfohlen. • Vorsicht bei Umstellung von anderen immunsuppressiven/immunmodulierenden Therapien auf Gilenya. Bei Natalizumab und Teriflunomid Halbwertszeit berücksichtigen. Umstellung von Alemtuzumab nicht empfohlen. **IA:** Antineoplastische, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien (inkl. Kortikosteroide) • Umstellung von lang wirkenden Immuntherapeutika (Natalizumab, Teriflunomid oder Mitoxantron) • Impfstoffe • Betablocker, Calciumkanalblocker und andere Substanzen, die die Herzfrequenz verlangsamen können • Ketoconazol • Carbamazepin. **UW:** Sehr häufig: Grippe/Virusinfektionen, Sinusitis, Kopfschmerzen, Husten, Durchfall, Rückenschmerzen, erhöhte Leberenzyme • Häufig: Bronchitis, Herpes Zoster, Tinea Versicolor, Basaliom, Leukopenie, Lymphopenie, Schwindel, Migräne, Verschwommensehen, Bradykardie, atrioventrikuläre Blocks, Hypertonie, Atemnot, Ekzem, Pruritus, Asthenie, erhöhte Blutzuckerwerte, Depressionen • Gelegentlich: Pneumonie, Melanome, Krampfanfälle, Makulaödem, Depressive Verstimmungen • Selten und sehr selten: s. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) **P:** Kapseln zu 0.25 mg: 7 und 28 oder 0.5 mg: 28 und 98. Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand der Information Juni 2019, V16 Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11



G. Senti

# Liebe Leserinnen, liebe Leser

Wir alle haben unsere kleinen Rituale. Wir alle folgen dabei unseren eigenen Glaubenssätzen. Die Nutella direkt aufs Brot oder mit einer Schicht Butter darunter? Zuerst die Socken anziehen oder die Hose? Bei der Apfelschorle das Mineralwasser vor dem Apfelsaft ins Glas giessen oder danach? Die Tageszeitung von vorne nach hinten durchblättern oder doch lieber ganz am Ende beim Sportteil beginnen? Zu welcher Fraktion gehören Sie jeweils?

Wenn Sie die Zeitschrift gerade von vorne durchblättern, haben Sie es wahrscheinlich schon bemerkt. Sollten Sie aber am Ende, beim Psychiatrieteil, zu lesen begonnen haben, werden Sie in einem Moment überrascht sein. Wir haben die Titelseite unseres Journals einem dezenten, aber merklichen «Facelifting» unterzogen. Wir hoffen, Sie finden das neue Design ansprechend und es trägt dazu bei, den praktischen Nutzen und den Wiedererkennungswert unserer Medien noch weiter zu erhöhen.

Unter anderem sehen Sie ab jetzt auf dem neu gestalteten Cover genauer, welche Themen Sie im Heft erwarten. In der aktuellen Ausgabe haben wir unter anderem zwei Zukunftsthemen aufgegriffen, die mir persönlich besonders spannend erscheinen. Auf Seite 26 lesen Sie ein Interview mit Dr. med. Mark Ebnetter und Dino Zanchelli zur digitalen Transformation in der Klinik Littenheid. Die Einbindung und Nutzung digitaler Lösungen in den Klinikalltag gewinnt immer mehr an Bedeutung. An der Klinik Littenheid hat daher dieses Thema seit einigen Jahren einen besonders hohen Stellenwert.

Auf Seite 32 bringen wir den ersten von zwei Teilen zu den mittel- und langfristigen Auswirkungen der Corona-Pandemie auf die psychische Gesundheit. «Gibt es ein klinisches Post-Corona-Adaptions-Syndrom?» Unter der Koordination von Dr. med. Oliver Bilke-Hentsch diskutiert ein internationales Autorenteam ausführlich viele Aspekte zu diesem Thema, die uns weit über das heurige Jahr hinaus begleiten werden.

Gibt es weitere Themen, über die Sie in nächster Zeit gerne lesen würden? Andere seltene Erkrankungen oder Updates zu Therapieoptionen, über die Sie gerne mehr erfahren würden? Schreiben Sie uns – wir nehmen Ihre Vorschläge gerne in unsere Planung mit auf!

Ihre

**Dr. Gabriele Senti**

Chefredaktion

[gabriele.senti@universimed.com](mailto:gabriele.senti@universimed.com)

## Wissenschaftliche Beiräte

Dr. med. **O. Bilke-Hentsch**, Luzern; Prof. Dr. med. **A. Chan**, Bern; Prof. Dr. med. **A. Czaplinski**, Zürich; Prof. Dr. med. **A. Di Gallo**, Basel; Dr. med. **P. Eich**, Liestal; Dr. med. **A. R. Gantenbein**, Bad Zurzach; Dr. med. **C. Gobbi**, Lugano; Dr. med. **P. Haemmerle**, Freiburg; Dr. med. **R. Hämmig**, Bern; Prof. Dr. med. **G. Hasler**, Freiburg; Dr. med. **J. Hättinger**, Zürich; Prof. Dr. med. **M. Hatzinger**, Solothurn; Dr. med. **G. Kägi**, St. Gallen; Prof. Dr. med. **S. Kaspar**, Wien; Prof. Dr. Dr. **M. E. Keck**, München; Prof. Dr. med. **J. Kesselring**, Valens; Dr. med. **G. Krämer**, Zürich; Prof. Dr. med. **J. Mathis**, Bern; Prof. Dr. med. **M. Pless**, Luzern; Prof. Dr. med. **G. Stoppe**, Basel.



In Multiple Sclerosis—

# GREY MATTERS, TOO

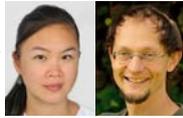
Think White and Grey to Complete the Picture



10/2019 - NP-CH-020-0007

## NEUROLOGIE

- 6 Gesichtsschmerzen aus zahnmedizinischer und schmerzpsychologischer Sicht  
**Gesichtsschmerz – ein Schmerz mit tausend Gesichtern?**



M-Y. Hou, Bern  
B. Brönnimann, Aarau

- 11 Chronischer Schmerz  
**Komplexe Fragestellung einfach gelöst?**



S. Hartmann-Fussenegger, St. Gallen

- 13 News  
**Epilepsie-Liga erstmals mit Präsidentin**

- 14 Publireportage  
**Erfolgreiche Prophylaxe mit Fremanezumab**

- 16 Neue Medikamente gegen Migräne  
**Wer von den neuen Antikörpern profitiert**



A. Gantenbein, Bad Zurzach

- 19 Update  
**Thrombozytenfunktionshemmer beim Schlaganfall: Was ist neu?**



D. Sander, Tutzing

## PSYCHIATRIE

- 22 Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie  
**Sportpsychiatrie und -psychotherapie in Zeiten von Covid-19**



M. C. Claussen, Zürich, Münchenbuchsee  
C. Imboden, Münchenbuchsee

- 24 Wichtig für die Allgemeinbevölkerung  
**Die Bedeutung von Sport für die psychische Gesundheit während der Covid-19-Pandemie**



C. Imboden, Münchenbuchsee  
M. C. Claussen, Münchenbuchsee

- 25 News  
**Weltweit grösste Covid-19-Studie zur körperlichen und psychischen Gesundheit gestartet**

- 26 Digitalisierung im Vormarsch  
**«Es wäre eine traurige Welt, würde ein Computer den Arzt ersetzen»**



M. Ebnetter, Littenheid  
D. Zanchelli, Littenheid

- 28 Clenia-Privatklinikgruppe  
**Psychiatrische Dienstleistungen an 18 Standorten**

- 29 Publireportage  
**Trazodon – ein Baustein der personalisierten Therapie bei Depression**

- 32 Entwicklungspsychiatrische Überlegungen aus der 4-Länder-Perspektive  
**Teil 1: Gibt es ein klinisches «Post-Corona-Adaptations-Syndrom»?**



O. Bilke-Hentsch, Luzern

- 38 Update zu Substanzen und Wirkmechanismen  
**Anti-Craving-Medikamente**



S. Rösner, Ellikon a. d. Thur  
M. Soyka, München

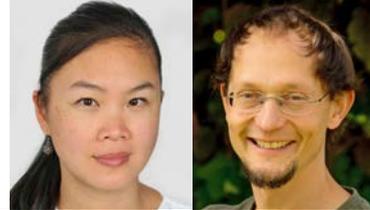
- 42 Acne vulgaris  
**Wie gross ist die Suizidgefahr durch Isotretinoin?**

- 44 Ein Versuch mit Phytotherapie lohnt sich auch bei Tinnitus

## Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Gabriele Senti. E-Mail: gabriele.senti@universimed.com. Projektleitung: Mag. Manuela Moya. E-Mail: manuela.moya@universimed.com. Grafik: Werner Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Produktion & Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes §26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabonnement CHF 42.–, Einzelheft CHF 8.50 exkl. Versandkosten. ISSN 1608-8964. Beschreibung: Das Medium LEADING OPINIONS Neurologie & Psychiatrie ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers wieder und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1508) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint. Hinweise: Für Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. www.swissmedinfo.ch) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Mit der Einreichung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann.



Gesichtsschmerzen aus zahnmedizinischer und schmerzpsychologischer Sicht

# Gesichtsschmerz – ein Schmerz mit tausend Gesichtern?

Schmerzen im Gesichtsbereich können durch Störungen ausgehend vom Kausystem, von Hals, Nase, Ohr und Auge, von Schleimhaut, Haut und Knochen wie auch vom Nervensystem verursacht werden. Die vielfältigen Beschwerdebilder, Komorbiditäten sowie deren Ausstrahlungen und Wechselwirkungen können diagnostische Herausforderungen bergen. Bei anhaltenden oder unklaren Schmerzen, atypischem Schmerzverlauf, hohem Leidensdruck oder psychosozialer Belastung empfiehlt sich ein möglichst früher Einbezug anderer Fachdisziplinen.

## Ein Fall aus der Praxis

Eine 38-jährige Landschaftsgärtnerin verspürt eines Morgens einen starken, stechenden Zahnschmerz im Bereich des rechten Oberkiefers, sodass sie ihr angebissenes Marmeladenbrötchen nicht fertig isst. Der Schmerz tritt im Verlauf des Tages mehrmals auf: beim Essen, beim Sprechen, aber auch in Ruhe. Eine Woche vorher litt sie an einer starken Erkältung, welche noch nicht komplett auskuriert ist. Die letzten Nächte waren geprägt von einem unruhigen Schlaf, da ihr Ehemann auf Geschäftsreise ist und eines ihrer zwei Kleinkinder erkrankt ist. Der Schmerz besteht trotz zweiwöchiger Einnahme von Schmerztabletten weiter und ausstrahlt zunehmend ins Ohr und ins Gesicht aus. Neu verspürt sie täglich Kopfschmerzen, welche sich anders als die ihr bekannten Migräneanfälle anfühlen. Die Arbeit im Freien löst den Schmerz vermehrt aus. Die Verrichtung des Haushalts fällt ihr zunehmend schwerer. Sie entscheidet sich schlussendlich, zum Arzt zu gehen. Sie nimmt das Telefon in die Hand – welchen Arzt soll sie anrufen?

## Herausforderungen im diagnostischen Prozess

Die Schilderung von Gesichtsschmerzen ist für Betroffene gelegentlich schwierig.

Schmerzen können beispielsweise als drückend, stechend, pochend oder dumpf, aber auch als brennend, einschliessend oder kribbelnd beschrieben werden. Sie können ausstrahlen, wandern oder attackenartig auftreten und verschiedene Auslöse- oder Modulationsfaktoren aufweisen. Unter anderem spielt hierbei das weitreichende Versorgungsgebiet des Trigeminusnervs eine massgebende Rolle. Die anatomische Nähe von Strukturen (wie z. B. Temporalmuskel und Schädel, Oberkieferseitenzähne und Kieferhöhle, Kiefergelenk und Ohr) kann die genaue Lokalisierung der Schmerzen erschweren und deren Ursprung überlagern, insbesondere beim Vorliegen peripherer oder zentraler Sensibilisierungsmechanismen. Folgereaktionen auf das Schmerzgeschehen verursachen nicht selten zusätzliche Beschwerden. Wechselwirkungen mit bestehenden Grunderkrankungen oder subklinischen Zuständen können weitere (Schmerz-)Störungen zu Tage bringen. Das Spektrum der Beschwerdebilder ist gross; schmerzspezifisch relevante Informationen werden gelegentlich erst durch gezieltes Erfragen zugänglich. Eine differenzierte Schmerzanamnese ist demzufolge eine *conditio sine qua non*.

Schmerzgeplagte Personen erwarten vom aufgesuchten Behandler oftmals eine unmittelbare Schmerzlinderung und erzeugen einen entsprechenden Handlungs-

## KEYPOINTS

- Schmerz ist ein subjektives Sinnes- und Gefühlserlebnis und findet auf sensorischer, affektiver und kognitiver Ebene statt. Das dichotome Schmerzmodell «somatogener vs. psychogener Schmerz» ist veraltet und nicht zielführend. Schmerz kann Stressor und Vulnerabilitätsfaktor sein.
- Gesichtsschmerzen weisen unterschiedliche Ätiopathogenesen auf, welche in der Fachkompetenz verschiedener Disziplinen liegen. Die anatomische Nähe potenziell affektierter Strukturen, Ausstrahlungen, Wechselwirkungen und Komorbiditäten erschweren gelegentlich die Diagnostik. Fachübergreifende differenzialdiagnostische Überlegungen ermöglichen eine akkurate Indikationsstellung resp. eine zielführende Intervention.
- Bei vermeintlich «unauffälligen» Befunden, unerwartetem Schmerzverlauf oder vorbestehender Schmerzsymptomatik ist eine detaillierte Schmerzanamnese unter Einbezug möglicher biopsychosozialer Chronifizierungsfaktoren resp. eine interdisziplinäre Zusammenarbeit indiziert.
- Bei hohem Leidensdruck, schwerer reaktiver oder antezedenter psychischer Belastung empfiehlt sich eine frühzeitige fachpsychologische Zuweisung. Im Mittelpunkt der Schmerztherapie steht neben der realistischen Zielsetzung und den Erwartungen von Patienten und Behandlern die Verbesserung der Lebensqualität.



© iStockphoto.com/yourstockbank

druck zu Ungunsten einer reflektierten Diagnosestellung. Es resultiert die Gefahr eines therapeutischen Aktionismus mit unnötigen, schlimmstenfalls irreversiblen Behandlungen und dem Risiko einer zusätzlichen Schmerzausweitung.

Die Behandlung von Gesichtsschmerzen liegt im Zuständigkeitsbereich verschiedener Disziplinen. Diese stehen vor der Herausforderung, aus der Vielfalt möglicher Ätiopathogenesen auch fachübergreifende Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen. Eine fortlaufende Evaluation der gestellten (Verdachts-)Diagnosen zum beschriebenen Schmerzbild ist für die gewählte Behandlung und den weiteren Beschwerdeverlauf entscheidend. Bei atypischen Schmerzbeschreibungen oder unerwarteten Verläufen ist ein möglichst früher Einbezug weiterer Fachdisziplinen ratsam.

### Schmerzbilder aus dem Kausystem

**Zahnschmerzen**, welche ihren Ursprung in klassischen Entzündungsprozessen oder anderen Defekten der Zahnhartsubstanz finden (z. B. Pulpitis aufgrund einer Karies, schmerzempfindliche Zahnhälse aufgrund einer Dentinhypersensibilität) sind insgesamt weit verbreitet und Teil der Alltagsroutine in der zahnärztlichen Praxis. Anamnese, klinische und radiologische Befunde lassen in der Regel eine wegweisende Diagnose zu. Gelegentlich kann eine Ausstrahlung in die Nachbarzähne resp. ins Umgebungsgebiet die Suche

nach dem betroffenen Zahn erschweren. **Läsionen der Mundschleimhaut** aufgrund viraler Infekte (z. B. Herpes), mechanischer Traumata (z. B. Bissverletzung, Prothesendruckstelle), autoimmuner, chronisch-entzündlicher oder maligner Prozesse (z. B. Pemphigus vulgaris, oraler Lichen planus, Plattenepithelkarzinom) können Gesichtsschmerzen verursachen, die diffus, ausstrahlend und schwer lokalisierbar sind. Abhängig von Größe, Anzahl und Lokalisation bestehen schmerzbedingte Beeinträchtigungen hauptsächlich beim Essen, Sprechen und bei der Durchführung der Mundhygiene. Bei sorgfältiger inspektorischer Untersuchung sind diese Läsionen charakteristischerweise gut zu erkennen.

Zusätzlich zu berücksichtigen sind **weitere potenziell schmerzhafte Pathologien** ausgehend vom Kieferknochen resp. dem intraoralen Weichgewebe wie der Zunge, den Speicheldrüsen und den Gefäßen. Nach Behandlung der Ursache resp. Abheilung (soweit möglich) ist beim Grossteil dieser Beschwerden ein deutlicher und bleibender Schmerzurückgang zu verzeichnen. Dieses Schmerzkonzept ist den meisten Menschen verständlich und vertraut.

Gesichtsschmerzen, welche aus dem Bereich der Kaumuskulatur und der Kiefergelenke stammen, treten häufiger im mittleren Lebensabschnitt auf. Prävalenzzahlen sind aufgrund der vielfältigen Symptomatik wenig aussagekräftig. Die Beschwerden werden unter dem Überbegriff der **Myoar-**

**thropathie** (MAP) zusammengefasst (im deutschsprachigen Raum auch als cranio-mandibuläre Dysfunktion, CMD, im englischsprachigen Raum als «temporomandibular disorder», TMD, bekannt). Die Myoarthropathie beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Diagnosen. Sie kann verschiedene Störungsbilder wie eine schmerzhafte Muskelverspannung, ein harmloses Gelenkknacken bis hin zu einem entzündlichen Gelenkprozess oder Gelenkluxationen umfassen. Dennoch wird der Begriff MAP häufig als Pauschal-diagnose verwendet. Die Ursachen sind überwiegend multifaktorieller Natur: Neben biologischen Faktoren spielen bei myoarthropathischen Beschwerden psychosoziale Einflüsse eine bedeutsame Rolle, da diese bei der Entstehung und Aufrechterhaltung massgebend beteiligt sein können. Stressoren, belastende Lebensumstände, gewisse Persönlichkeitsmerkmale und dysfunktionale Gewohnheiten können eine erhöhte Anspannung verursachen, die zu einer unbewussten Tonuserhöhung der Kaumuskulatur und einer verstärkten Gelenkbelastung führt: **Parafunktionen** beschreiben Kieferbewegungen, welche nicht den Normalfunktionen (z. B. Kauen, Sprechen, Gähnen) entsprechen, sowie künstlich aufrechterhaltene Kieferstellungen ausserhalb der physiologischen Ruhelage. Dies umfasst den Schlaf- oder Wachbruxismus (Zähneknirschen, Zähneklappern, Zähnepressen) wie auch z. B. Zungenpressen, Wangen- oder Lippenbeissen, Nägelkauen. Neurolo-

gische oder psychische Erkrankungen oder Substanzen wie gewisse Medikamente, Alkohol und Drogen können einen bedeutenden Teil dazu beitragen.

Typische Beschwerdesymptome sind neben Gesichtsschmerzen Kiefergelenkgeräusche oder eine eingeschränkte Kieferbeweglichkeit (meist ist die Mundöffnung betroffen). Die Schmerzen verstärken sich gewöhnlich beim Kauen oder bei weiter Mundöffnung und strahlen oftmals in Umgebungsstrukturen wie z. B. das Ohr, die Schläfe oder die Zähne aus. Hierbei ist eine genaue differenzialdiagnostische Abklärung zu dentogenen Schmerzen unerlässlich. Diagnosekriterien für Myoarthropathien wurden 2014 vom International Network for Orofacial pain & Related disorders Methodology (INFORM) publiziert.<sup>1</sup>

Das Ausmass der Behandlungsmassnahmen bei myoarthropathischen Beschwerdebildern ist individuell anzupassen. Ausschlaggebend sind die alltägliche Beeinträchtigung und der subjektive Leidensdruck. Grundsätzlich kann von einer guten Prognose ausgegangen werden, wenn es gelingt, die unphysiologische Belastung des Kausystems ausreichend zu regulieren. Im Mittelpunkt steht in erster Linie die Informationstherapie, deren Ziel das Verständnis der Situation und deren Zusammenhänge sowie das Aufzeigen möglicher Behandlungsoptionen ist. Dies ist häufig bereits für die Betroffenen zufriedenstellend und beseitigt beschwerdebezogene Ängste oder Katastrophisierungsgedanken. Im Falle psychosozialer Belastungen, fehlender Entspannungsfähigkeit oder dysfunktionalen Schmerzumschlags empfiehlt sich eine interdisziplinäre Behandlung.

### Schmerzbilder aus dem Nervensystem

Komplexer ist die Situation bei Schmerzbeschwerden, die keine unmittelbar sicht-, tast- und messbaren Auffälligkeiten zeigen. Es besteht die Gefahr, dass die geäußerten Beschwerden aufgrund vermeintlich fehlender resp. blander Befunde als «nicht korrelierbar», ergo ohne valide Ursache, und vielleicht sogar als «eingebildet» oder «psychogen» etikettiert werden. Hier ist es geboten, sich ins Gedächtnis zu rufen, dass das Schmerzgeschehen per Definition «ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis ist, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung einher-

geht oder als solche beschrieben wird»<sup>2</sup> und somit nicht objektivierbar ist. Die Schmerzdiagnostik basiert weitgehend auf anamnestischen Äusserungen und wird durch die Befundung ergänzt.

Persistierende Gesichtsschmerzen mit unauffälligen oder unzureichenden Befunden deuten meist auf eine Funktionsstörung des sensorischen Nervensystems hin. Im Gesicht ist hauptsächlich der Trigeminusnerv betroffen, wobei die Schmerzen sowohl extra- als auch intraoral auftreten können. Eine Unterstützung bei der Diagnostik bietet der dritte Teil der Kopfschmerz-Klassifikation der internationalen Kopfschmerzgesellschaft IHS, der sich mit schmerzhaften kranialen Neuropathien und anderen Gesichts- und Kopfschmerzen befasst (ICHD-3, 2018).<sup>3</sup>

Neuropathische Gesichtsschmerzen zeigen beschwerdetypische Charakteristika wie bei neuropathischen Schmerzen anderer Körperregionen. Dazu gehören beispielsweise eine veränderte Schmerzschwelle (Hyperalgesie, Allodynie, Hypästhesie), Dysästhesien oder ein Schwellungs- oder Fremdkörpergefühl. Mehrheitlich intraoral anzutreffen sind die **schmerzhaften posttraumatischen Trigeminoneuropathien** (engl.: «painful post-traumatic trigeminal neuropathy», PTTN), nicht zuletzt da diese auch nach alltäglichen zahnärztlichen Eingriffen wie z. B. Wurzelbehandlungen, Extraktionen und Implantationen auftreten können. Schätzungsweise 3% aller Patienten, die invasiven Prozeduren am Trigeminusnerv unterzogen werden, entwickeln eine PTTN.<sup>4</sup>

Umgekehrt besteht das Risiko, dass wiederholt zahnärztliche Interventionen aufgrund vermeintlicher Zahnschmerzen bei einer bestehenden PTTN durchgeführt werden. Die Schmerzausweitung und der zunehmende Leidensdruck können in einen Circulus vitiosus münden, der im ungünstigsten Fall Reihenzahnextraktionen, hohe Kosten, frustrierte Patienten und Ärzte und exazerbierende Schmerzen mit sich bringt.

Bestehen anamnestisch keine Hinweise auf eine Traumatisierung des Nervensystems, fasst man diese Schmerzen unter dem Begriff **persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz** zusammen (engl. «persistent idiopathic facial pain», PIFP, auch unter dem Begriff «atypischer idiopathischer Gesichtsschmerz» bekannt).

Als Sonderform einer Neuropathie sei hier noch das primäre **Mundbrennen** (engl. «burning mouth syndrome») erwähnt, das sich durch einen lokalisierten, konstanten Brennschmerz hauptsächlich im Bereich der Zunge und des Gaumens äussert. Intraoral präsentiert sich eine komplett unauffällige Mundschleimhaut. Dieses Schmerzbild betrifft häufiger peri- oder postmenopausale Frauen.

Bestens bekannt im Gesichtsbereich ist die **Trigeminusneuralgie**: gekennzeichnet durch einseitige, elektrisierend einschliessende, intermittierende Schmerzattacken hoher Intensität und meist gut abgrenzbar im Versorgungsbereich des 2. oder 3. Astes des Trigeminus lokalisiert. Mechanische Reize wie Kauen und Zähneputzen können als Auslösefaktoren fungieren, weswegen die Schmerzgeplagten häufig als Erstes den Zahnarzt aufsuchen, in der Erwartung, mit einer Zahnbehandlung oder Extraktion den Schmerz stillen zu können.

**Postherpetische Schmerzen** (in der Regel Herpes zoster) können sich sowohl als Neuralgie wie auch als Neuropathie äussern. Diagnostisch ausschlaggebend ist neben der Anamnese die einseitige Schmerzlokalisation innerhalb des betroffenen Dermatoms.

**Primäre Kopfschmerzkrankungen**, wie z. B. die Migräne oder die trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK), können manchmal auch Gesicht und Zähne betreffen. Umgekehrt können lokale Prozesse, wie z. B. eine Zahnwurzelentzündung oder eine schmerzhaft verspannte Kaumuskulatur, zu einer Verstärkung ebendieser Leiden führen.

Nicht zuletzt können **zentrale Läsionen** in den entsprechenden Hirnarealen resp. Nervenaustrittsorten ebenfalls Gesichtsschmerzen provozieren (z. B. Raumforderungen, Demyelinisierungen, oder Schmerz nach Schlaganfall).

### Gesichtsschmerz im biopsychosozialen Modell

Schmerz ist evolutionär betrachtet ein Warnzeichen mit der Folge einer instinktiven, reflexartigen Verhaltensanpassung. Sowohl akut auftretende als auch anhaltende Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich führen zu unterschiedlich ausgeprägten Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme, in der sozialen Interaktion und der mentalen Leistungsfähigkeit.

Dass neben der sensorisch-nozizeptiven Komponente die affektiv-emotionalen und kognitiv-verhaltensbezogenen Faktoren eine ebenso grosse Rolle im Schmerzerleben spielen, wird häufig vernachlässigt. Dies kann sich sowohl im therapeutischen Kontext vonseiten des medizinischen Personals als auch im Krankheitsverständnis der Betroffenen widerspiegeln. In Abhängigkeit vom individuellen Leidensdruck und weniger von der/zugrunde liegenden Schmerzätiologie/n ist dieser Multidimensionalität idealerweise schon bei der initialen Abklärung Rechnung zu tragen, um einer Chronifizierung bestmöglich vorzubeugen.

### Psychogen oder somatogen? Die Crux

Die aktuelle International Classification of Diseases, ICD-10, unterteilt Schmerzerleben in somatische (Kapitel A-E, G-Y) und psychische Abschnitte (Kapitel F). Jedoch widerlegen psychophysiologische und neuroradiologische Erkenntnisse<sup>5</sup> die geäußerte Annahme der Existenz eines Schmerzmarkers resp. eines Schmerzzentrums.

Auf neurophysiologischer Ebene wurde beispielsweise bei Patienten mit fibromyalgischem Schmerz, deren Schmerz häufig als «psychogen» bezeichnet wird, eine verminderte Verfügbarkeit endogener Opioidrezeptoren beobachtet, welche die Wirkung der deszendierenden Schmerzhemmung reduziert.<sup>6</sup> Die Unterscheidung zwischen «psychogenen» und «somatogenen» Vorgängen ist heute aus wissenschaftlicher Sicht nicht mehr haltbar und zudem wenig zielführend für therapeutische Entscheidungen. Diesem Umstand wird die kommende ICD-11 Rechnung tragen.

### Schmerzpsychologische Aspekte in der somatischen Medizin

Das Schmerzerleben stellt oft per se eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar. Diese kann vielfach durch andere psychische und soziale Stressoren begleitet werden, welche prämorbid oder reaktiv entstanden sind: sozialer Rückzug, Geiztheit im familiären und beruflichen Umfeld, Aufgabe von Hobbys, katastrophisierende Gedanken, depressive Verstimmung. Der Schmerz wird so zum Stressor und Vulnerabilitätsfaktor zugleich. Gele-

<p>Rote Flaggen</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Organische Korrelate</li> </ul>
<p>Gelbe Flaggen</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausgeprägte Stimmungstiefs und katastrophisierende Ängste: Depressionen und Angststörungen/Hypochondrie sind häufig komorbid mit chronischen Schmerzzuständen (antezedent oder reaktiv).</li> <li>Rigide Einstellungen und Verhaltensweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Circulus vitiosus der «fear-avoidance beliefs»: Glauben, dass körperliche Aktivität den Körper schädigt, führt zu Schonung, dann Dekonditionierung und Aufrechterhaltung oder Progression des Schmerzerlebens (oft bei Rückenschmerzen)</li> <li>«Endurance type»: leistungsorientiert-zwanghafte Durchhalte-Appelle an sich selbst und Ignorieren der eigenen Kapazitätsgrenzen führen zu muskulären und psychophysiologischen Stressreaktionen (oft bei Bruxismus)</li> <li>Somatische Fixierung: Überzeugung, dass Schmerzen eine rein körperliche Angelegenheit sind und psychische Prozesse keinen Einfluss auf Schmerz haben, auch nicht vice versa</li> </ul> </li> <li>Prämorbid Anzahl und Intensität von (Psycho-)Traumata</li> <li>Schlafstörungen</li> </ul>
<p>Blaue und schwarze Flaggen</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arbeitsplatzbezogene Stressoren, welche schmerzbezogen die Anstellung infrage stellen</li> <li>Soziale und familiäre Stressoren, welche durch das Schmerzerleben entstehen oder die Schmerzverarbeitung beeinflussen</li> <li>Migration: erschwerte Kommunikation durch kulturell geprägte Verhaltensweisen</li> </ul>

Tab. 1: Dieser Auszug des Flaggenmodells (nach Turner und Dworkin) stellt sowohl Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung als auch gleichzeitig Ansatzpunkte der Schmerzpsychologie dar

gentlich erfahren Patienten im Rahmen der somatischen Abklärung, sie hätten «nichts» oder sie bildeten sich den Schmerz nur ein. Bei Betroffenen kann dies zentrale menschliche Bedürfnisse wie Kontrolle, Vorhersagbarkeit, Verständnis und Empathie empfindlich frustrieren, denn für sie ist die Wahrnehmung sehr real und bedrohlich. So ist nachvollziehbar, dass manche in ihrer Verzweiflung zu sogenannten «Doktorshoppern» werden, um diesem «Nichts» zu entfliehen. Immer wieder werden Schmerzpatienten erst bei frustranen Verläufen oder nach Jahren erfolgloser pharmakologischer und invasiver Verfahren mit «psychogenen» oder «somatoformen» Beschwerden in der psychologischen Sprechstunde vorgestellt – nach einer Odyssee auf somatischem Terrain und mit dem Label «austherapiert». Bis zu diesem Zeitpunkt werden psychische, soziale und verhaltensbezogene Komponente leider häufig nicht oder ungenügend in Anamnese und Therapie einbezogen. Bei Patienten mit chronifizierenden Schmerzen sind von

medizinischer Seite folgende Aspekte in Erwägung zu ziehen:

- Suffizientes Zeitbudget für Anamnese und Aufklärung
- Frühe Berücksichtigung schmerzpsychologischer Chronifizierungsfaktoren in der Anamnese oder mittels Schmerzzeichnung und Screening-Fragebogen (z. B. «Patient Health Questionnaires», PHQ, via kostenlosen Download erhältlich<sup>7</sup>)
- Evaluation des subjektiven Schmerzmodells sowie Klärung der Erwartungen an die Behandlung und damit Ermöglichung einer realistischen therapeutischen Zielsetzung
- Aktiver Einbezug des Patienten (Förderung der Selbstwirksamkeit) und engmaschiges Monitorisieren der Adhärenz (Verhaltensmassnahmen, Medikamenteneinnahme und deren Wirkung)

Die Indikation für eine fachpsychologische resp. fachpsychiatrische Intervention ist gegeben, wenn Patienten über das Schmerzgeschehen hinaus ausgeprägte

Beschwerden in diversen Lebensbereichen berichten oder diese in Screeninginstrumenten angeben. Psychosoziale Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung sind im sogenannten Flaggenmodell zusammengefasst (Tab. 1).

Essenziell bleibt nach einer Zuweisung zur Fachpsychologie/-psychiatrie die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Damit wird der Eindruck des «Abschiebens auf die Psychoschiene» verhindert und die biopsychosoziale Herangehensweise auch im therapeutischen Kontext zweckmässig umgesetzt.

### Fachpsychologische Schmerztherapie

Eine zentrale Aufgabe der Schmerzpsychotherapie ist u. a. die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität, da bei chronischen Schmerzen nicht selten der gesamte Lebensinhalt drastisch auf die Vermeidung von Schmerz reduziert wird und positive Bereiche nachhaltig verschwinden. Der Aufbau einer vertrauensvollen Patienten-Behandler-Beziehung steht im Vordergrund, insbesondere wenn diese im Rahmen der Vorgeschichte gelitten hat. Fachpsychologen erfassen in einem ersten Schritt die Belastungsbereiche und Ressourcen (mit und ohne Schmerzbezug), Erwartungen und bisherige Bewältigungsversuche. Dies ist Voraussetzung für die Entwicklung eines zielorientierten Therapieauftrags und einer erfolgreichen Intervention.

Behandlungsschwerpunkte der fachpsychologischen und fachpsychiatrischen Schmerztherapie im biopsychosozialen Verständnis umfassen:<sup>8</sup>

- Schmerzedukation unter Berücksichtigung des subjektiven Schmerzmodells der Betroffenen
- Erfassung und Umstrukturierung angstbesetzter Kognitionen, Stressbewältigung, Acceptance und Commitment-Therapie

- Differenzialdiagnostische Abklärung resp. Behandlung von psychischen Komorbiditäten (Tab. 1)
- Selbstbeobachtung und -regulation, Aufmerksamkeitslenkung, Genussstraining, Bestärkung schmerzferner Erfahrungen: Die Propriozeption ist bei lang anhaltenden Schmerzen oft verändert. Angenehme Reize werden im Körper oft nicht mehr wahrgenommen.
- Entspannungstherapie: z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Imagination, Atemübungen
- Bei Kiefernspannungen: Erlernen der physiologischen Ruhelage des Unterkiefers mittels peripheren Biofeedbacks (Oberflächenelektromyografie der Mm. masseteri), «cued relaxation» des Kauapparates (z. B. mittels optischer Hinweise an Alltagsgegenständen der Patienten), Instruktion spezifischer Übungen zur Lockerung der Kaumuskulatur
- Systemische Gespräche mit Angehörigen zur Begleitung bei schwierigen familiären Situationen oder Arbeitsplatzproblemen

In der Schweiz setzt sich die Special Interest Group (SIG) Schmerzpsychologie der Schweizerischen Schmerzgesellschaft (SPS<sup>9</sup>) aus Psychologen und Medizinerinnen zusammen, die im interdisziplinären Setting arbeiten. Sie gilt als nationale Anlaufstelle für Fragen zum Thema Schmerzpsychologie und setzt sich für schmerzpsychologische Inhalte in den interdisziplinären Behandlungsalgorithmen ein. ■

Autoren:

Dr. med. dent. **Mei-Yin Hou**  
SPS Schmerzspezialistin®

Oberärztin

Orofaziale Schmerzprechstunde  
Klinik für Rekonstruktive Zahnmedizin  
und Gerodontologie  
Zahnmedizinische Kliniken  
Universität Bern  
E-Mail: mei-yin.hou@zmk.unibe.ch

Dr. phil. **Ben Brönmann**  
Oberpsychologin  
Leiter Spezialprechstunde  
chronische Schmerzen  
Psychiatrische Dienste Aargau  
Psychologin FSP  
Edg. anerkannter Psychotherapeut, MAS  
Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin UZH  
Co-Leiter Special Interest Group  
Schmerzpsychologie der SPS  
www.swisspainsociety.ch  
E-Mail: ambulatorium.aarau@pdag.ch

■19

### Literatur:

- 1** <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/> **2** <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain> **3** Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211 **4** Baad-Hansen L, Benoliel R.: Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction. Cephalalgia 2017; 37(7): 670-9 **5** Mouraux et al.: A multisensory investigation of the functional significance of the «pain matrix». Neuroimage 2011; 54(3): 2237-49 **6** Schweinhardt P et al.: Fibromyalgia: A disorder of the brain? Neuroscientist 2008; 14: 415; originally published online Feb 12, 2008 **7** Fragebogen auf Deutsch: [https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/strukturv\\_fruehbehandlung/depression\\_phq9\\_fragebogen.pdf](https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/strukturv_fruehbehandlung/depression_phq9_fragebogen.pdf); englisch: <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/tmd-assessmentdiagnosis/dc-tmd/> **8** Grolimund et al.: Wegleitung zur Planung einer personalisierten, interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie. Schmerz 2019; 33: 514-22 **9** www.swisspainsociety.ch **10** Turner JA, Dworkin SF: Screening for psychosocial risk factors in patients with chronic orofacial pain: Recent advances. J Am Dent Assoc 2004; 135(8): 1119-25

### Kurzinformation zu Publiportage auf Seite 14

#### AJOVY®

**Z:** 1 Fertigspritze enthält 225mg Fremanezumab in 1.5ml Lösung (150mg/ml). **I:** Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist. **D:** 225mg einmal monatlich oder 675mg alle drei Monate. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe Arzneimittelinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **V:** Überempfindlichkeit, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **S/SZ:** Sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig. Anwendung während der Stillzeit nur in Betracht ziehen, falls dies klinisch erforderlich ist. **UW:** Sehr häufig: Schmerzen, Verhärtungen, Erythem. Häufig: Juckreiz. **IA:** Wird nicht von Cytochrom P450-Enzymen metabolisiert. Keine klinischen Studien durchgeführt. **Liste:** B. Weiterführende Informationen siehe Arzneimittelinformation [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) [4419]



## Chronischer Schmerz

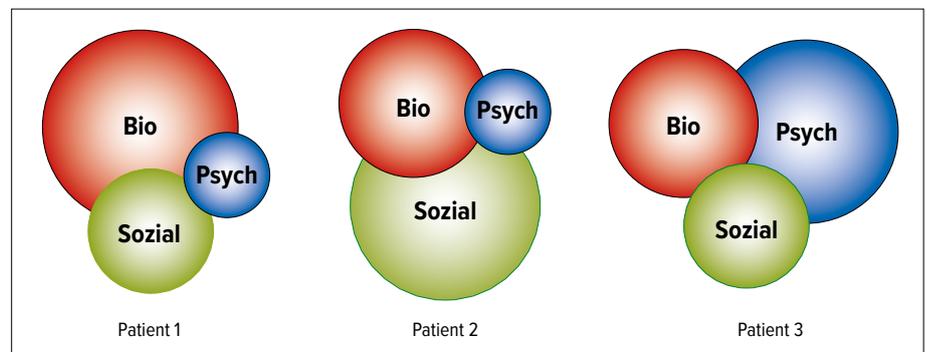
# Komplexe Fragestellung einfach gelöst?

Der chronische Schmerz ist häufig. Die gross angelegte Studie «Pain in Europe» zeigte, dass 16% der Schweizer Bevölkerung davon betroffen sind. Chronische Schmerzen haben aber nicht nur Auswirkungen auf Lebensqualität, soziale Teilhabe und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen, sondern fallen auch gesundheitsökonomisch zunehmend ins Gewicht. Es stellt sich daher die Frage, welche Therapie die wirksamste ist.

In unserer alternden Gesellschaft sehen wir immer mehr degenerative Wirbelsäulenveränderungen, daher ist es nicht verwunderlich, dass die häufigsten Wirbelsäuleneingriffe bei den über 65-Jährigen aufgrund einer degenerativen Spinalkanalstenose erfolgten. In den USA hat die Anzahl der Spondylodesen zwischen 1998 und 2008 signifikant (von 78000 auf 210000) zugenommen und generierte direkte Gesundheitskosten von 16 Milliarden Dollar im Jahr 2004. Allerdings wurde bei diesen Eingriffen bei 10–46% das gewünschte Ziel der Schmerzfreiheit<sup>1</sup> nicht erreicht, ein «Failed back surgery»-Syndrom (FBSS) liegt vor. Das ist eine klinische Entität, die wir seit Beginn der Wirbelsäulenchirurgie kennen. Waguespack<sup>2</sup> definierte sehr treffend: «when the outcome of lumbar spinal surgery does not meet the pre-surgical expectations of the patient and surgeon». Wobei die Bezeichnung «failed» missverständlich ist, da sowohl die technische Ausführung der Operation als auch das postoperative radiologische Ergebnis einwandfrei sein können.

Die Erfolgsraten haben sich über die Jahre nicht wesentlich verbessert, obwohl es Fortschritte bei den apparativen und operativen Techniken gibt. Das heisst, dass die Anzahl der FBSS mit der steigenden Zahl der operativen Eingriffe korreliert.<sup>3</sup>

Auch die Anzahl radiologischer Untersuchungen hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Allerdings unterscheidet sich der Einfluss einer Bildgebung auf die Operationsindikation von Land zu Land. Wir wissen, dass gerade die lumbale Spinalkanalstenose oft klinisch asymptomatisch ist, daher ist ein kritischer Abgleich des klinischen Befundes und der Bildgebung für die Indikationsstellung und das Operationsergebnis<sup>4, 5</sup> essenziell.



**Abb. 1:** Unterschiedliche Patientensituationen. Patient 1: Biologische Faktoren des Schmerzes sind dominant. Patient 2: Soziale Implikation dominiert das klinische Bild. Patient 3: Psychologische Aspekte stehen im Vordergrund

Wir kennen sowohl patientenbezogene als auch von der Operationstechnik abhängige Prädiktoren. Der stärkste patientenbezogene Prädiktor, neben den anatomischen Aspekten, ist das psychosoziale Wohlbefinden. Betroffene mit laufenden Versicherungs- bzw. Rentenverfahren oder einer vorbestehenden Depression haben ein höheres Risiko, chronische Schmerzen zu entwickeln. Adipositas und Nikotinabusus gehen mit mehr postoperativen Komplikationen einher. Bei den operationsbezogenen Prädiktoren spielen neben der richtigen Wahl der Operationstechnik, Operationsfehlern, perioperativen Komplikationen (ca. 20%) vor allem die Anzahl der bereits vorhergehenden Operationen im Schmerzareal eine Rolle. So liegt die Wahrscheinlichkeit, Schmerzfreiheit durch den ersten operativen Eingriff zu erreichen, bei 50%, bei dem zweiten sind es noch 30%, dem dritten 15% und beim vierten nur noch 3%.

Als weitere Therapieoptionen stehen diverse Infiltrationstechniken (epidural, intraartikulär, periartikulär, Nervenblöcke

und lokale Infiltrationen), die mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt werden können, zur Verfügung. Die Arbeitsgruppe um Staal<sup>6</sup> hat in einem Cochrane-Review die Evidenz der verschiedenen Techniken beleuchtet, mit der Conclusio, dass bei methodisch teils mangelhaften Studien, heterogenen Patientenkohorten und Outcomemessungen keine statistische Auswertung möglich ist. Keine der Techniken überzeugte beim subakuten und chronischen Schmerz. Es wurde aber angemerkt, dass möglicherweise bestimmte Subgruppen von einer Infiltration profitieren können.

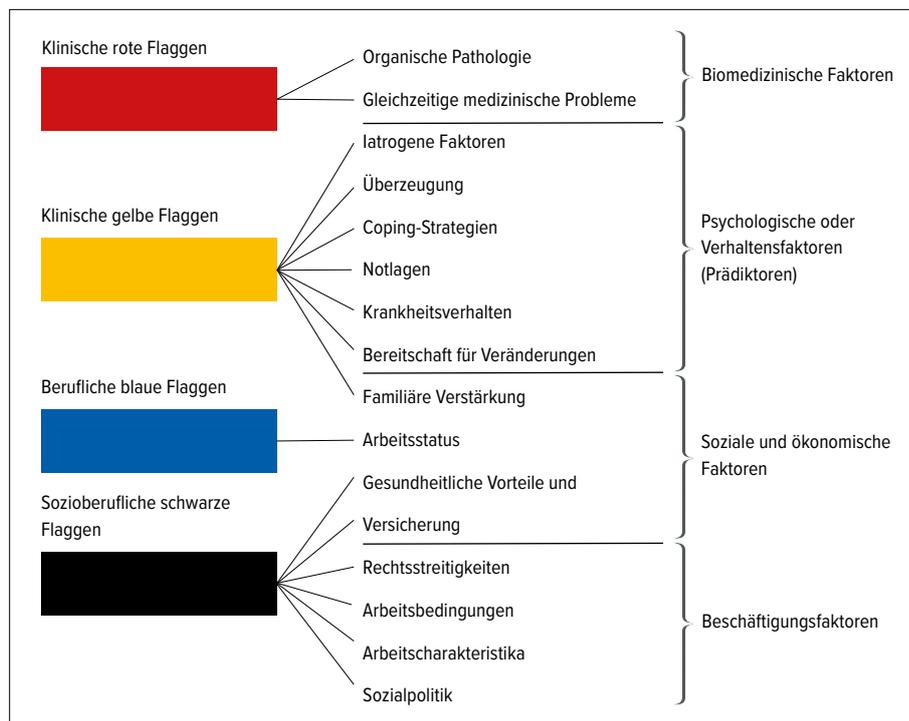
Blickt man in die Literatur, ist die Wirksamkeit einer Vielzahl verschiedener Therapien beim chronischen Schmerz inzwischen wissenschaftlich belegt. Scott Haldemann<sup>7</sup> hat eine nicht abschliessende Liste erstellt und die damit verbundene Problematik dargestellt. Die grosse Auswahl macht es für Patienten schwierig zu entscheiden, welche Therapie in ihrer speziellen Situation die richtige ist. Die Analogie zum Supermarkt liegt auf der Hand.

Man «konsumiert» zuerst die ansprechendsten und einfachen Optionen: eine Tablette, eine Infiltration, manchmal sogar eine Operation, um schnell und einfach zur Schmerzfreiheit zu gelangen. Beim chronischen Schmerz ist das Ergebnis einer monomodalen Therapie aber in der Regel frustan.

Warum? Weil beim chronischen Schmerz mehrere Dimensionen des Daseins betroffen sind. Seit den 60er-Jahren verfolgen wir einen ganzheitlichen Ansatz und arbeiten mit dem bio-psycho-sozialen Schmerzmodell, das auf George Engels zurückgeht. Das Descartes'sche Modell von Ursache und Wirkung haben wir längst verlassen. Wie bereits erwähnt sind das psychische Wohlbefinden und die soziale Einbettung neben den biologisch-anatomischen Aspekten wichtige Prädiktoren. Die jeweilige Konstellation beim einzelnen Patienten ist individuell. So überwiegen beim einen die biologischen Aspekte (Abb. 1), beim anderen die sozialen Belastungen wie Arbeitslosigkeit, finanzielle Sorgen oder Einsamkeit und beim Dritten die psychiatrische Komorbidität wie Angsterkrankungen, Depression oder eine Persönlichkeitsstörung.

Diesen verschiedenen Aspekten gilt es in der Therapie gerecht zu werden; dabei hat sich das Flaggenmodell von Main (Abb. 2) als sehr nützlich erwiesen. Biologische Warnzeichen, die «red flags», die auf eine Fraktur, Entzündung oder einen Tumor hinweisen, dürfen nicht übersehen werden. Für die Behandlung des chronischen Schmerzes liegt das Augenmerk aber auf den «yellow flags», den psychosozialen und verhaltensbedingten Faktoren, weil diese veränderbar sind und somit einen konkreten Therapieansatz darstellen. Natürlich haben auch die Arbeitsbedingungen, «blue flags», Einfluss auf den Therapieverlauf. Menschen, die in ihrem Beruf Handlungsspielraum und Mitspracherecht haben, weisen eine höhere Jobzufriedenheit auf und sind weniger gefährdet, Schmerzen zu chronifizieren. Das frühe Erkennen von «yellow», «blue» und «black flags» hat Implikationen auf das Therapiekonzept und somit auf das Outcome.

Die Herausforderung bleibt, das beste Therapiesetting für den einzelnen Patienten zu etablieren. Monomodale Therapien sind bei einem mehrdimensionalen Problem nicht zielführend. Der Goldstandard



**Abb. 2:** ABC of Psychological Medicine. Musculoskeletal pain (nach Main CJ, Williams AC, BMJ 2002)

beim chronischen Schmerz ist die «interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie» (IMST). Darunter versteht man nach Arnold<sup>8</sup> eine gleichzeitige und inhaltlich abgestimmte Behandlung aus körperlich und psychologisch übenden Therapien mit einem gemeinsamen Therapieziel und regelmäßigen interdisziplinären Sitzungen.

Die Therapieinhalte sind ausbalanciert mit aktiven Inhalten wie Bewegungstherapie und Ergonomie, edukativen Einheiten, in denen die Pathophysiologie des Schmerzes und die Chronifizierung den Patienten nähergebracht werden, und Entspannungsverfahren. Verschiedene psychotherapeutische Ansätze, die Integration von Angehörigen, eine ausgewogene Aktivitätsbalance und die «functional restauration» vor allem im Hinblick auf den Erhalt oder die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit sind zentrale Bestandteile des multimodalen Konzeptes. Dies wird im Einzel- und Gruppensetting durchgeführt. Die enge Zusammenarbeit der Therapeuten, der formelle und informelle Austausch in täglichen Visiten und wöchentlichen interdisziplinären Teamsitzungen sind Kernelemente dieser intensiven und hochfrequenten Therapie.

Behandlungsziel ist in der Regel nicht die Schmerzfreiheit, daher müssen die Zie-

le gemäss den SMART-Kriterien formuliert sein, um Therapieerfolge für Patienten und Therapeuten sichtbar zu machen. Häufig werden ein besseres Schmerzverständnis und eine Steigerung der körperlichen und psychischen Belastbarkeit angestrebt. Aktive Copingstrategien helfen, besser mit den Schmerzen und den damit verbundenen Einschränkungen umgehen zu können. Der Abbau dysfunktionaler Kognitionen wie das Katastrophisieren oder das Angst-Vermeidungsverhalten bewirken einen Zugewinn an Lebensqualität und eine Verbesserung der Alltagskompetenz. Alle therapeutischen Bemühungen zielen darauf ab, «Hilfe zur Selbsthilfe» zu vermitteln. Die Evidenz der IMST<sup>9-12</sup> ist inzwischen hinlänglich belegt und unbestritten.

Der Vergleich des multimodalen Ansatzes mit den interventionellen Therapiestudien ist aber schwierig. Die Interventionen werden gegen einen konservativen Therapiearm verglichen. Dieser sogenannte konservative Arm ist aber nicht einheitlich definiert. So scheitert die Vergleichbarkeit an der fehlenden Standardisierung, sowohl der Therapieinhalte als auch der Outcomeparameter. Diese Studien sind nicht verblindet und profitieren von einem grossen

Placeboeffekt. Wir wissen: je invasiver die Therapie, umso grösser der Placeboeffekt.<sup>13</sup> Ausserdem wird den verschiedenen gewichteten bio-psycho-sozialen Domänen keine Rechnung getragen. Die Therapieziele sind individuell und von daher schlecht vergleichbar, bei den Bewegungstherapien sind verschiedene Inhalte und Therapieintensitäten zu finden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeit von invasiven Therapien, wie Operationen und Infiltrationen, stark mit der korrekten Indikationsstellung korreliert. Es gibt keine Evidenz, dass diese Therapien generell bei der chronischen Schmerzkrankung wirken. Interdisziplinäre multimodale Schmerzprogramme sind der Goldstandard. Dabei ist die Multidimensionalität des chronischen Schmerzes eine Herausforderung in Bezug auf Standardisierung von Studienprotokollen und Festlegen der Outcome-Parameter. Die Frage nach den genauen Inhalten und der exakten Intensität in der IMST konnte bisher noch nicht beantwort-

tet werden. Ein «Core Outcome Set» als kleinster gemeinsamer Nenner für die zukünftige Schmerzforschung wäre ein Anfang, um die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu verbessern. ■

Autorin:

Dr. med. **Susanne Hartmann-Fussenegger**, MAS  
Leitende Ärztin Klinik für Neurologie  
Leitende Ärztin Schmerzzentrum  
Kantonsspital St.Gallen  
Schmerzspezialistin SPS  
E-Mail:  
susanne.hartmann-fussenegger@kssg.ch

■03

#### Literatur:

**1** Thomson S: Failed back surgery syndrome: definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain* 2013; 7: 56-9  
**2** Waguespack A et al.: Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med* 2002; 3:18-22  
**3** Burton CV: Failed back surgery patients: the alarm bells are ringing. *Surg Neurol* 2006; 65: 5-6  
**4** Boden SD et al.: Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects: a prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 403-8  
**5** Jensen MC et al.: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in

people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 331: 69-73  
**6** Staal JB et al.: Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3  
**7** Haldeman S, Dagenais S: A supermarket approach to the evidence-informed management of chronic low back pain. *Spine J* 2008; 8(1): 1-7  
**8** Arnold B et al.: Multimodale Schmerztherapie Konzepte und Indikation. *Schmerz* 2009; 23:112-20  
**9** Häuser W et al.: Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 216  
**10** Kamper StJ et al.: Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h444  
**11** Scascighini L et al.: Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology* 2008; 47: 670  
**12** Gerdle B et al.: Weak outcome predictors of multimodal rehabilitation at one-year follow-up in patients with chronic pain — a practice based evidence study from two SQRPs centres. *BMC Muskuloskeletale Disorders* 2016; 17: 490  
**13** Benedetti F et al.: Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315-23

## NEWS

# Epilepsie-Liga erstmals mit Präsidentin

Barbara Tettenborn ist zur neuen Präsidentin der Schweizerischen Epilepsie-Liga gewählt worden.

**D**ie Schweizerische Epilepsie-Liga hat erstmals eine Präsidentin: Prof. Dr. Barbara Tettenborn, St. Gallen, wurde zur Nachfolgerin von Prof. Dr. med. Stephan Rüegg gewählt. Wie ihr Vorgänger und der Vizepräsident Prof. Dr. med. Andrea Rossetti, der im Amt bleibt, ist sie als Neurologin auf Epilepsie spezialisiert. Der gesamte Vorstand der Epilepsie-Liga arbeitet ehrenamtlich. Weil die Mitgliederversammlung wegen der Coronavirus-Pandemie nicht wie geplant stattfinden konnte, erhielten die rund 800 Mitglieder der Epilepsie-Liga Gelegenheit, per Briefwahl abzustimmen.

Barbara Tettenborn ist seit 1999 engagiertes Mitglied der Epilepsie-Liga. Sie arbeitet als Chefärztin der Klinik für Neurologie am Kantonsspital St. Gallen und ist zudem Triathletin auf Top-Niveau.

Ihr Vorgänger Stephan Rüegg kommentiert die Wahl: „Ich freue mich sehr, mein Amt an eine ausserordentlich erfolgreiche, tatkräftige und teamfähige Epilepsie-Spezialistin übergeben zu können. Damit wird die Schweizerische Epilepsie-Liga erstmals und endlich von einer Frau präsiert, die eher vernachlässigte Ostschweiz besser vertreten und – am wichtigsten – das Amt hervorragend und fachkundig versehen werden.“

Drei weitere neue Mitglieder wurden in den Liga-Vorstand gewählt:

- PD Dr. med. Martinus Hauf, Chefarzt und Leiter Epileptologie an der Klinik Bethesda in Tschugg
- Prof. Dr. med. Martin Kurthen, Leiten-

der Arzt und Stellvertretender Medizinischer Direktor an der Schweizerischen Epilepsie-Klinik (Klinik Lenggen) in Zürich

- PD Dr. Dr. med. Frédéric Zubler, Oberarzt am Schlaf-Wach-Epilepsie-Zentrum SWEZ des Inselspitals in Bern.

Gemäss den 2016 verabschiedeten Liga-Statuten und auf eigenen Wunsch tritt Stephan Rüegg nach vier Jahren als Präsident ab und verbleibt als Past-Präsident bis zur nächsten Wahl im Vorstand. (red) ■

#### Quelle:

Medienmitteilung der Schweizerischen Epilepsie-Liga

## Migräne

# Erfolgreiche Prophylaxe mit Fremanezumab

Mit dem Anti-CGRP-Antikörper Fremanezumab ist es möglich, die monatlichen Migränetage signifikant zu reduzieren. Dies gilt sowohl für die episodische als auch für die chronische Migräne, einschliesslich Patienten, die auf bis zu vier Substanzklassen prophylaktischer Medikamente nicht angesprochen haben. Die Ergebnisse bleiben auch langfristig erhalten.

**E**s gibt eine Reihe von Zielen der Migränebehandlung. Dazu gehören die Linderung der Symptome und das Wiederherstellen der Funktionsfähigkeit,<sup>1</sup> die Reduktion von Frequenz und Schweregrad der Kopfschmerzen,<sup>1</sup> die Reduktion von kopfschmerzbedingten Behinderungen<sup>1</sup> und das Verhüten einer Progression.<sup>2, 3</sup> Zu unterscheiden ist die Akuttherapie der Migräneattacke (Schmerzlinderung, Reduktion der Behinderung, Verbesserung der Funktionalität) von der prophylaktischen Therapie (Reduktion von Frequenz und Schwere der Anfälle).<sup>1</sup>

## Migräne – Epidemiologie und Risikofaktoren

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung – allein in Europa sind ca. 136 Millionen Menschen betroffen.<sup>4</sup> In der Altersgruppe zwischen 15 und 49 Jahren ist Migräne bei Weitem die Hauptursache für mit schwerer Einschränkung verbrachte Lebensjahre («years lived with disability» – YLD).<sup>5</sup> Über alle Altersgruppen betrachtet, steht Migräne weltweit an zweiter Stelle der Ursachen für YLD.<sup>5, 6</sup> Einer von drei Betroffenen plant keine Aktivitäten mehr, aus Angst, sie wegen Migräne wieder absagen zu müssen.<sup>7</sup> Mehr als 50% leiden unter Attacken, die sie zur Bettruhe zwingen<sup>8</sup> und drei von vier Patienten erleben Arbeitsausfälle und reduzierte Arbeitsfähigkeit.<sup>8, 9</sup>

Die Frequenz von Migräneattacken kann sich im Verlauf der Erkrankung verändern. So geht eine episodische Migräne (EM; definiert als <15 Tage/Monat) bei 2,5% pro Jahr in eine chronische Migräne (CM; ≥15 Tage/Monat) über.<sup>10</sup> Umgekehrt wurde gezeigt, dass über zwei Jahre 26% der Patienten mit CM wieder in eine EM übergehen.<sup>11</sup> Für den Übergang von EM zu CM gibt es eine Reihe von Risikofaktoren.<sup>12</sup>

## Pathophysiologie – die Rolle des CGRP

Die bisherige Migräneprophylaxe beruht auf der täglichen Einnahme von Medikamenten, wie z. B. Betablocker, Antikonvulsiva oder Kalziumantagonisten. Der migräneprophylaktische Effekt dieser Substanzen wurde eher zufällig entdeckt. Diese Substanzen verursachen aber, entsprechend ihrem Wirkmechanismus, eine Reihe von unerwünschten Wirkungen, z. B. Gewichtszunahme, Müdigkeit oder Stimmungsschwankungen.

Die Entdeckung des «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP), eines Neuropeptids aus 37 Aminosäuren, in den Achtzigerjahren des 20. Jahrhunderts lieferte dann jedoch die Basis für einen Therapieansatz, der auf pathophysiologischen Erkenntnissen beruht. CGRP spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne, sowohl bei zentralen als auch bei peripheren Ereignissen.<sup>13, 14</sup> CGRP fungiert als Entzündungsmediator; seine Wirkungen umfassen eine potente Vasodilatation ebenso wie eine Degranulation von Mastzellen.<sup>15</sup> In den Meningen freigesetztes CGRP moduliert die Schmerzübertragung ins ZNS.<sup>15</sup> CGRP wird aber auch bei Stimulation des Trigeminalganglions freigesetzt.<sup>16</sup> Bei Patienten mit CM sind die CGRP-Spiegel signifikant und anhaltend erhöht.<sup>17</sup> Eine Infusion von CGRP löst bei Patienten mit Migräneanamnese Migräneanfälle aus.<sup>17, 18</sup>

## Fremanezumab – Wirkmechanismus und Studienlage

Dies führte zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP, wie Fremanezumab.\* Fremanezumab bindet an das CGRP-Molekül und hindert es damit daran, an seinen Rezeptor (z. B. an Blutgefässen) anzudocken.<sup>19</sup> Ein grosser Vorteil

für die Patienten ist die lange Halbwertszeit von 30 Tagen. Dies ermöglicht eine subkutane Verabreichung einmal monatlich (225 mg). Alternativ dazu kann auch die dreifache Dosis (675 mg) einmal alle drei Monate gegeben werden.<sup>20</sup>

Vier Schlüsselstudien wurden mit Fremanezumab durchgeführt: HALO EM,<sup>21</sup> HALO CM,<sup>22</sup> HALO LTS (Langzeitstudie)<sup>23</sup> und FOCUS (therapieresistente Migräne)<sup>24</sup>. An der HALO-EM-Studie<sup>21</sup> nahmen 875 Patientinnen (75% Frauen) mit episodischer Migräne teil, die randomisiert entweder monatlich oder quartalsweise\*\* Fremanezumab erhielten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Zahl monatlicher Migränetage. In beiden Gruppen war diese mit –1,5 Tagen (monatlich) bzw. –1,3 Tagen (quartalsweise) Differenz zu Placebo signifikant.

Die HALO-CM-Studie<sup>22</sup> wies ein ähnliches Design wie HALO EM auf, aber die Teilnehmerinnen (88% Frauen) litten an chronischer Migräne. Die 1130 Patientinnen wurden monatlich oder quartalsweise\*\* mit Fremanezumab oder mit Placebo behandelt. Die Rate der Patientinnen, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion ihrer monatlichen Migränetage erzielten, betrug unter monatlicher Gabe 41%, unter quartalsweiser Gabe 38% – beides signifikant gegenüber Placebo.

An der Langzeitstudie HALO LTS<sup>23</sup> nahmen sowohl Patientinnen aus HALO EM und CM als auch neu rekrutierte Patienten teil, insgesamt 1890, von denen 1494 die zwölf Monate dauernde Studie beendeten. Unter monatlicher Fremanezumab-Gabe betrug die Reduktion monatlicher Migränetage bei den CM-Patienten 8,0, unter quartalsweiser Gabe 7,2 Tage, die korrespondierenden Ansprechraten (≥50% Reduktion) betragen 57% bzw. 53%. Die Ansprechraten für EM und CM in den HALO-Studien (einschliesslich Langzeitstudie) sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Die FOCUS-Studie<sup>24</sup> befasste sich schliesslich mit Patienten, die an EM oder CM litten und in den vergangenen zehn Jahren ein Nichtansprechen auf zwei bis vier verschiedene Klassen von prophylaktischen Migränemedikamenten gezeigt hatten. 838 Patienten nahmen teil, wobei 39% eine EM und 61% eine CM hatten. Das Studiendesign entsprach jenem von HALO EM bzw. CM. Auch diese Studie dauerte zwölf Wochen. Die Reduktion der monatlichen Migränetage («Least Square Mean») betrug unter monatlicher Gabe 4,1, unter quartalsweiser Gabe 3,7 Tage, beides signifikant gegenüber Placebo.

Unerwünschte Wirkungen (UAW) be- trafen in all den genannten Studien in erster Linie die Injektionsstellen (Rötung, Verhärtung). Systemische UAW waren in den Verum-Gruppen und der Placebogruppe ähnlich gering, dies galt insbesondere auch für kardiovaskuläre und hepatobiliäre UAWs ( $\leq 1\%$ ).<sup>21, 22, 24</sup>

\* Fremanezumab ist als Ajovy® Injektionslösung in Fertigspritze von Teva in der Schweiz erhältlich.

\*\* Patienten in dieser Gruppe erhielten einmalig 675 mg Fremanezumab, da die Studie zwölf Wochen dauerte.

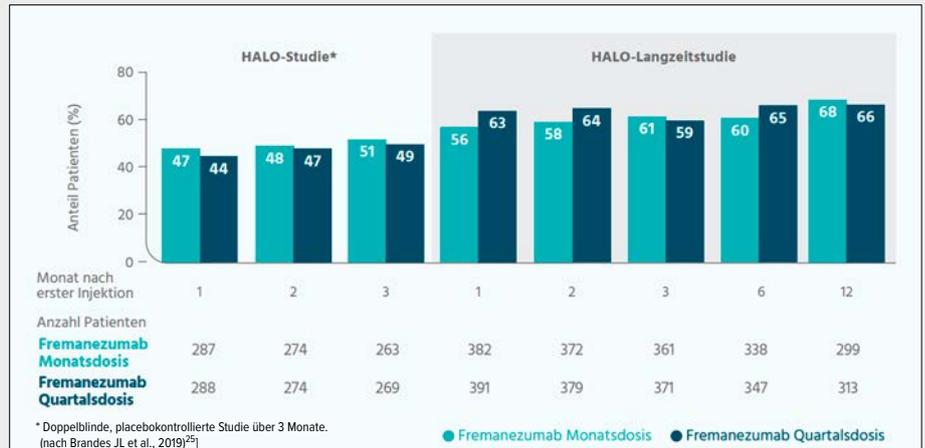
Bericht: Dr. med. **Norbert Hasenöhr**

**Quelle:**

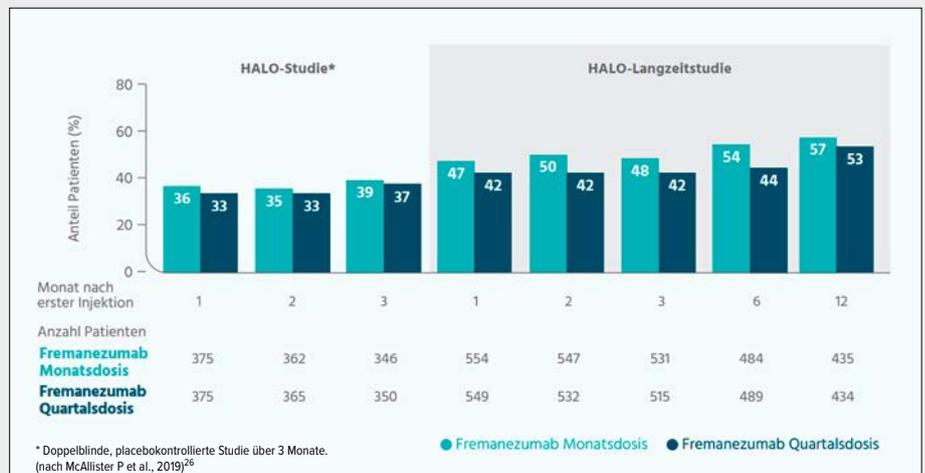
Ajovy® Launch-Mediengespräch „Migräne-Prophylaxe mit Fremanezumab – Aktuelles aus Wissenschaft und Praxis“ mit Priv.-Doz. Dr. Andreas Gantenbein, RehaClinic Bad Zurzach, und Priv.-Doz. Dr. Christoph Schankin, Insel-spital, Bern; 26. Februar 2020, Wien

**Literatur:**

1 Silberstein SD: Practice Parameter: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache (An Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-62  
 2 Lipton RB und Bigal ME: Ten Lessons on the Epidemiology of Migraine. *Headache* 2007; 47 Suppl 1: S2-9  
 3 Baigi K, Stewart WF: Headache and Migraine: A Leading Cause of Absenteeism. *Handb Clin Neurol* 2015; 131: 447-63  
 4 GBD 2016 Headache Collaborators, *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 954-76  
 5 Steiner TJ et al.: Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 17  
 6 GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 328 Diseases and Injuries for 195 Countries, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100): 1211-59  
 7 Lipton RB et al.: The Family Impact of Migraine: Population-Based Studies in the USA and UK. *Cephalalgia* 2003; 23(6): 429-40  
 8 Lipton RB et al.: Migraine Prevalence, Disease Burden, and the Need for Preventive Therapy. *Neurology* 2007; 68(5): 343-9  
 9 Buse DC et al.: Assessing and Managing All Aspects of Migraine: Migraine Attacks, Migraine-Related Functional Impairment, Common Comorbidities, and Qua-



**Abb. 1:** Ansprechraten ( $\geq 50\%$  Reduktion monatlicher Migränetage) für Fremanezumab bei EM



**Abb. 2:** Ansprechraten ( $\geq 50\%$  Reduktion monatlicher Migränetage) für Fremanezumab bei CM

lity of Life. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(5): 422-35  
 10 Bigal ME et al.: Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. *Headache* 2008; 48(8): 1157-68  
 11 Manack A et al.: Rates, Predictors, and Consequences of Remission From Chronic Migraine to Episodic Migraine. *Neurology* 2011; 76(8): 711-8  
 12 Lipton RB: Methodologic Issues in Acute Migraine Clinical Trials. *Neurology* 2000; 55(9 Suppl 2): S3-7  
 13 Bigal ME et al.: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development. *Headache* 2013; 53(8): 1230-44  
 14 Kaiser EA, Russo AF: CGRP and Migraine: Could PACAP Play a Role Too? *Neuropeptides* 2013; 47(6): 451-61  
 15 Raddant AC, Russo AF: Calcitonin Gene-Related Peptide in Migraine: Intersection of Peripheral Inflammation and Central Modulation. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e36  
 16 Goadsby PJ et al.: Release of Vasoactive Peptides in the Extracerebral Circulation of Humans and the Cat During Activation of the Trigeminovascular System. *Ann Neurol* 1988; 23(2): 193-6  
 17 Charles A: The Pathophysiology of Migraine: Implications for Clinical Management. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 174-82  
 18 Lassen LH et al.: CGRP May Play a Causative Role in Migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(1): 54-61  
 19 Walter S und Bigal ME: TEV-48125: A Review of a Monoclonal CGRP Antibody in Development for the Preventive Treatment of Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19(3): 6  
 20 Fachinformation Ajovy 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Zuletzt aufgerufen 2020/05/18.

21 Dodick DW et al.: Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999-2008  
 22 Silberstein SD et al.: Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113-22  
 23 Goadsby P et al.: Long-term efficacy and safety of Fremanezumab in migraine: results of a 1-year study. *EHF* 2019. P015  
 24 Ferrari MD et al.: Fremanezumab Versus Placebo for Migraine Prevention in Patients With Documented Failure to Up to Four Migraine Preventive Medication Classes (FOCUS): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3b Trial. *Lancet* 2019; 394(10203): 1030-40  
 25 Brandes JL et al.: Long-term impact of Fremanezumab on response rates, acute headache medication use, and disability in patients with episodic migraine: results of a 1-year study. *EHF* 2019. P019  
 26 McAllister P et al.: Long-term impact of Fremanezumab on response rates, acute headache medication use, and disability in patients with chronic migraine: results of a 1-year study. *EHF* 2019. P013

Entgeltliche Einschaltung  
 Mit freundlicher Unterstützung durch  
**Teva Pharma AG, Basel**  
 www.tevapharma.ch  
 Kurzfachinformation siehe Seite 10

## Neue Medikamente gegen Migräne

# Wer von den neuen Antikörpern profitiert

Migräne schränkt nicht nur die Lebensqualität enorm ein, sondern führt durch Arbeitsausfälle auch zu hohen Kosten. In den vergangenen Jahren wurden neue Medikamente entwickelt, die das therapeutische Spektrum deutlich erweitern, und zwar vor allem was die Prophylaxe angeht. Doch welchem Patienten verschreibt man die neuen Medikamente? Schliesslich kostet die Behandlung mehrere Tausend Euro pro Jahr.

In der Europäischen Union und in der Schweiz sind bisher drei Antikörper (AK) zur Prophylaxe der Migräne zugelassen. Experten betonen nicht nur die hohe Wirksamkeit, sondern auch die gute Verträglichkeit. Denn das erhöht die Chance, dass die Patienten ihre Prophylaxe auch nehmen. Doch ob ein Patient von den neuen Präparaten profitieren kann, sollte sorgfältig überlegt sein. Denn nicht bei allen haben die Antikörper bahnbrechende Erfolge, und die teure Therapie könnte zudem das Gesundheitssystem unnötig belasten.

Alle Antikörper setzen am «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP) an. CGRP fungiert als Neurotransmitter im Hirn und wirkt vasodilatatorisch. Anfang der 1990er-Jahre entdeckten Prof. Peter Goadsby, damals in Australien, und Prof. Lars Edvinsson aus Schweden, dass CGRP während einer Migräneattacke ausgeschüttet wird und dass Sumatriptan dies bremsen kann. Anhand dieser Erkenntnisse entwickelten Forscher kleine Moleküle, die gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet sind – sogenannte Gepante – sowie monoklonale Antikörper. Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab richten sich gegen das CGRP-Protein selbst, während Erenumab am CGRP-Rezeptor angreift. Eptinezumab ist in den Vereinigten Staaten zugelassen, aber noch nicht in der Schweiz oder in der Europäischen Union. Alle vier Antikörper wurden bei der episodischen und chronischen Migräne untersucht. Kürzlich ergänzte die Deutsche Gesellschaft für Neurologie ihre Migräne-Leitlinie um ein PDF zu den Antikörpern.<sup>1</sup> Übersichtlich und prägnant sind darin die Empfehlungen und Studienergebnisse zusammengefasst.

Sowohl bei episodischer als auch bei chronischer Migräne schnitten die Antikörper besser ab als Placebo. Patienten mit episodischer Migräne litten im Schnitt zwischen 2,9 und 4,7 Tagen pro Monat weniger unter Migräne, diejenigen mit chronischer Migräne 4,3 bis 6,6 Tage weniger. Es gibt bisher keine direkten Vergleiche, welcher der drei Antikörper besser ist oder ob sie wirksamer sind als bisherige Prophylaktika. Man behandelt zunächst drei Monate lang. Als Therapieerfolg gilt, wenn der Patient pro Monat im Vergleich zur Vorbehandlung an durchschnittlich halb so vielen Tagen unter Migräne leidet. Hilft demnach der Antikörper, kann man nach einem halben bis einem Jahr versuchen, die Behandlung damit zu stoppen, und feststellen, ob sie noch notwendig ist.

Die Antikörper zeichnen sich durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. In den Studien wurden wenige behandlungsabhängige Nebenwirkungen über einen Anwendungszeitraum von einem Jahr beobachtet. Die Nebenwirkungen waren zum grössten Teil mild und konnten nicht dem zentralen Nervensystem zugeordnet werden – das trägt massgeblich dazu bei, dass die Patienten die Medikamente nehmen. Selten kam es in den Studien zu lokalen Schmerzen, Pruritus, Anaphylaxie und Reaktionen an der Einstichstelle. Berichtet wurde zudem gelegentlich über Infektionen der oberen Atemwege und Obstipation. Wir haben PD Dr. med. Gantenbein, Chefarzt der Neurologischen Abteilung in der RehaClinic Bad Zurzach, gefragt, wie er die Antikörper in der Praxis einsetzt und was er von den neuen Substanzen hält, die zurzeit getestet werden.



Unser Gesprächspartner:  
PD Dr. med. **Andreas Gantenbein**  
Chefarzt Neurologie  
RehaClinic Bad Zurzach  
Präsident der Schweizerischen  
Kopfwehgesellschaft

**Herr Gantenbein, sind die neuen Antikörper wirklich so ein Durchbruch, wie es oft suggeriert wird?**

**A. Gantenbein:** Für viele Patienten ist es ein riesiger Erfolg, wenn sie nach vielen Jahren mit erfolglosen Prophylaxen endlich etwas gefunden haben, was ihnen hilft. Aber ein Durchbruch sind die Antikörper leider nicht für alle Patienten. Für uns ist sicherlich die grösste Veränderung, dass wir nun seltener mit den Patienten ausgiebig über Nebenwirkungen der Migräneprophylaxe sprechen müssen. Im Gegensatz zu den bisherigen Prophylaktika haben die Antikörper nämlich viel weniger Nebenwirkungen.

**Welchem Patienten empfehlen Sie wann welchen Antikörper zur Prophylaxe?**

**A. Gantenbein:** In der Schweiz sind drei Antikörper zugelassen: Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Wir haben klare Vorgaben, bei welchen Patienten die Behandlung mit einem davon begonnen werden darf. Zum Beispiel ein Patient, der an mindestens acht Tagen pro Monat unter Migräne leidet und mindestens zwei Therapien hinter sich hat, die erfolglos waren oder die er nicht vertragen hat. Erfreulicherweise scheinen gerade auch Patienten mit einer hohen Migränefrequenz und solche mit wiederholten therapeutischen Misserfolgen zu profitieren. Sicherlich können die teuren

BEI MIGRÄNE

EMGALITY® MACHT EINES DAVON MÖGLICH



EIN KAMEL ALS  
GOURMETKOCH



EIN MONAT  
MIGRÄNEFREI<sup>1#</sup>



2

Zwei Injektionen für einen schnellen Start<sup>2</sup>

1

Eine wirkstarke Injektion 1 x monatlich<sup>2</sup>

0

Null Migränetage in Sicht<sup>1,#</sup>

Migräne-Prophylaxe\* mit dem CGRP-Antikörper Emgality®: Migränefreie Monate sind bei einem gleichzeitig guten Sicherheitsprofil möglich.<sup>1,2,#</sup>

<sup>1</sup>Fast 40% der Patienten waren mindestens einen Monat migränefrei<sup>1</sup> / <sup>2</sup>\*Bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

**Referenzen:** 1. Rosen N et al. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results from Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. Headache. 2018 Oct;58(9):1347-1357. 2. Emgality® Fachinformation (www.swissmedinfo.ch).

**Emgality®** (Galcanezumab) Injektionslösung **I:** Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist. **D:** Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion einmal monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen) zu verabreichen. **KI:** Überempfindlichkeit. **W/V:** Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich Fälle von Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria wurden berichtet; falls dies auftritt, sollte die Anwendung von Emgality sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emgality bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden. Emgality kann einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, haben. **IA:** Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Auf Grundlage der Eigenschaften von Galcanezumab werden keine pharmakokinetischen Interaktionen erwartet. **Sch/S:** Während einer Schwangerschaft sollte Emgality nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig. Eine Entscheidung sollte darüber getroffen werden, ob abgestellt oder auf die Behandlung mit Emgality verzichtet werden soll. **UAW:** *Sehr häufig:* Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle. *Häufig:* Schwindel, Obstipation, Juckreiz, Hautausschlag. **P:** 1 und 2 Fertigtens zu 120 mg. Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V10-2019 PP-GZ-CH-0151/02.2020

Lilly

Emgality®  
(galcanezumab)

Medikamente aus wirtschaftlicher Sicht nicht erste Wahl sein.

### **Welchen der drei Antikörper verschreiben Sie bevorzugt und warum?**

**A. Gantenbein:** Erenumab war in der Schweiz als Erster auf dem Markt, entsprechend wird ein grösserer Teil der Patienten damit behandelt. Jetzt, wo alle drei Medikamente verfügbar sind und rückerstattet werden, ist es schwieriger. In Anbetracht der bisherigen Studiendaten und auch der klinischen Erfahrung schneidet keiner der Antikörper bezüglich Wirksamkeit oder Verträglichkeit besser ab. Die Antikörper zeigen kleine Unterschiede in der Anwendung. So zum Beispiel haben wir mit Erenumab die Möglichkeit, die Dosis zu erhöhen, Fremanezumab braucht man nur alle drei Monate zu applizieren und bei Galcanezumab bekommen die Patienten eine höhere Dosis am Anfang. Diese Unterschiede bespreche ich mit dem Patienten und wir entscheiden gemeinsam.

### **Wie beurteilen Sie das Kosten/Nutzen/Nebenwirkungsverhältnis?**

**A. Gantenbein:** Ohne direkte Vergleichsstudien zu haben, kennen wir ähnliche Therapieeffekte auch bei anderen Prophylaktika, etwa Onabotulinumtoxin zur Prophylaxe der chronischen Migräne oder Topiramate zur Vorbeugung der episodischen und chronischen Migräne. Die therapeutische Breite, die gute Verträglichkeit und die dadurch bedingte gute Adhärenz stechen bei den Antikörpern aber hervor.

### **Die Antikörper kosten zur Prophylaxe rund 7500 Franken pro Jahr. Ist das nicht enorm viel?**

**A. Gantenbein:** Ja, natürlich, insbesondere im Vergleich zu den bisherigen Medikamenten und in Anbetracht der hohen Prävalenz der Migräne. Andererseits dürfen wir die indirekten Kosten durch Arbeitsausfälle oder Leistungseinbussen nicht unterschätzen. Wenn wir einer chronischen Migränepatientin für gut 600 Franken pro Monat 8–10 Tage Lebensqualität und eine Reduktion des Arbeitsausfalls von 2–5 Tagen pro Monat bieten können, und dies noch dazu, ohne

dass sie täglich Medikamente schlucken muss und unter Nebenwirkungen leidet, finde ich dieses Verhältnis äusserst positiv. Hinzu kommt, dass wir keine Patienten längerfristig mit den teuren Antikörpern behandeln, wenn sie keinen Benefit spüren, was die Wirtschaftlichkeit zusätzlich unterstützt.

### **Was halten Sie von den Gepanten zur Akuttherapie?**

**A. Gantenbein:** Gepante wirken sowohl akut als auch chronisch und werden sicherlich eine gute Ergänzung unserer therapeutischen Optionen sein. Bei uns sind sie noch nicht zugelassen, in den USA bisher zwei, Ubrogepant und Rimegepant. Von diesen beiden wissen wir aus den bisherigen Studien, dass sie nicht ganz an die Wirksamkeit von Telcagepant herankommen. Dafür vertragen die Patienten sie besser.

### **Warum wurden die Studien zu den anderen Gepanten abgebrochen?**

**A. Gantenbein:** Telcagepant zeigt vielversprechende Daten für die Akuttherapie. In den Prophylaxestudien kam es jedoch zu relevanten Anstiegen der Leberwerte, sodass sich die Firma entschloss, das ganze Forschungsprogramm abzubrechen. Auch an den weiteren Präparaten wurde vorerst nicht weitergeforscht. Dies hat leider Forschung und Entwicklung um einige Jahre zurückgeworfen.

### **Was ist besser: Gepante oder Triptane?**

**A. Gantenbein:** Solange wir keine direkten Vergleichsstudien haben, kann diese Frage nicht beantwortet werden. Angesichts der über 30-jährigen Erfahrung damit, des trotz allem recht ansprechenden Verträglichkeitsprofils und der breit aufgestellten Wirksamkeitsdaten haben die Triptane sicher noch die Nase vorn.

### **Was halten Sie von Spiegelmern?**

**A. Gantenbein:** Ich finde den Ansatz spannend, die wirken auch im Bereich des CGRP-Systems. Es gab bereits vor mehr als zehn Jahren eine erste Studie und vielversprechende Daten. In den letzten Jahren war es jedoch ruhig um die Spiegelmern.

### **Wie erklären Sie sich das?**

**A. Gantenbein:** Die weitere Entwicklung neuer Ideen und Ansätze hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zuerst natürlich von den Studienergebnissen, daneben aber auch von Interessen und finanziellen Mitteln der Pharmaindustrie. Einige vielversprechende Medikamente haben bereits Marktreife erlangt, da wird es für andere Substanzen schwieriger.

### **Wie beurteilen Sie das Problem von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz durch die neuen Medikamente?**

**A. Gantenbein:** Die neuen CGRP-AK führen nicht zu einem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz. Es konnte sogar bei allen Wirkstoffen gezeigt werden, dass sie bei oder trotz übermässigem Akutmittelübergebrauch wirksam sind. Bei den Gepanten, die über dasselbe System wirken (als «small-molecule CGRP-Antagonisten») fanden sich ebensowenig Hinweise darauf, dass sich bei täglicher Einnahme die Kopfschmerzen häufen würden, auch hier war das Gegenteil der Fall. Natürlich sind wir hier noch nicht am Ende unseres Wissens. Abgesehen von den neuen Medikamenten: Auch wenn es scheint, dass die Migränetherapie mit regelmässigen Injektionen revolutioniert wurde, dürfen wir den Menschen dahinter nicht vergessen, der sehr unter seiner Migräne leidet und eine individuelle und intensive Betreuung braucht. Vielleicht haben die Antikörper aber noch einen weiteren Nutzen: Statt lange über mögliche Nebenwirkungen der Prophylaktika zu sprechen, haben wir mehr Zeit für eine ganzheitliche Beratung und die nicht-medikamentösen Therapieempfehlungen.

Herzlichen Dank für das Gespräch! ■

Bericht:  
Dr. med. Felicitas Witte

■03

### **Literatur:**

1 Diener HC et al.: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) 2 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 28.03.2020)



## Update

# Thrombozytenfunktionshemmer beim Schlaganfall: Was ist neu?

Bei ca. 30–40 % aller Schlaganfälle handelt es sich um Rezidivschlaganfälle. Diese gehen in aller Regel mit einem längeren Klinikaufenthalt einher, führen häufiger zu bleibender Behinderung und verursachen dementsprechend auch höhere Folgekosten. Eine optimale Sekundärprävention hat daher einen hohen Stellenwert. Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) stellen bei nicht kardioembolisch bedingten zerebralen Ischämien eine Standardtherapie dar, obwohl die Wirksamkeit begrenzt ist. In der letzten Zeit wurde daher intensiv untersucht, ob die Wirksamkeit einer TFH-Therapie durch die Kombination mit einem weiteren TFH oder einer niedrig dosierten oralen Antikoagulation (OAK) verbessert werden kann.

## Duale TFH-Therapie bei TIA oder leichtem Schlaganfall?

Bisherige Studien belegten den Nutzen einer intensivierten TFH-Therapie zur Sekundärprävention zerebraler Ischämien für ausgewählte Patienten mit hohem Risiko (z. B. symptomatischer intrakranieller Stenose) über einen limitierten Zeitraum. In der CHANCE-Studie («Clonidogrel in Highrisk Patients with Acute Non-disabling cerebrovascular events»)<sup>1,2</sup> wurde in einer chinesischen Population gezeigt, dass eine kurzzeitige duale TFH-Therapie mit ASS und Clopidogrel über 21 Tage im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie das Rezidivrisiko nach Hochrisiko-TIA oder leichtem Schlaganfall reduziert (8,2 vs. 11,7 %; HR: 0,68; 95 % CI: 0,57–0,81), ohne dass signifikant mehr Blutungen auftraten.

Ob eine duale TFH-Therapie auch in einer internationalen Population wirksam ist, wurde in der POINT-Studie («Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke»)<sup>3</sup> an 4881 Patienten mit Hochrisiko-TIA (ABCD<sub>2</sub>-Score > 3) oder leichtem Schlaganfall (NIHSS < 4) und einer Nachbeobachtung von 90 Tagen untersucht. Diese erhielten entweder eine duale TFH-Therapie (Clopidogrel, 600 mg Loading, dann 75 mg) und ASS (50–

325 mg) oder ASS (50–325 mg) über 90 Tage. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus zerebraler Ischämie, MI oder Tod durch ein ischämisch-vaskuläres Ereignis. Die Studie wurde nach Einschluss von 84 % der geplanten Patienten bei weniger ischämischen Ereignissen (5,0 % vs. 6,5 %), aber signifikant mehr Blutungen (0,9 % vs. 0,4 %; HR: 2,32, 95 % CI: 1,10–4,87) vorzeitig abgebrochen.

In einer weiteren Analyse der Daten aus der POINT-Studie<sup>4</sup> wurde der Zeitverlauf des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die duale TFH-Therapie im Vergleich zur Monotherapie untersucht. Es zeigte sich die grösste Reduktion des Rezidivrisikos in den ersten Wochen, während die Rate schwerer Blutungen über den gesamten Zeitraum vergleichbar war. Die optimale Dauer einer dualen TFH wurde mit max. 21 Tagen berechnet (HR: 0,65; 95 % CI: 0,50–0,85).

Auch in einer kombinierten Analyse der POINT- und CHANCE-Daten<sup>5</sup> mit 10051 Patienten zeigte sich, dass eine duale TFH-Therapie für 21 Tage im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie das Risiko für pEP signifikant reduzierte (5,2 % vs. 7,8 %; HR: 0,66; 95 % CI: 0,56–0,77) nicht aber im weiteren Verlauf zwischen Tag 22 und Tag 90 (1,4 % vs. 1,5 %; HR: 0,94; 95 % CI: 0,67–1,32). Die deutlichste Risikoreduktion

## KEYPOINTS

- Eine möglichst früh, spätestens jedoch innerhalb von 72h begonnene duale TFH über 21 Tage nach Hochrisiko-TIA oder leichtem Schlaganfall reduziert die Zahl ischämischer Ereignisse signifikant. Die meisten Rezidive entwickeln sich allerdings innerhalb der ersten 10 Tage. Daher sollte eine duale TFH-Therapie mit ASS und Clopidogrel für max. 10–21 Tage erfolgen.
- Eine duale TFH-Therapie führt bei Patienten mit lakunärem Infarkt und früher neurologischer Verschlechterung zu einer Verbesserung des funktionellen Outcomes, ohne dass es zu mehr Blutungskomplikationen kommt.
- Nach einer spontanen ICB oder einer ICB unter OAK oder TFH ist eine Wiederaufnahme einer TFH-Therapie mit keinem höheren Risiko für eine erneute symptomatische ICB assoziiert. Patienten, bei denen eine Indikation für eine TFH-Therapie besteht, können daher weiterbehandelt werden. Die Bildgebung ist zur Risikostratifizierung nicht hilfreich.
- Durch die kombinierte Gabe von Rivaroxaban und ASS liess sich bei Patienten mit vorbestehender stabiler Gefässerkrankung das Risiko für zerebrale Ischämien signifikant vermindern. Dies traf insbesondere auf die Sekundärprävention in der kleinen Gruppe von Patienten mit bereits durchgemachter zerebraler Ischämie zu.

fand sich innerhalb der ersten 10 Tage (Abb. 1), von Tag 11 bis 21 zeigte sich lediglich eine geringe Risikoreduktion (0,5% vs. 0,8%; HR: 0,72; 95% CI: 0,43–1,22).

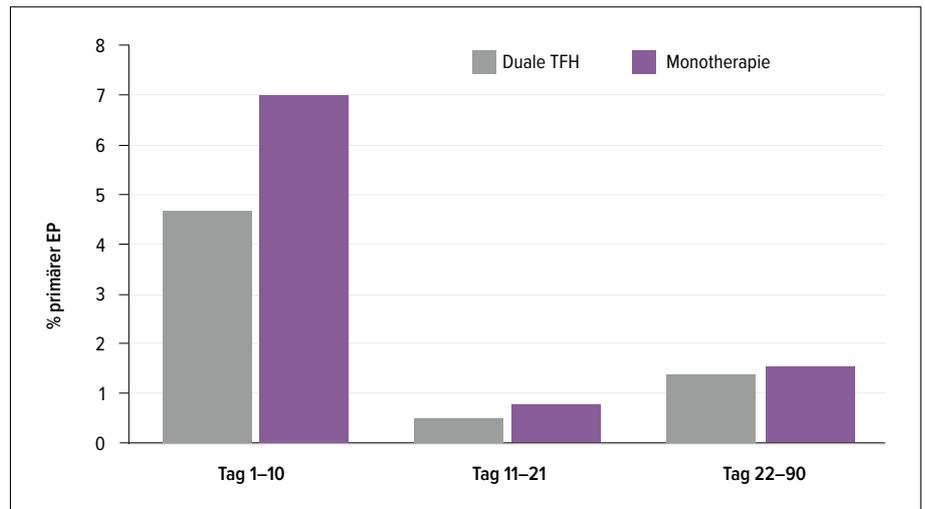
In der POINT-Studie wurde die duale TFH-Therapie innerhalb von 12h nach dem Indexereignis begonnen. In der Praxis kommt es jedoch immer wieder vor, dass sich Patienten – insbesondere nach einer TIA – erst verzögert vorstellen. Daher wurde in einer weiteren Analyse der POINT-Studie<sup>4</sup> untersucht, ob auch ein späterer Beginn der dualen TFH zu einem reduzierten Risiko führt (Abb. 2). Die Risikoreduktion durch eine duale TFH-Therapie war bis zu 72 Stunden nach Indexereignis nachweisbar, allerdings deutlich geringer als bei einem Therapiebeginn <12 Stunden.

### Duale TFH-Therapie bei lakunären Infarkten?

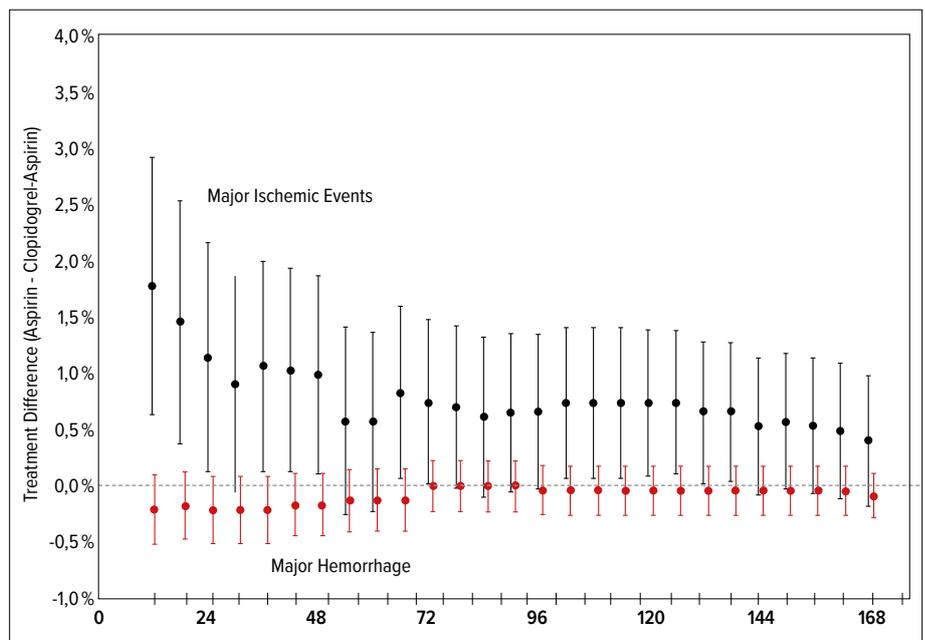
Bei 20–30% der Patienten mit lakunären Infarkten kommt es in den ersten Tagen zu einer neurologischen Verschlechterung, ohne dass bisher effektive Therapie-strategien existieren, um diese zu vermeiden. In einer retrospektiven Kohortenstudie<sup>6</sup> an 130 (28%) von 458 Patienten mit bildgebend gesichertem symptomatischem lakunärem Infarkt und früher neurologischer Verschlechterung wurde eine duale TFH-Therapie mit der Monotherapie verglichen. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung des klinischen Zustandes bei Entlassung auf mindestens den Ausgangswert. Patienten mit dualer TFH-Therapie erreichten diesen Endpunkt signifikant häufiger (66 [68%] vs. 12 [36%] unter Mono-TFH [ $p=0,002$ ]). Unter dualer Therapie wiesen die Patienten im Verlauf signifikant seltener klinische Fluktuationen auf (79% vs. 33%;  $p<0,001$ ). Symptomatische Blutungen traten nicht auf.

### TFH nach intrazerebraler Blutung?

Bei Patienten, die unter einer TFH-Therapie eine intrazerebrale Blutung (ICB) erlitten und eine dringende Indikation für die Fortführung der antithrombotischen Therapie haben, stellt sich die Frage, ob das Risiko für eine erneute Blutung den positiven Effekt der Reduktion ischämischer Ereignisse überwiegt. Dieser Fragestellung wurde bisher nur in kleineren Studien nachgegangen. In der RESTART-Studie («The Restart or Stop Antithrombotics Ran-



**Abb. 1:** Effekt einer dualen TFH (Clopidogrel und ASS) vs. ASS für 90 Tage auf einen kombinierten Endpunkt aus zerebraler Ischämie, MI oder Tod durch ein ischämisch-vaskuläres Ereignis im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie. Kombinierte Daten aus POINT und CHANCE



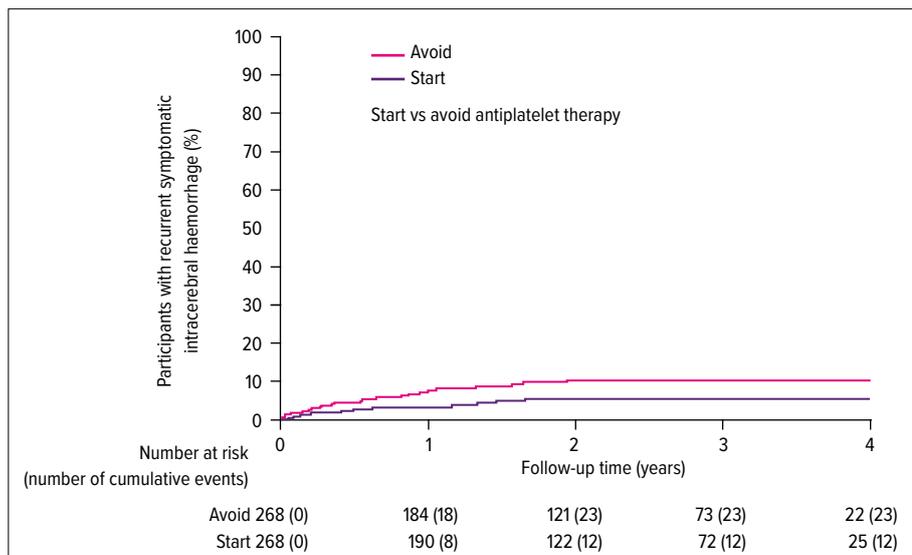
**Abb. 2:** Effekt einer dualen TFH (Clopidogrel und ASS) vs. ASS auf einen kombinierten Endpunkt aus zerebraler Ischämie, MI oder Tod durch ein ischämisch-vaskuläres Ereignis (schwarz) und das Auftreten schwerer Blutungen (rot) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie in Abhängigkeit vom Beginn der Therapie nach dem Indexereignis (nach Johnston et al., 2019)<sup>4</sup>

domized Trial»<sup>7</sup> – einer prospektiven und randomisierten Studie an 537 Patienten mit ICB unter TFH oder OAK in Grossbritannien – wurde analysiert, ob die Gabe eines TFH während eines Nachbeobachtungszeitraums von 2 Jahren zu mehr Rezidiv-ICB führt (primärer Endpunkt). Die Patienten wurden im Median 76 Tage nach der ICB randomisiert. Eine erneute ICB trat bei 12 (4%) der Patienten unter TFH im Vergleich zu 23 (9%) der Patienten ohne TFH auf (Abb. 3; HR: 0,51; 95% CI: 0,25–1,03). Der

Anteil schwerer Blutungen war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings fand sich auch für das Auftreten schwerer ischämischer Ereignisse kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (HR: 1,02; 95% CI: 0,65–1,60).

### Risikostratifizierung mittels MRT?

Der Nachweis von Mikroblutungen mittels einer suszeptibilitätsgewichteten MRT stellt einen Risikofaktor für ein erhöhtes



**Abb. 3:** Kaplan-Meier-Analyse des Risikos für eine erneute symptomatische ICB unter Gabe von TFH («Start», blaue Kurve) bzw. ohne TFH («Avoid», rote Kurve) (nach Baigent et al., 2019)<sup>7</sup>

Blutungsrisiko dar. In einer Subgruppen-Analyse der RESTART-Studie<sup>8</sup> an 254 Teilnehmern mit MRT-Diagnostik wurde analysiert, ob es MRT-Kriterien gibt, die das Risiko für eine erneute ICB unter Wiederaufnahme der TFH-Behandlung vorhersagen. Es wurden zahlreiche Parameter analysiert, u. a. Mikroblutungen, lobäre Blutung vs. andere Lokalisation, Ausmass von «white matter lesions» und Hirnatrophie. Zusammenfassend liessen sich keine Bildgebungsparameter ermitteln, die eine Risikostratifizierung ermöglichten.

### TFH-Therapie nach spontaner ICB?

In einer Metaanalyse von 3 Kohorten und 2801 Patienten mit spontaner ICB<sup>9</sup> wurde der Frage nachgegangen, ob eine TFH-Therapie das Risiko für eine erneute ICB erhöht und das Outcome beeinflusst. Primäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und eine Kombination aus schwerer Beeinträchtigung und Tod. Von den 2801 Patienten erhielten 288 (10,3%) im Median zwischen 7 und 39 Tagen nach ICB eine TFH. Diese war weder mit einer erhöhten Mortalität (HR: 0,85; 95% CI: 0,66–1,09) noch mit einer häufigeren schweren Beeinträchtigung (HR: 0,83; 95% CI: 0,59–1,16) unabhängig von der Blutungslokalisierung assoziiert.

### Kombination aus ASS & Rivaroxaban

Aus pathophysiologischen Erwägungen ist eine antithrombotische Therapie umso

wirksamer, je effektiver sie die Atherogenese hemmen kann, ohne dabei das Blutungsrisiko deutlich zu erhöhen. Der kombinierte Einsatz niedrig dosierter Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten stellt ein vielversprechendes Konzept dar.

Dieser Ansatz wurde in der COMPASS-Studie («Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies»; 27 395 Teilnehmer mit stabiler arteriosklerotischer Gefässerkrankung) untersucht.<sup>10</sup> Die Patienten erhielten entweder 2,5 mg Rivaroxaban 2× täglich plus ASS 100 mg am Tag, Rivaroxaban 5 mg 2× täglich oder ASS 100 mg 1× täglich. Interessanterweise liess sich die beste Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit ASS für den Endpunkt Schlaganfall mit einer Ereignisreduktion um 42% beobachten,<sup>11</sup> das jährliche Risiko betrug 0,8% vs. 0,5% (HR: 0,58; 95% CI: 0,44–0,76). Bei 1032 Patienten fand sich ein Schlaganfall in der Anamnese. In dieser kleinen Subgruppe war das jährliche Schlaganfallrisiko deutlich höher und wurde durch die Kombination um 67% vermindert (3,4% vs. 0,7%; HR: 0,33; 95% CI: 0,14–0,77). Es traten allerdings signifikant mehr hämorrhagische Schlaganfälle auf (0,3% vs. 0,09%; HR: 3,1; 95% CI: 1,22–7,98).

In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse<sup>12</sup> der COMPASS-Studie wurde bei 7470 Patienten mit PAVK oder einer mehr als 50%igen asymptomatischen Karotisstenose bzw. Operation oder Stentversor-

gung einer symptomatischen Karotisstenose (n=1919) nachgewiesen, dass die Kombination von Rivaroxaban plus ASS im Vergleich zu ASS allein den primären Endpunkt signifikant um 28% reduzierte. Für die Gruppe der Karotisstenosen allein liess sich ein vergleichbarer Effekt ohne erhöhtes Blutungsrisiko beobachten. ■

Autor:

Prof. Dr. med. **Dirk Sander**

Chefarzt

Abteilung für Neurologie und neurologische

Früh- und weiterführende Rehabilitation

Benedictus Krankenhaus Tutzing

und Feldafing

Tutzing

E-Mail: Dirk.Sander@artemed.de

■03

### Literatur:

- 1 Wang Y et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Medicine* 2013; 369: 11-9
- 2 Wang Y et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-6
- 3 Johnston SC et al.: Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New Engl J Med* 2018; 379: 215-25
- 4 Johnston SC et al.: Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Circulation* 2019; 140: 658-64
- 5 Pan Y et al.: Outcomes Associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack. *Jama Neurol* 2019; 76: 1466-73
- 6 Berberich A et al.: Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019; 50: 1007-9
- 7 Baigent C et al.: Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2613-23
- 8 Salman RA-S et al.: Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurology* 2019; 18: 643-52
- 9 Murthy SB et al.: Antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage and functional outcomes. *Stroke* 2019; 50: 3057-63
- 10 Eikelboom JW et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Medicine* 2017; 377: 1319-30
- 11 Sharma M et al.: Stroke outcomes in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Circulation* 2019; 139: 1134-45
- 12 Anand SS et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219-29



Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie

# Sportpsychiatrie und -psychotherapie in Zeiten von Covid-19

Die SGSP ist eine relativ junge, aber dennoch sehr aktive Gesellschaft. In den letzten Wochen und Monaten konnte einiges erreicht werden, von neuen Kooperationen bis hin zur Verfassung von Positionspapieren und der Finalisierung eines neuen Curriculums.

Die Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie (SGSP) bezweckt die Förderung der Sportpsychiatrie und -psychotherapie über die Lebensspanne in der Schweiz, im Leistungssport und in der Allgemeinbevölkerung. In *LEADING OPINIONS Neurologie & Psychiatrie* wird seit Dezember 2019 regelmässig über die jüngsten Entwicklungen der Sportpsychiatrie und -psychotherapie (in der Schweiz) und ihre Tätigkeitsfelder berichtet. Diese sind: psychische Gesundheit im Leistungssport sowie Bewegung, Training und Sport in Prävention und Therapie psychischer Erkrankungen. Wenngleich in Zeiten von Covid-19 weiterhin andere medizinische Themen mehrheitlich unsere Aufmerksamkeit und unsren Einsatz brauchen, beschäftigen uns sportpsychiatrische und -psychotherapeutische Themen aber dennoch weiter. Auf die Bedeutung von Sport für die psychische Gesundheit der Allgemeinbevölkerung zu Zeiten der Covid-19-Pandemie wird in unserem weiteren Beitrag eingegangen.

## Neue Kooperationen und Projekte

Im Leistungssport trat zum Beispiel die Swiss Association of Football Players (SAFP) an uns heran, und getragen durch die klinischen Angebote an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich und der Privatklinik Wyss AG konnte über die SGSP für die SAFP-Mitgliedern ein niederschwelliges Beratungsangebot in Zeiten von Covid-19 bereitgestellt werden. Ein Forschungsprojekt, das sportmedizinische und sportpsychiatrische Fragen zu körperlicher und psychischer Gesundheit sowie Leistungsfähigkeit während der Covid-19-Pandemie im Leistungssport adressieren möchte, wurde durch das Universitäre Zentrum für Prävention und Sportmedizin an der Universitätsklinik Balgrist und die

Sportpsychiatrie und -psychotherapie an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich realisiert. Weitere und aktuelle Projektinformationen finden sich unter <https://sgspp.ch/cmfd/forschung/leistungssport/psychische-gesundheit-im-leistungssport-in-zeiten-von-covid-19/>.

## Neue Publikationen

In den *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy (SANP)* wurde das SGSP-Positionspapier «Psychische Gesundheit im Leistungssport» veröffentlicht.<sup>1</sup> Das SGSP-Positionspapier «Bewegung, Training und Sport in Prävention und Therapie psychischer Erkrankungen» befindet sich in Vorbereitung und soll im September in *Swiss Sports & Exercise Medicine* 3/2020 publiziert werden, dann zusammen mit weiteren Artikeln zu verschiedenen Themen der Sportpsychiatrie und -psychotherapie. Ebenso im *SANP* wurde eine ausführliche Beschreibung des Zertifikats «Sportpsychiatrische und -psychotherapeutische Basisversorgung» auf Stufe 1 des Curriculums Sportpsychiatrie und -psychotherapie, das die SGSP neu seit dem 1. April 2020 anbietet, veröffentlicht.<sup>2</sup> Weitere Informationen zum SGSP-Curriculum finden sich unter <https://sgspp.ch/cmfd/curriculum/>.

## Kongressverschiebungen

Der Jubiläumskongress «125 Jahre Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)» in Lugano wurde derweil auf den 3.–5. März 2021 verschoben, ebenso wie der «Sports, Medicine and Health Summit (SMHS)» in Hamburg, der nun vom 22.–24. April 2021 stattfinden soll. Ein Datum für das Kongress-Symposium «SMHS meets SGSP: Psychische Gesundheit im Leistungssport»

steht noch nicht fest. Bei Redaktionsschluss offen blieb, ob das gemeinsame Symposium von BSC Young Boys, Pro Men-te Sana und der Privatklinik Wyss AG am 3. September 2020 im Stade de Suisse (dann wieder Stadion Wankdorf) stattfinden kann. Aktuelle Informationen zu allen sportpsychiatrischen und -psychotherapeutischen Weiter- und Fortbildungen – in Kliniken und auf Kongressen – finden sich auf der SGSP-Homepage [www.sgspp.ch](http://www.sgspp.ch), ebenso wie weitere Informationen und aktuelle Nachrichten zur SGSP. ■

Autoren:

Dr. med. **Malte Christian Claussen**

Präsident und

Ressortleiter Erwachsenenpsychiatrie

und -psychotherapie SGSP

Leiter Sportpsychiatrie und -psychotherapie

Klinik für Psychiatrie,

Psychotherapie und Psychosomatik

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich und

Privatklinik Wyss AG

Dr. med. **Christian Imboden** EMBA

Vorstandsmitglied und Kassier SGSP

Ärztlicher Direktor und

Vorsitzender der Klinikleitung

Privatklinik Wyss AG

Korrespondierender Autor:

Dr. med. **Malte Christian Claussen**E-Mail: [malte.claussen@puk.zh.ch](mailto:malte.claussen@puk.zh.ch) ■19

## Literatur:

- 1 Claussen MC et al.: Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie (SGSP): Positionspapier – Psychische Gesundheit im Leistungssport. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother* 2020  
2 Claussen MC et al.: Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie (SGSP): Curriculum Sportpsychiatrie und -psychotherapie – Stufe 1. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother* 2020



Vertrauen auch Sie unserer über 130-jährigen  
Expertise, wenn Sie Ihren nächsten Patienten  
mit psychiatrischen und neurologischen  
Erkrankungen behandeln.

VERTRAUEN VERBINDET.  
VERTRAUEN VERPFLICHTET.

CH2003075357\_03/2020

 ORIGINAL  
SCHWEIZER QUALITÄT.  
SEIT 1886.

**SANDOZ** A Novartis  
Division



Wichtig für die Allgemeinbevölkerung

# Die Bedeutung von Sport für die psychische Gesundheit während der Covid-19-Pandemie

Sport ist wichtig – für die physische Gesundheit ebenso wie für die psychische. Gerade in diesen herausfordernden Zeiten ist es allerdings nicht einfach, sportlich aktiv zu bleiben. Die Aktivitäten anzupassen ist ein Aspekt, die notwendige Motivation aufzubringen oder beizubehalten ein ganz anderer.

**S**port und körperliche Aktivität sind nicht nur für die körperliche Gesundheit inklusive metabolischer Parameter wichtig, sondern haben auch einen positiven Effekt für die psychische Gesundheit, indem körperliche Aktivität über die Lebensspanne hinweg präventiv vor verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen schützt<sup>1,2</sup> und das psychische Wohlbefinden signifikant fördert.<sup>3,4</sup> Im Moment steigt die Belastung vieler Menschen stark an: Finanzielle Sorgen, negative Zukunftsaussichten, fehlende soziale Kontakte, Isolation, Ängste vor einer Infektion etc. führen zu einer Zunahme von Stress,<sup>5,6</sup> was wiederum ein wesentlicher Risikofaktor für psychische Erkrankungen ist. Gerade körperliche Aktivität hätte wichtige stresspuffernde Effekte, was sich positiv auf die psychische Gesundheit auswirkt.<sup>7</sup>

## Einschränkungen im Sport durch die Pandemie

Durch die aktuell in den meisten westlichen Ländern ergriffenen Massnahmen wird die Möglichkeit zur körperlichen Betätigung nun teils massiv eingeschränkt. So ist eine Vielzahl an Möglichkeiten, sich körperlich aktiv zu halten, nicht mehr zugänglich: Beispielsweise mussten Fitnesszentren sowie Hallenbäder schliessen und Vereinsaktivitäten sind untersagt. Für eine grosse Anzahl Menschen sind so die bisher praktizierten Sportarten nicht mehr möglich. Es ist zu befürchten, dass die aktuelle Pandemie mit SARS-CoV-2 auch die bereits bestehende «Pandemie» körperlicher Inaktivität weiter befeuern könnte,<sup>8</sup> was wiederum in länger anhaltenden negativen Effekten auf die körperliche und psychische Gesundheit der Allgemeinbevölkerung resultieren könnte. Dies gilt ganz besonders für die Covid-19-Risikopopulation: Gerade für ältere Menschen ist es

nachhaltig wichtig, auch in der aktuellen Situation körperlich aktiv zu bleiben, um nicht Mobilitätseinbussen in Kauf zu nehmen, was zu einem Teufelskreis führen könnte.

## Fit bleiben ist auch zu Hause möglich

Es ist also für die psychische Gesundheit von grosser Bedeutung, dass die Bevölkerung darauf sensibilisiert wird, sich auch zu Zeiten der Pandemie weiterhin körperlich aktiv zu halten. Gerade zu dieser schwierigen Zeit kann dies sogar noch zusätzlich helfen, die negativen Effekte der Belastung auf die psychische Gesundheit möglichst zu reduzieren.

Wer sich weiterhin körperlich aktiv halten möchte, muss aber umdenken. Da es in der Schweiz weiterhin möglich ist, sich draussen alleine oder in ganz kleinen Gruppen zu bewegen, können Spazieren, Walken, Radfahren, Inline-Skaten und Joggen gute Alternativen sein, sich regelmässig zu bewegen. Auch zu Hause ist es gut möglich, sich fit zu halten. Übungen mit dem eigenen Körpergewicht, Training auf dem Hometrainer sowie weiteren Fitnessgeräten bieten sich nun an. Diverse Anbieter von Fitnessstudios, Yoga etc. haben angefangen, ihre Trainings über Videochat anzubieten. Auch im Internet findet man verschiedene Anleitungen dazu, sich zu Hause körperlich zu betätigen. Dies braucht allerdings eine Anpassung der Gewohnheiten, was in der Regel nicht ganz einfach ist. Es ist zu empfehlen, sich eine wöchentliche Routine anzueignen und diese auch einzuhalten. Kleine Belohnungen können helfen, sich motiviert zu halten. Auch ist es sinnvoll, sportliche Aktivitäten auszuwählen, die auch Spass machen, um so von den selbstverstärkenden Effekten zu profitieren.

## Alle Ärzte sollten ihre Patienten zu Sport motivieren

Zusammenfassend empfiehlt es sich, auch – oder erst recht – während der aktuellen Pandemie die positiven Effekte von körperlicher Aktivität zu vermitteln und Patientinnen und Patienten dazu zu motivieren, körperlich aktiv zu bleiben. Für Menschen, welche aktuell nicht an die Arbeit können, wäre genau jetzt auch die Möglichkeit, damit anzufangen, sich sportlich zu betätigen. Eine gute Unterstützung durch Ärzte und weitere Therapeuten kann dabei helfen, Motivation aufzubauen sowie Barrieren zu identifizieren und zu überwinden. ■

Autoren:

Dr. med. **Christian Imboden** EMBA  
Vorstandsmitglied und Kassier SGSP  
Ärztlicher Direktor und  
Vorsitzender der Klinikleitung  
Privatklinik Wyss AG

Dr. med. **Malte Christian Claussen**  
Präsident und  
Ressortleiter Erwachsenenpsychiatrie  
und -psychotherapie SGSP  
Leiter Sportpsychiatrie und -psychotherapie  
Klinik für Psychiatrie,  
Psychotherapie und Psychosomatik  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich und  
Privatklinik Wyss AG

Korrespondierender Autor:

Dr. med. **Christian Imboden** EMBA  
E-Mail: christian.imboden@pkwyss.ch

■19

## Literatur:

1 Schuch FB et al.: Physical activity and incident depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. Am J

Psychiatry 2018; appiajp201817111194 **2** Larson EB et al.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med 2006; 144(2): 73-81 **3** Chekroud SR et al.: Association between physical exercise and mental health in 1.2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. Lancet Psychiatry 2018; 5(9): 739-46 **4** Salguero A et al.: Physical activity, quality of life and symptoms of depression in community-dwelling and institutionalized older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics 2011; 53: 152-7 **5** Brooks SK et al.: The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet 2020; 395(10227): 912-20 **6** Wang C et al.: Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic among the general population in china. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(5): 1729 **7** Gerber M, Pühse U: Do exercise and fitness protect against stress-induced health complaints? A review of the literature. Scand J Public Health 2009; 37: 801-19 **8** Hall G et al.: A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? Prog Cardiovasc Dis 2020 S0033-0620(20)30077-3

## Schweizerische Gesellschaft für Sportpsychiatrie und -psychotherapie, SGSPP

Die SGSPP wurde am 29. März 2019 in Münchenbuchsee, Kanton Bern, gegründet. Ihr Zweck ist die Förderung der Sportpsychiatrie und -psychotherapie über die Lebensspanne in der Schweiz, im Leistungssport und in der Allgemeinbevölkerung. Eine aktive Teilnahme und Gestaltung in Bezug auf den weiteren Aufbau und die Ausrichtung der Gesellschaft sind sehr willkommen. Informationen finden Sie auf [www.sgsp.ch](http://www.sgsp.ch).

Neu bietet die SGSPP seit 1.4.2020 das Zertifikat «Sportpsychiatrische und -psychotherapeutische Basisversorgung» auf Stufe 1 des Curriculums Sportpsychiatrie und -psychotherapie an. Weitere Informationen: <https://sgsp.ch/cmfd/de/curriculum/>

### NEWS

# Weltweit grösste Covid-19-Studie zur körperlichen und psychischen Gesundheit gestartet

Fast 200 Wissenschaftler aus über 40 Ländern und aus sechs Kontinenten untersuchen die körperlichen und psychischen Auswirkungen der Corona-Pandemie.

**D**ie Studie COH-FIT (Collaborative Outcomes Study on Health and Functioning during Infection Times) ist die derzeit grösste Studie ihrer Art, die die Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die physische und psychische Gesundheit weltweit misst. Ziel dieser Studie ist es, Informationen von Menschen aus der breiten Öffentlichkeit zu sammeln und daraus die akuten und längerfristigen Auswirkungen der Pandemie zu untersuchen. Dieses Wissen soll dazu beitragen, Menschen in Pandemiezeiten besser unterstützen zu können und zu untersuchen, welche Personen ein höheres oder niedrigeres Risiko

für körperliche und mentale Gesundheitsprobleme unter diesen Umständen aufweisen. Auch soll sie dazu beitragen, besonders gefährdeten Personen gezieltere Therapiemassnahmen zukommen zu lassen.

An der einmaligen Studie in 25 Sprachen nehmen auch Forschende der Universitäten Basel, Bern, Fribourg, Lausanne und Zürich und deren psychiatrischen Kliniken, der Psychiatrischen Dienste Graubünden sowie die Fachhochschule Nordwestschweiz teil.

Der Fragebogen ist in der Schweiz auf Deutsch, Französisch, Italienisch und Romanisch aufrufbar. Das COH-FIT-Projekt

sammelt in drei Wellen Informationen. Die erste Welle findet aktuell statt. Sechs und zwölf Monate nach Ende der Pandemie (Einschätzung der WHO) werden Anschlussbefragungen durchgeführt. Die Bevölkerung wird gebeten, an der Studie über die Internetseite [www.coh-fit.com](http://www.coh-fit.com) teilzunehmen und die Umfrage (selbstverständlich anonym) auszufüllen. Alle Informationen finden Sie auf [www.coh-fit.com](http://www.coh-fit.com). (red) ■

#### Quelle:

Medienmitteilung des Universitätsspital Zürich

## Digitalisierung im Vormarsch

# «Es wäre eine traurige Welt, würde ein Computer den Arzt ersetzen»

Digitalisierung findet unaufhaltsam statt. Nicht nur in Industrie und Handel – auch das Gesundheitswesen muss sich Digitalisierungsfragen stellen. Wie aber gehen einzelne Kliniken damit um?

**D**ino Zanchelli und Mark Ebnetter gaben uns Einblicke in die digitalen Entwicklungen innerhalb der Clenia-Gruppe. Am Beginn standen Überlegungen von Dino Zanchelli, die Terminkoordination und Kommunikation mit den Patienten effizienter zu gestalten. Eine App basierend auf einem Terminkalender, welche die Eintritts-, Therapie- und Austrittsphase für den Patienten vereinfachen sollte, schwebte ihm vor. Die App wurde geplant, programmiert und mittlerweile ausgebaut. Sie entwickelte sich an einer Klinikgruppe, die dem Thema Digitalisierung hohe Priorität beimisst, zu einem Erfolgsprojekt.

## Wie hat das Thema Digitalisierung in Ihrer Klinik Eingang gefunden?

**M. Ebnetter:** Bereits 2016 hat unsere Klinikgruppe einen Kadertag unter dem Motto «Clenia in der digitalen Welt» veranstaltet. Dort wurde das Digitalisierungsthema erstmals breit aufgenommen und man hat begonnen, die Offenheit für dieses Thema im Betrieb zu fördern. 2017 wurde dann auf Gruppenebene ein «Masterplan Digitale Transformation» erarbeitet und der Ausschuss «DigiPsy» gegründet. In diesem Gremium sind, neben dem Verwaltungsratspräsidenten Adrian Ill, Clenia-CEO David Bosshard, Clenia-CIO Peter Steiner, Business Analyst Louis Chopard sowie «myClenia» Projektleiter Tarik Martinovic auch zwei Vertreter des Kerngeschäftes dabei nämlich Dino Zanchelli und ich. Der Ausschuss «DigiPsy» ist ein strategisches Gremium für neue Digitalisierungsentwicklungen im Sinne von innovativen Angeboten. Die Digitalisierung bestehender betrieblicher Prozesse hingegen ist weiter im ICT-Team beheimatet.

## Ist die Clenia Privatklinik in Littenheid ein Pionier in Sachen Digitalisierung?

**M. Ebnetter:** Das ist schwer zu sagen. Die meisten Kliniken sind in der einen oder anderen Form auf dem Weg. Ich glaube aber, dass Kliniken in privater Trägerschaft einen gewissen Vorteil haben, weil sie geringere administrative Hürden bewältigen müssen. In einem Kantonsbetrieb sind Entscheidungswege länger und schwieriger. Etwas Neues auszuprobieren kann dort mitunter herausfordernder sein.

## Warum widmet sich eine Klinik dem Thema Digitalisierung?

**M. Ebnetter:** Digitalisierung geschieht ja laufend, auch in internen Prozessen. Hier erleben wir Erleichterung und Einsparung von Ressourcen. Die so gewonnene Zeit kann man im persönlichen Kontakt mit dem Patienten einsetzen. Eine durch die Digitalisierung ausgelöste Einsparung von Personal im Kerngeschäft sehe ich eher nicht auf uns zukommen. Es herrscht in der Psychiatrie ein Mangel an Fachkräften. Im Idealfall haben wir dank der Digitalisierung zusätzliche personelle Ressourcen zur Betreuung der Patienten.

**D. Zanchelli:** Es hat aber auch mit Glaubwürdigkeit zu tun. Als grosse, renommierte Klinikgruppe muss man mit der Zeit gehen. Sich der Digitalisierung zu widmen signalisiert Interesse am neuesten Stand der Dinge. Die Möglichkeit zu haben und auch zu nutzen spricht für eine gewisse Qualität, die man dem Patienten anbieten will.

## Sind Ihre Kollegen der Digitalisierung gegenüber besonders aufgeschlossen?

**M. Ebnetter:** Das ist eine gute Frage!



© Christoph Kaminski

Unsere Gesprächspartner:

Dr. med. **Mark Ebnetter**

Chefarzt

Zentrum für Erwachsenenpsychiatrie Akut  
Clenia Littenheid AG



**Dino Zanchelli**

Bereichsleiter Pflege/Pädagogik

Zentrum für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
und Psychotherapie

Clenia Littenheid AG

Einerseits glaube ich, dass die Clenia-Gruppe doch Fachkräfte anzieht, die eher offen sind für Entwicklung und Innovation. Andererseits haben wir wie auch Kolleginnen und Kollegen in anderen Kliniken einen sehr gedrängten Alltag. Eine Neuerung einzuführen bedeutet nicht automatisch Arbeitserleichterungen. Gerade zu Beginn braucht es zusätzliche Ressourcen. Da merken wir natürlich auch eine gewisse Zurückhaltung der Kollegschaft. Wichtig ist, hier Motivationsarbeit zu leisten, Ziele zu kommunizieren und vor allem genau abzuklären, was Sinn macht. Bei unserem jährlichen Kadertag war die Digitalisierung schon mehrmals ein Thema. Auch dadurch wurden die Mitarbeitenden sensibilisiert.

## Wie entwickelt man eine App?

**D. Zanchelli:** Initial habe ich eine Pati-

entenbefragung durchgeführt, um herauszufinden, was unseren Patientinnen und Patienten bei einem stationären Aufenthalt helfen würde, welche Prozesse man vereinfachen könnte. Ein erster Schritt war dann die klassische Internetrecherche: Wie entsteht eine App? Welche Profis könnten uns unterstützen? Die Bereichsleitung und später die Geschäftsleitung waren meinen Vorschlägen und Konzepten gegenüber von Anfang an sehr offen. Für die Umsetzung der App entschieden wir uns für einen Dienstleister aus St. Gallen, finanziert wurde das Projekt von der Klinik. Nach circa anderthalb Jahren stand der erste Prototyp. Dann kam auch schon der Feldtest.

#### Wie wurde die App von den Patienten angenommen?

**D. Zanchelli:** Das Roll-out erfolgte zuerst an der Station Pünt Nord, einer Station für junge Erwachsene, evaluiert wurde erstmals nach 3 bis 6 Monaten. Die Terminkalender-App wurde dort sehr gut angenommen. Ich schätze, 95 Prozent der Patientinnen und Patienten haben sie genutzt.

#### Und bei den Kollegen?

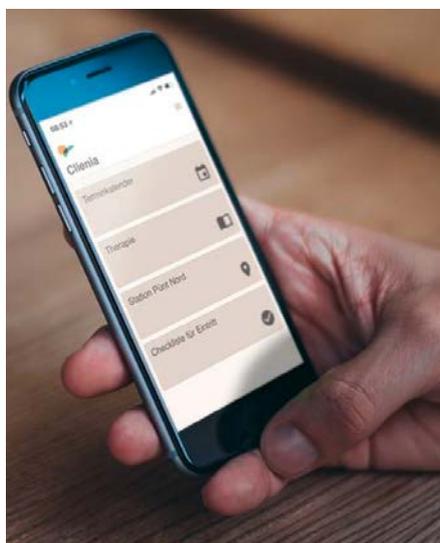
**D. Zanchelli:** Bei der ersten Vorstellung der App in der Klinik kamen Bedenken, dass ältere und psychisch beeinträchtigte Patienten nicht in der Lage wären, damit umzugehen. Das Roll-out in der gesamten Klinikgruppe zeigte, dass die App in allen Altersgruppen gut akzeptiert wurde. Frühere Bedenken der Kollegen entpuppten sich als unbegründet.

**M. Ebnetter:** Die App hat sich zu einer Erfolgsgeschichte entwickelt, weil mit diesem Therapieplaner ein lange bestehendes Bedürfnis gedeckt wurde. Bisher hat man immer noch Termine auf kleine Zettelchen geschrieben und dem Patienten mitgegeben. Die App war also ein Gewinn für alle – die Patienten, das Pflegeteam und das medizinische Personal.

#### Wie ging es dann weiter?

**M. Ebnetter:** In der Medizin lag bisher der Fokus der Digitalisierung eher innerbetrieblich, oder beim Informationsaustausch zwischen Kliniken und externen Fachpersonen. Für die Patienten gibt es relativ wenig, eine Broschüre zum Eintritt vielleicht und einen Austrittsbericht. Da ist noch viel Potenzial, und wir haben

beschlossen, die App weiterzuentwickeln. Sie wurde in «myClienia» umbenannt, im Sinne eines Tools, das den Patienten durch den Aufenthalt an unserer Klinik, aber auch während einer ambulanten Behandlung begleitet. Mit m.Doc haben wir einen Anbieter gefunden, der viel von dem, was wir uns für «myClienia» wünschen, bereits im Portfolio hat. Wir werden also «myClienia» so adaptieren, dass m.Doc im Hintergrund läuft. Unsere Patienten können sich dadurch ihre Medikation anzeigen lassen, es wird eine Medikamentenerinnerungsfunktion geben, eine Orientierungshilfe am Areal, Informationen zur Station und mehr.



#### Welche anderen digitalen Projekte werden oder wurden noch umgesetzt?

**M. Ebnetter:** Neben «myClienia» haben wir eine zweite digitale Schiene auf dem Prinzip der «Blended Therapy» aufgebaut. Dabei wird das Gespräch vor Ort beim Therapeuten durch digitale Module ergänzt. Die Idee ist, dass der Therapeut beispielsweise einem Patienten mit depressivem Zustandsbild in der Therapie anbieten kann, sich über die Plattform daheim selbstständig Informationen zum Thema Depression anzusehen, ein Stimmungstagebuch zu führen oder gewisse Aufgaben zu erledigen. So hat der Patient zwischen den Therapieeinheiten die Möglichkeit, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen. Wir arbeiten hier mit der Firma Minddistrict, die schon zu vielen Krankheitsbildern Blended-Therapy-Module entwickelt hat. Im Moment sind die beiden Schienen noch getrennt, wir pla-

nen jedoch, die digitalen Module ebenfalls über «myClienia» zu spielen.

#### Welchen Stellenwert hat dieser «Blended Therapy»-Ansatz?

**M. Ebnetter:** «Blended Therapy»-Ansätze sind sehr gut untersucht und zeigen eine gute Wirksamkeit. Vorteil ist, dass der Patient dabei autonomer ist und sich Aufgaben selber einteilen kann.

**D. Zanchelli:** Trotz allem: Virtuelle Angebote sind als Bereicherung der konventionellen Therapieoptionen zu verstehen, aber keinesfalls als Ersatz für das persönliche Gespräch zwischen Therapeut und Patient. Es ist eine Möglichkeit, dem Patienten eine vollumfängliche Therapie zukommen zu lassen.

#### Digitale Transformation – wo geht hier die Reise für die Medizin hin?

**M. Ebnetter:** Spricht man von digitaler Transformation, geht es ja auch immer um disruptive Entwicklungen. Fremde Anbieter dringen in den Markt ein und krepeln eine Branche völlig um. Tesla in der Autoindustrie ist so ein Beispiel. Ich hoffe natürlich, dass das in der Psychiatrie nicht passieren wird, dass beispielsweise Google uns plötzlich mit einem virtuellen Therapeuten Konkurrenz macht. Es ist für mich nicht vorstellbar, dass man das Menschliche in der Medizin ersetzen kann. Andererseits dachte vor 15 Jahren auch noch niemand, dass Autos einmal autonom fahren werden.

#### Sie denken also, eines Tages werden Computer Ärzte oder Therapeuten ersetzen?

**M. Ebnetter:** Es gibt bestimmte Bereiche, im diagnostischen Bereich der Radiologie beispielsweise, da sind digitale Programme bereits dem erfahrenen Mediziner überlegen. In bestimmten Bereichen kann das also durchaus der Fall sein. In der Psychiatrie, wo es ja um das Zwischenmenschliche geht, hoffe und denke ich, dass man den persönlichen Kontakt nicht wird ersetzen können. Das wäre eine traurige Welt, wenn das Menschliche in der Psychiatrie keinen Platz mehr hätte.

#### Herzlichen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte: Dr. Gabriele Senti

■19

Clenia-Privatlinikgruppe

# Psychiatrische Dienstleistungen an 18 Standorten

Die Clenia-Gruppe ist die grösste Schweizer Privatlinikgruppe im Bereich Psychiatrie und Psychotherapie. An insgesamt 18 Standorten bietet sie für alle Altersgruppen ein vielfältiges Spektrum an psychiatrischen, psychotherapeutischen und psychosomatischen Behandlungsmethoden im ambulanten, teilstationären und stationären Rahmen bis hin zur psychiatrischen Langzeitpflege.

**D**ie Clenia-Gruppe baut auf eine jahrzehntelange Familientradition in der Trägerschaft. Ihre beiden renommierten Kliniken Clenia Schlössli, Kanton Zürich, und Clenia Littenheid, Kanton Thurgau, blicken auf eine jeweils über hundertjährige Geschichte zurück. Die heutige Clenia Privatlinik Littenheid wurde 1897 als «Asyl Littenheid» gegründet. Das «Schlössli» ist aus einer 1889 in Oetwil am See gegründeten Einrichtung hervorgegangen.

Im Jahr 2008 erfolgte der Zusammenschluss zur ersten psychiatrischen Privatlinikgruppe der Schweiz unter dem neuen Namen Clenia. Sie beschäftigt heute 1621 Mitarbeitende, davon 140 in Ausbildung. 2019 verzeichnete die Gruppe 212'300 Pflergetage. Die Angebote beider Kliniken mit insgesamt 596 Betten umfassen neben der Grundversorgung überregionale Spezialangebote wie Privatstationen, Psychotherapiestationen und zahlreiche andere Schwerpunkte. Als Listenspitäler behandeln die Häuser mehrheitlich grundversicherte Patientinnen und Patienten aus einem knappen Dutzend Vertragskantonen. In der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist die Clenia zudem Vertragspartnerin für das Fürstentum Liechtenstein.

## Vielfältige ambulante Angebote und einzigartige Langzeitpflege

Die Clenia Psychiatriezentren bieten wohnortnahe, schnelle Hilfe in Zusammenarbeit mit Haus- und Spezialärzten, öffentlichen und privaten Diensten, Kliniken und Spitälern. Die Clenia Gruppenpraxen leisten differenzierte Abklärung, Beratung und Behandlung im ambulanten

Rahmen. Dabei ist in den Praxen die Terminvereinbarung für eine erste Behandlung innert 48 Stunden garantiert.

Hoch über dem Zürichsee bietet das alterspsychiatrische Pflegeheim Clenia Bergheim Menschen mit seelischen und körperlichen Problemen einen Ort der Geborgenheit. Neben der kompetenten somatischen Pflege ist es spezialisiert auf die psychiatrischen Erkrankungen älterer Menschen mit verschiedenen Formen von Demenz, Schizophrenien, Depressionen, Substanzabhängigkeiten oder auch Persönlichkeitsstörungen.

## Sorgfältige Diagnostik, moderne Therapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Psychiatrie rasant entwickelt: Noch nie standen so viele spezifische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Noch mehr als die breite Palette moderner Psychopharmaka und wissenschaftlich überprüfter Naturheilverfahren hat dazu die Entwicklung störungsspezifischer Psychotherapieformen beigetragen. Kompetente Psychiatrie beginnt mit einer differenzierten Diagnostik, die den individuellen Hintergrund der Betroffenen beleuchtet. Gerade stressbedingte Störungen nehmen häufig von körperlichen Erkrankungen ihren Ausgangspunkt, oder körperliche Krankheiten folgen den psychischen Symptomen.

Die Zeiten, in denen jeder Psychiatriepatient und jede Patientin eine ähnliche Behandlung erhielt, sind vorbei. Heute existieren spezifische Therapieverfahren, je nachdem, welche Problemkonstellation vorliegt. Die Therapeuten und Therapeu-

tinnen der Clenia-Gruppe sind hervorragend ausgebildet und stellen im Zusammenspiel mit geschulten Pflegefachpersonen ein wirkungsvolles Behandlungsprogramm zusammen. Neben verhaltenstherapeutischen und tiefenpsychologischen Grundlagen bietet die Clenia-Gruppe neue Therapieverfahren wie etwa die Schematherapie, das CBASP, die Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT), die dialektisch-behaviorale Therapie (DBT), verschiedene Formen der Traumatherapie und weitere an. Seit Jahren setzt sie einen Schwerpunkt auf den wissenschaftlich begründeten Einsatz von Naturheilverfahren und investiert nicht zuletzt viel, um im Umgang mit Psychopharmaka stets auf dem neusten Stand zu bleiben.

## Spezialisiertes Wissen

Die engen Beziehungen der Clenia-Gruppe zu zahlreichen Universitäten, aber vor allem die ständige Weiterbildung der Mitarbeitenden garantieren, dass Patientinnen und Patienten eine Behandlung auf dem aktuellsten Stand des Wissens erhalten. Die ärztliche Kunst ist in der Psychiatrie zu einer Wissenschaft für Spezialisten geworden. Mit Engagement und Freude setzen sich die Mitarbeitenden der Clenia-Gruppe täglich dafür ein, dieses Wissen zu nutzen. ■

Autorin:

Dr. phil. **Charlotte Walder Briner**

Leiterin Marketing und Kommunikation

Clenia Schlössli AG

E-Mail: charlotte.walderbriner@clenia.ch

■19

Modernes klinisches Management von Depressionen

# Trazodon – ein Baustein der personalisierten Therapie bei Depression

Beim modernen Management von Depressionen sollte die Behandlung auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichtet sein. Eine solche personalisierte Medizin erfordert Therapien, die bei diversen Symptomen zum Einsatz kommen können.<sup>1</sup> Eine vielversprechende Option bietet hier die Monotherapie mit Trazodon (Trittico® retard).<sup>2-3</sup> Aufgrund seines multifunktionalen Wirkmechanismus lässt sich mit dem SARI<sup>a</sup> ein breites Spektrum an Störungen wirksam und verträglich behandeln.<sup>4, 5</sup> Dies belegen auch die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ebenso wie Real-World-Daten.<sup>6-10</sup> Dabei ist es wichtig, Trazodon ausreichend hoch zu dosieren, um den antidepressiven Effekt der Therapie sicherzustellen.<sup>4</sup> Zu diesen Themen diskutierten die internationalen Experten Prof. Richard Hamish McAllister-Williams und Prof. Andrea Fagiolini im Rahmen einer Fortbildungsreihe, die im Dezember 2019 in Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich stattfand.

## Alle Symptome individuell erfassen und bekämpfen

Die Depression ist eine heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl von möglichen Symptomen, wobei emotionale Störungen wie Traurigkeit und Angstgefühl, kognitive Einschränkungen wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und/oder physische Beeinträchtigungen, z. B. Schlafstörungen und Schmerzen, auftreten können.<sup>11</sup> Bei jedem einzelnen Patienten sind die Symptome individuell ganz unterschiedlich ausgeprägt.<sup>12</sup> Während einige Betroffene kaum noch schlafen können, schlafen andere im Gegensatz nur noch. Manche Patienten sind apathisch, manche ständig unruhig. Weiter gibt es Patienten, bei welchen körperliche Störungen wie Schmerzen oder Essstörungen im Vordergrund stehen.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, alle Symptome individuell zu erfassen, um so diejenige Therapie auswählen zu können, die für den einzelnen Patienten am besten geeignet ist.<sup>1</sup> Dieses Vorgehen schlägt sich auch in einer internationalen Konsensuserklärung zum Management von schwer zu behandelnden Depressio-

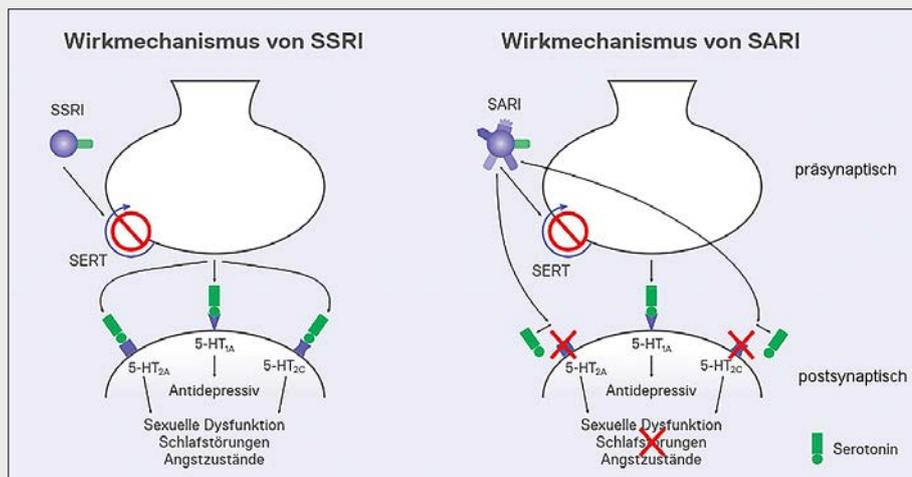
nen nieder, deren vorläufige Fassung Prof. Richard Hamish McAllister-Williams von der Newcastle University, Tyne and Wear, im Rahmen der Veranstaltung vorstellte.<sup>13</sup> Demnach sollen bei jedem Patienten zunächst die einzelnen Symptome bzw. Komorbiditäten detailliert gescreent werden.<sup>13</sup> Ziel ist es dann, durch eine auf die jeweilig vorherrschende Symptomatik ausgerichtete Therapie eine optimale Symptomkontrolle und wenn möglich eine Remission zu erreichen, die Risiken und Folgen eines Rückfalls zu minimieren und so die psychosoziale Funktionalität sowie die Lebensqualität des Patienten zu optimieren.<sup>13</sup>

## Positiver Effekt auf Angst- und Schlafstörungen und Erhalt der Libido

Für die pharmakologische Therapie der Depression stehen Antidepressiva mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung, die dementsprechend einen unterschiedlichen Effekt auf die einzelnen krankheitsbedingten Störungen haben. Es ist daher eine Herausforderung, für die individuelle Symptomatik des einzelnen Pa-

tienten das jeweils richtige Medikament zu finden. Eine gute Therapieoption bietet hier der SARI Trazodon, mit dem sich ein breites Spektrum an Störungen verbessern lässt, was den vielseitigen Einsatz bei Patienten mit unterschiedlichsten Symptomen ermöglicht.<sup>5</sup>

Die Substanz weist einen multifunktionalen Wirkmechanismus auf, wie Prof. Andrea Fagiolini, Siena, im Rahmen der Veranstaltung erklärte (Abb. 1).<sup>4</sup> So blockiert Trazodon – ähnlich wie SSRI<sup>b</sup> – die Wiederaufnahme von Serotonin über die Serotonin-Transporter (SERT).<sup>4</sup> Dadurch erhöht sich die Konzentration des Neurotransmitters Serotonin, der dann über den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor vermehrt postsynaptisch aufgenommen wird und so seine antidepressive Wirkung entfalten kann.<sup>4</sup> Das Serotonin bindet jedoch auch an postsynaptische Rezeptoren, wie die 5HT<sub>2a</sub> und 5HT<sub>2c</sub>. Dies kann zu Schlaflosigkeit, sexuelle Dysfunktion und Angstzuständen führen – Nebenwirkungen, die unter einer SSRI-Behandlung auftreten können. Trazodon hingegen blockiert diese Rezeptoren und kann das Auftreten solcher Nebenwirkungen verhindern.<sup>4</sup>



**Abb. 1:** Wirkmechanismus von SSRI und dem SARI Trazodon im Vergleich. Während SSRI nur die Wiederaufnahme von Serotonin blockieren und somit antidepressiv wirken, hemmt Trazodon zusätzlich die 5-HT<sub>2A</sub>- und die 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren. Dadurch werden unerwünschte Effekte wie Schlaf- und Angststörungen sowie sexuelle Dysfunktionen vermieden. Adaptiert nach Stahl SM 2009<sup>4</sup>

### Hohe Dosierung als Schlüssel für die antidepressive Wirkung

Dabei ist es wichtig, eine Monotherapie mit Trazodon genügend hoch zu dosieren, um eine antidepressive Wirkung zu erzielen.<sup>4</sup> Dazu ist die Gabe von 150 mg/d oder mehr erforderlich, da erst dann mindestens 70 bis 80% der Serotonin-Transporter blockiert werden können, sodass die Wiederaufnahme von Serotonin ausreichend gehemmt wird.<sup>4</sup>

### Patienten profitieren von Monotherapie mit Trittico® retard

Die rasch eintretende, zuverlässige Wirksamkeit und gute Verträglichkeit einer Monotherapie mit Trazodon bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen wurden im Rahmen von klinischen Studien nachgewiesen.<sup>4</sup>

Diese Ergebnisse werden durch die Daten weiterer kontrollierter Untersuchungen gestützt: So erwies sich in einer randomisierten Doppelblindstudie Trittico® retard als ebenso wirksam gegen die Symptome einer Depression wie Paroxetin, führte aber zu weniger Schlafstörungen als der SSRI.<sup>7</sup> Eine andere kontrollierte Vergleichsstudie mit Trittico® retard und Sertralin ergab ebenfalls eine adäquate antidepressive Wirksamkeit zwischen beiden Substanzen bei Vorteilen des SARI hinsichtlich der Schlafqualität.<sup>8</sup> Eine randomisierte doppelblinde Multicenterstudie

mit an Depression erkrankten chinesischen Patienten zeigte einen deutlichen Benefit von Trittico® retard in flexibler Dosierung (150–450 mg/d) gegenüber Placebo, was die antidepressive Wirkung, das Therapieansprechen und die Remissionsraten betraf.<sup>9</sup>

Auch unter Real-World-Bedingungen konnte der SARI seine gute Wirksamkeit bestätigen. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie profitierten 242 depressive Patienten von einer Monotherapie mit Trittico® retard (150–300 mg/d) nach 8 Wochen durch eine statistisch nachweisbare Verbesserung der Depression (HAMD-14-Score: –8,67 Punkte; p<0,001) sowie eine signifikante Reduzierung der Angststörungen (HAMA-14-Score<sup>c</sup>: –8,58 Punkte; p<0,001).<sup>11</sup>

Abkürzungen:

<sup>a</sup> SARI: Serotonin-Antagonist und -Wiederaufnahmememmer

<sup>b</sup> SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer

<sup>c</sup> HAMA-14: Hamilton-Angst-Skala mit 14 Items ■

Bericht: H+O communications Ltd.  
 Kontakt: OM Pharma Schweiz  
 und Vifor AG  
 Route de Moncor 10, Postfach  
 1752 Villars-sur-Glâne  
 Schweiz  
 Tel.: +41 58 851 61 11  
 Fax: +41 58 851 67 50

### Quelle:

Fortbildung «Holistische Behandlung der Depression im Zeitalter der personalisierten Medizin» vom 5. bis 6. Dezember 2019 in Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich. Sponsoren: Vifor Pharma, Sunovion

### Literatur:

**1** Maslej MM et al. Individual Differences in Response to Antidepressants: A Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2020  
**2** Fachinformation Trittico® (Stand Oktober 2012); www.swissmedicinfo.ch **3** Fachinformation Trittico® retard (Stand Juni 2013); www.swissmedicinfo.ch **4** Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009; 14(10): 536–46 **5** Fagioli A et al. Re-discovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012; 26(12): 1033–49 **6** Sheehan DV et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6(5): 20–33 **7** Kasper S et al. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(8): 1139–46 **8** Munizza C et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(9): 1703–13 **9** Zhang L et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology*. 2014; 94(5–6): 199–206 **10** Miljevic CD et al. Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016; 20(3): 133–40 **11** Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®); 5th ed. American Psychiatric Pub; 2013 **12** Lamers F et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(12): 1582–9 **13** McAllister-Williams et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *Journal of Affective Disorders*. *J Affect Disord* 2020; 257: 264-82



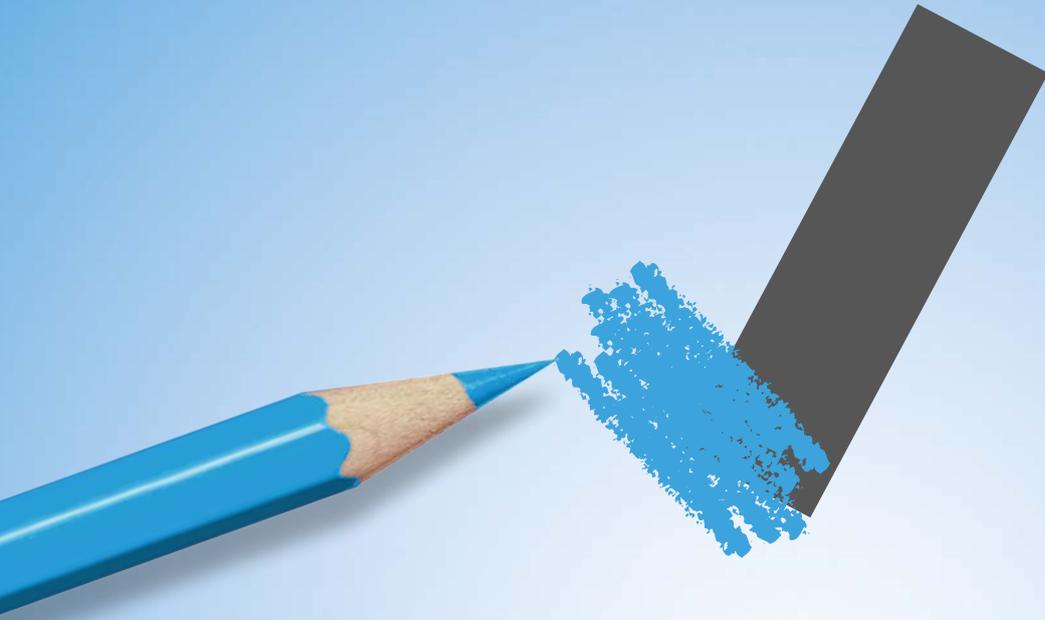
Vertiefend finden Sie auf [www.universimed.com](http://www.universimed.com) die Aufzeichnung der Vorträge von Prof. Dr. med. Richard Hamish McAllister-Williams und Prof. Dr. med. Andrea Fagioli.

Entgeltliche Einschaltung  
 Mit freundlicher Unterstützung durch  
 OM Pharma Schweiz und Vifor AG

Kurzfachinformation siehe Seite 31 | CH-TRI-2000036 06/2020

Einzigartig in der   
Trittico® retard<sup>c</sup>

# Sorglos durch die Nacht, aktiv durch den Tag<sup>a,1,2,3</sup>



## TRITTICO® retard Bei Depression

Bessere Verträglichkeit mit der richtigen Galenik<sup>b,4</sup>

- ✓ Gewichtsneutral<sup>5</sup>
- ✓ Erhalt der Libido<sup>6</sup>
- ✓ Schlafregulierend<sup>3</sup>

CH-TRI-2000030 04/2020

**a** Trittico® retard ist wirksam bei Depression mit oder ohne Angst- und Schlafstörungen. **b** Im Vergleich zu Trittico® **c** Die retardierte Form von Trazodon ist nur bei OM Pharma Schweiz erhältlich. **1** Fachinformation Trittico® retard, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) **2** Miljevic CD, Dusica L & Trazodone Study Group Serbia. Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2016;20:3,133-140 **3** Saletu-Zyhlarz GM et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26(2):249-260 **4** Monteleone et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a controlled-released formulation of trazodone versus the conventional formulation in healthy volunteers. Ital J Neurol Sci. 1993;14:443-449 **5** Serretti A et al. Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-1272 **6** Khazaie H et al. Antidepressant induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. General Hospital Psychiatry. 2015;(37):40-45

**Trittico® retard: Z:** Trazodonhydrochlorid Tablette mit verzögerter Freisetzung zu 150 mg. **I:** Depressionen mit oder ohne Angststörungen. **D:** Dosis progressiv erhöhen. Initialdosis: 50 – 100 mg tgl. Nach Bedarf bis 300 mg tgl. (bei hospitalisierten Patienten bis 600 mg tgl.). **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Trazodon oder Hilfsstoffe, Kinder und Jugendliche < 18 Jahre, Vergiftung durch Alkohol oder Hypnotika und akuter Myokardinfarkt, seltene hereditäre Fructose-Intoleranz, Glukose- und Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Sucrase-Isomaltase-Mangel. **VM:** brüskes Erhöhen/Reduzieren bei epileptischen Patienten vermeiden, Leber- oder Nierendysfunktion, Herzbeschwerden, Hyperthyreose, Miktionsstörungen, Engwinkelglaukom. **UW:** Sehr häufig: Mundtrockenheit. Häufig: Schläfrigkeit (meist vorübergehend), Miktionsstörungen. Gelegentlich: Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, endokrine Störungen, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, Appetitstörungen, psychiatrische Störungen, serotonerges Syndrom, Sehstörungen, orthostatische Hypotonie, Hypertonie, Synkope, Dyspnoe, Gastrointestinale Störungen, grippale Symptome. Sehr selten: Priapismus (in solchen Fällen die Behandlung sofort abbrechen). **IA:** CYP3A4-Hemmer, Antihypertonika, Alkohol und ZNS-hemmende Substanzen, MAO-Hemmer. **SS:** keine systematischen Untersuchungen vorhanden, Anwendung nur nach Abwägen des Nutzen/Risiko-Verhältnisses. **P:** 20\* und 60\* Tabl. 150 mg. \*Kassenzulässig. **Liste B.** Detaillierte Informationen: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **Vifor SA • CH - 1752 Villars-sur-Glâne.** Stand: September 2019.



Entwicklungspsychiatrische Überlegungen aus der 4-Länder-Perspektive

## Teil 1: Gibt es ein klinisches «Post-Corona-Adaptations-Syndrom»?

Die Corona-Pandemie stellt im Jahre 2020 die Welt vor immense Aufgaben. Neben dem gravierenden Gesundheitsproblem, das auch über das Jahr 2020 hinaus bestehen bleiben wird, ist die pandemische Krise global, kontinental, national, regional, lokal, familiär und individuell zu betrachten. Zudem werden die Auswirkungen der Pandemie aus epidemiologischer und medizinischer, soziologischer, ökonomischer und politischer und noch manch anderer Perspektive erst retrospektiv in ihrer ganzen Breite zu erkennen sein.

**D**ie seelischen Folgen der Pandemie werden über epidemiologisch nachvollziehbare Änderungen von Prävalenzen psychischer Störungen in den Bevölkerungen der Erde («global burden») greifbar und psychiatrisch, psychotherapeutisch, sozialpsychologisch und entwicklungspsychologisch verstehbar. Gleiches gilt auch für die individuell notwendigen Interventionen. Geleitet von klinischen Beobach-

tungen stellt sich im Laufe der Corona-Pandemie zunehmend die Frage, ob es zu spezifischen Symptomkonstellationen oder gar zur Ausprägung eines «Post-Corona-Adaptations-Syndroms» (PCAS) kommt und wie den Folgen zu begegnen ist, therapeutisch wie präventiv. Im Folgenden erfolgt hierzu eine Annäherung aus interdisziplinärer (mittel-)europäischer, primär entwicklungspsychiatrischer Sicht.

### Einleitung

#### Lage im Mai 2020

Nachdem die WHO im Februar 2020 die Corona-Krise als Pandemie ausgerufen hatte, erliessen die jeweiligen Regierungen ab Mitte März 2020 Gegenmassnahmen, die als eines der grössten naturalistischen Feldexperimente in modernen Gesellschaften angesehen werden können.

Unterschiedlichste Sichtweisen, unterschiedlichste Folgen, unterschiedlichste Lösungsstrategien und unterschiedlichste individuelle und soziale Verarbeitungsmechanismen führen zu einer hochkomplexen Situation, die intellektuelle, wissenschaftliche, emotionale, politische, ökonomische und spirituelle Kapazitäten erheblich fordert.

In dieser hochkomplexen Situation bleibt als gemeinsamer Nenner, dass Nichtwissen, Fehl- und Desinformation sowie Spekulationen und ein dramatischer «Medienhype» (auch in den medizinisch-therapeutischen Fachmedien) bei allen Individuen und Gesellschaftsgruppen unterschiedlich ausgeprägte Ängste und Unsicherheiten mit auslösen. Diese sind intrapsychisch zu verarbeiten und mit ihnen muss im Hier und Jetzt der Alltag gemeistert werden. Dies gilt für die klinisch und/oder wissenschaftlich tätigen Autorinnen und Autoren dieses Artikels ebenso wie insbesondere für die ihnen therapeutisch anvertrauten Kinder und Jugendlichen sowie deren Familien.

Somit kann man selbstkritisch zum jetzigen Zeitpunkt auch fragen: Wie wollen wir im psychotherapeutischen Diskurs über die Adaptation «nach» Corona reden, wenn wir derzeit noch nicht wissen, was genau «Corona» denn eigentlich ist und wie es sich längerfristig auswirkt?

Nationale und kulturspezifische Unterschiede kommen deutlich hinzu, ein europäisches oder UNO-geführtes Gesamtkonzept ist noch nicht zu erkennen, Familien mit Kindern oder älteren Angehörigen sind betroffen. So wurden z. B. in Italien am 2. 3. 2020 alle Schulen und Kindergärten überraschend (bis September 2020) geschlossen, noch bevor am 9. 3. 2020 der allgemeine «shutdown» beschlossen wurde, sodass die gesamte Kinderbetreuung unmittelbar zulasten der Eltern und vor allem der Mütter fiel. Die Interventionen der deutschsprachigen Länder unterscheiden sich ebenfalls erheblich, vor allem in Bezug auf den Ende April/Anfang Mai beginnenden Rückweg aus dem «lockdown».

Aus psychotherapeutischer und psychiatrischer Sicht stellt sich die Frage, ob die mit hoher Wahrscheinlichkeit auftretenden psychischen und psychosozialen Folgeerscheinungen der «Corona-Zeit» zu spezifischen Phänomenen und Symptomen führen, die in einem kausalen Zusammenhang mit dieser besonderen Situation ste-

1. Dramatischer Ressourcenmangel (Masken, Tests etc.)
2. Neue Definition von systemrelevanten Berufen («Krankenpflege versus Banken»)
3. Erhebliche Eingriffe in die Persönlichkeitsrechte/Schulverbot
4. Stärkung der Exekutive gegenüber der Legislative
5. Unterschiedliche Risikoprofile (Altersstufen)
6. Datenschutz und «contact tracing»
7. Altersunterschiede in der Betroffenheit von den staatlichen Massnahmen

Tab. 1: Corona-spezifische Besonderheiten (Auswahl)

hen, oder zu allgemein bekannten Copingmechanismen wie Resilienzen, Stressreaktionen bzw. Stressfolgestörungen mit den typischen Verarbeitungsweisen.

Dramatisierungen dürften für niemanden nützlich sein, ebenso fahrlässig wäre es allerdings, nicht in Diagnostik, Therapie und Beratung sowie Prävention auf die einzigartigen Faktorenkombinationen einzugehen, die zumindest in europäischen Demokratien den Umgang mit der Corona-Krise bestimmt haben (Tab. 1). Das zunächst ausgerufene Primat der Gesundheit (z. B. vor den wirtschaftlichen Interessen) hat stets das WHO-Diktum zu bedenken: «There is no health without mental health.»

### Eine entwicklungspsychiatrische Perspektive

Eine besondere Rolle spielen Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene und Familien. Betagte und hochbetagte Menschen selbstverständlich ebenso, sie sind aber Thema anderer Überlegungen bzw. werden sie im entwicklungspsychiatrischen Kontext in ihrer Rolle als Grosseltern relevant.

Psychiatrie und Psychotherapie der Adoleszenz sind stets eng mit gesellschaftlichen Prozessen verwoben. Materieller Überfluss und gleichzeitiger sozialer Mangel fordern in der neoliberalen «Spätmoderne» eine flexible individuelle Entwicklung, um sich in der Medien- und Konsumwelt adäquat zu bewegen. Mangel und Restriktion sind bzw. waren – bis März 2020 – scheinbar nicht entscheidend, eine «Unverfügbarkeit» von Objekten und Ordnungsstrukturen i. S. von H. Rosa (2019) kaum relevant. Es mag nicht von ungefähr sein, dass die ersten Neuzugänge z. B. in der KIJP in Südtirol nach dem «lockdown» ausgewiesene Zwangsstörungen von Kindern im Alter um 10 Jahre waren, denen Strukturverlust besonders schwer fiel. In zweiter Linie zeigten sich Angst und «self

harm» bei autistischen Kindern und Jugendlichen.

Ein Mangel an Hygienemasken und Desinfektionsmitteln oder ein Horten von Toilettenpapier, Nudeln und Sanitärartikeln muss insbesondere Menschen der «Generation Z» (heute 1–21 Jahre alt) im Zeitalter von Modebegriffen wie Transhumanismus oder Singularität schlicht anachronistisch vorkommen (vgl. Twenge 2016), den Menschen der Generation Y (heute 20–40 Jahre alt) als Vorsorge-Versagen der (noch) von der «Baby-Boom-Generation» bestimmten stofflichen Institutionen und Netzwerke.

Das Konzept des Solutionismus von Morozow (2015) bietet die theoretische Verstehensgrundlage für eine verbreitete Geisteshaltung der jüngeren Bevölkerung, die ausschliesslich im Internet die (durch andere schon präformierten – und vorbereiteten) Lösungen aller Probleme erwartet. Eine schlichte materielle Beschaffungsproblematik ist in Cloud- oder Crowd-Lösungen der aktuellen Wirtschaftsentwürfe nicht vorgesehen (Brygulfson und McAfee 2020). Eigenes Tun besteht zunehmend im Finden der vorgefertigten Lösungen anderer, seien dies Menschen oder Konzepte der «artificial intelligence». Beide junge Generationen machen in Europa 40% der Bevöl-

## Teil 2: Sollte es individuelle «Post-Corona-Interventionen» geben?

Der zweite Teil dieses Beitrages wird in Ausgabe 4/2020 von *LEADING OPINIONS Neurologie & Psychiatrie* publiziert werden. Sie finden den gesamten Beitrag bereits jetzt auf unserem Onlineportal und als E-Paper auf [www.universimed.ch](http://www.universimed.ch).

kerung aus, in Entwicklungs- und Schwellenländern bis zu 90 % (OECD 2020).

Es ist die Frage, welche Beziehungs- und Kulturtechniken zur Bewältigung dieser «katastrophalen Überraschung» schon nützlich waren beziehungsweise welche in der Post-Corona-Zeit entwickelt oder oft kurzfristig «erfunden» werden müssen. Dies gilt umso mehr für psychisch kranke Individuen und belastete Familien. In Italien z.B. wurde der «lockdown» vom 9. 3. 2020 als nationales Ereignis im Sinne des Gemeinwohles («Ich liebe den Nächsten wie mich selbst», «Wir sitzen alle im gleichen Boot») quasi inszeniert. Eine gewisse Zeit lang gab dies das kollektive Gefühl, das Virus «macht uns alle gleich», danach veränderte sich vieles aus dem Blickwinkel der betroffenen Bürger, bekannte soziale Ungleichgewichte brachen erneut auf und zeigten sich deutlich verstärkt.

Das Konzept des Familienstress (Schneewind 2006) beschreibt dies in dem Sinne eines Ereignisses, das – für die Familienmitglieder – unerwartet wie ein Blitz das System erschüttert. Doch innerhalb von Familien, in denen entweder individuell oder systemisch eine gesteigerte Vulnerabilität vorliegt, kann im Sinne des Diathese-Stress-Modells die durch Corona bedingte Situation vermutlich als Auslöser, ggf. auch als Grund für die Erstmanifestation psychischer Erkrankungen aufgefasst werden. Die gern gebrauchte Blitz-Metapher lässt allerdings ausser Acht, dass die jeweils beschlossenen Massnahmen wochenlang im Januar/Februar 2020 in allen Medien diskutiert wurden, genug Zeit für ein «priming», in welche Richtung immer.

### Familien in der Spätmoderne

Bereits ohne die Corona-Pandemie befinden wir uns in einer beachtlichen gesellschaftlichen Übergangsphase, einem «mind change» (Greenfield 2014) und vielleicht gar einer nicht kalkulierbaren «Metamorphose der Gesellschaft» (Beck 2016). Der «Realitätsschock» (Lobo 2019) der Digitalisierung ist nur ein Teil davon. Hinzu kommen Effekte des Klimawandels, der weltweiten Migration, der Geschlechter- und der Geschlechtsidentitäts-Konflikte, der Destabilisierung des «alten Westens» und des Erstarkens autoritärer Regime. Auch die in den westlichen Gesellschaften anzutreffende Überalterung ist hier zu erwähnen.

Im Kontext der Entwicklung von belasteten Familien geht die Schere weiter auseinander zwischen psychisch und sozial gestressten Kindern und Jugendlichen und denen, die die vielfältigen Möglichkeiten des Systems auch in der Corona-Zeit nutzen. Ein spielerisches und lustvolles Wechseln zwischen unterschiedlichen Anforderungen, selektiven Anstrengungen und gezielten Entspannungen und eine langfristige Entwicklung von Sinnhaftigkeit ausserhalb und innerhalb der Konsumwelt dürften die zentralen Entwicklungsaufgaben der «Lebenskunst» der modernen Jugend sein (vgl. Bauman 2013). Dies zeigen wie im Brennglas die unterschiedlichen familiären Erfahrungen unserer Klienten und gesunder Kinder und Jugendlicher von sog. «lockdown», «home schooling» und «home office», also von Einschluss, Hausbeschulung und Heimarbeit. Bei Familien mit einem mittleren bis hohen sozioökonomischen Status werden plötzliche Einschränkungen sowie die nicht geplante Kohärenz zu einem neuen Problem. Die hohe Präsenz der Eltern und hier primär der (teilzeitarbeitenden) Mütter und deren plötzliches Interesse für das alltägliche Leben ihrer Kinder kann zu Anpassungsstörungen führen, dies beiderseits. Eltern «entdecken», wie ihre Kinder gut oder schlecht funktionieren, Kinder sehen plötzlich ihre Eltern, insbesondere sonst sehr beschäftigte Väter, in neuen Rollen und Kompetenzen unter einem bis jetzt unbekanntem Licht. Wie sich die Schliessungen differenziert nach Risikogruppen auswirken, dürften prospektive Studien klären, wobei vor allem der Einfluss auf den Schulabsentismus in der Versorgung wichtig wird. Schulen wurden wieder als soziale Institution bzw. Ort der Kinderbetreuung und gleichzeitig als virtuelle Bildungsstätten deutlich.

Welche spezifisch psychotherapeutischen Erklärungsansätze können zur weiteren Klärung dieser psychosozial und psychopathogen wirksamen Thematiken beitragen?

### Traumalogie versus Habituation

Folgt man den gängigen Traumadefinitionen, so könnte man die Folgen der Corona-Krise als sequenzielle Traumatisierung auffassen. Sie ist eine für das Individuum nicht vorhersehbare, nicht lernbare, jeden anderen Menschen ebenfalls über-

fordernde Ohnmachtssituation mit unklarem Ende bzw. phasenhaftem, sequenziellem Verlauf (i. d. S. Typ-II-Traumata, obwohl biogen, also aus der Natur kommend). Nach klinischer und wissenschaftlicher Empirie sind dies in den ersten 12 Monaten 25 %, in zwei Jahren 10 % einer Population, das hiesse z. B. für die Schweiz in absoluten Zahlen 250 000 bzw. 100 000 betroffene Minderjährige, für Deutschland das Zehnfache. Nun sind aber Kinder und Jugendliche selbst die Bevölkerungsgruppe, in der – zumindest bisherigen klinischen Erfahrungen zufolge – schwere lebensbedrohliche Verläufe einer Covid-19-Infektion am wenigsten häufig sind. Es geht also praktisch nicht um die direkte eigene Bedrohung, sondern um das Erleben von Bedrohung ausserhalb.

In diesem Kontext könnte man – nicht nur als Kritiker einer Inflation des Traumbegriffs – die Auffassung vertreten, dass die menschliche Fähigkeit zur Habituation gerade aufgrund des langfristigen Verlaufs und der schrittweisen Einschränkungen und Massnahmen und vor allem der Betroffenheit faktisch der gesamten Bevölkerung für mindestens drei Viertel der Bevölkerung eine nützliche Barriere gegen Traumatisierungserleben darstellt. So wird sich zeigen, ob Resilienz und Habituation (bis hin zur Antifragilität i. S. Talebs 2016) oder ob posttraumatische Störungen im weitesten Sinne die Fachpersonen beschäftigen. Es wird zu evaluieren sein, unter welchen Bedingungen diese klinischen Pole der Erfahrungsverarbeitung zufällig entstehen oder als Realisierung präexistenter Einstellungen und Erfahrungen zu verstehen sind. Zumindest bietet die derzeitige Krise, wenn es gelingt, Vereinzelung und Vereinsamung zu vermeiden, eine grosse Chance für soziales Lernen und Modelllernen.

### Psychodynamische und lerntheoretische Mechanismen

Ohne flexibel funktionierende (jeweils altersentsprechend reife) Abwehrmechanismen sind ein derart komplexer Vorgang wie die Corona-Pandemie und seine Folgen und vor allem der «lockdown» und dessen Folgen nicht zu bewältigen.

Es wird sich erweisen, ob Rationalisierung, Intellektualisierung, Humor, Sublimierung und andere der reifen Persönlichkeitsentwicklung zuzuordnende Abwehrmechanismen (Tschuschke 2015) oder ob



die für instabile und unreife Persönlichkeiten typischen Abwehrmechanismen der Projektion, der Verleugnung, der projektiven Identifikation und der Idealisierung/Entwertung grössere Bedeutung haben werden i. S. Kernbergs bzw. Kohuts. Der aktuelle politische Umgang mit dieser Thematik lässt im Sinne des kollektiven Unbewussten beides beobachten. Interessanterweise dürften die exponentiell wachsenden Herausforderungen der Corona-Krise hier relevant werden, da die meisten Menschen auch oberhalb der Piaget'schen Reifungsstufen sich diese Wachstumsart kaum anschaulich vorstellen können und auf emotionale Verarbeitung und das «Bauchgefühl» vertrauen müssen – die Kahneman'schen Denktypen spielen hier sicher mit hinein. Inwieweit eine gewisse kollektive Regression in der Einschlussituation die Abwehrmechanismen weiter reifen und sie reichhaltiger werden lässt oder eher vereinfachte Copingstrategien hervortreten lässt, wird zu beobachten sein.

Eine kognitiv behaviorale Sichtweise dürfte vor allem die Adaptationsprozesse in Bezug auf Einschränkungen und Regelungen und die Erwartungen an die eigenen Bewältigungsfähigkeiten gut erklären. Da sich die Corona-Krise insbesondere auf Abläufe des Alltags auswirkt, werden zum Teil über Jahre automatisierte Routinen des Verhaltens und Denkens aufgebrochen. Dies kann auf individueller Ebene Chancen ergeben, Verhaltensrepertoires zu erweitern oder neu zu justieren. Es kann jedoch ebenso zur Folge haben, dass dysfunktio-

nale Aspekte in den Vordergrund treten. Letztere können situativ bedingtes Vermeidungsverhalten, zwanghaftes Ruminieren oder maladaptives komplexes Verhalten sein, wie etwa ein verstärkter Konsum psychotroper Substanzen oder die exzessive Ausübung bestimmter Verhaltensweisen, insbesondere internetbasierter Aktivitäten. In erheblichem Masse wird die Richtung der individuellen Anpassung von prädisponierenden Faktoren wie vorbestehenden Vulnerabilitäten und Ressourcen mitbestimmt.

Die derzeitige Situation gleicht dem klassischen Aufbau eines Experiments zur Emotionsinduktion, nur, dass die Kontrollgruppe fehlt. Vor allem die Ungewissheit über den Verlauf der Krise, das Fehlen verbindlicher Meilensteine und zugeordnete Unsicherheiten, etwa den Ursprung der Krise betreffend, erzeugen ein kollektives Attributionsdilemma und stellen somit auf individueller Ebene erlernte und vormals funktionale Bewältigungsstrategien ebenso wie Emotionsregulationskompetenzen auf die Probe.

### Systemische Sichtweise

Dass «alles mit allem verbunden» ist, war vor der Corona-Zeit jedem im Grunde bekannt. Dass Einschränkungen in einem Sektor der Gesellschaft derart unmittelbare Auswirkungen auf völlig andere Sektoren haben würden, war für viele eine völlig neue direkte Erfahrung. Systemtheoretisches Netzwerkd Denken kann Folgen und

Zusammenhänge erklären, die aus psychodynamischer Individualsicht oder lerntheoretischer Gruppensicht nicht direkt anschaulich werden. Dass nunmehr der sprichwörtliche «umfallende chinesische Reissack» in Form einer anfangs ignorierten und politisch tabuisierten scheinbaren Mini-Epidemie auf Tiermarktstandorten sich zur weltweiten Pandemie ausgewachsen hat, ist ein virulenter Beleg für die Relevanz systemischer Perspektiven für das globale und regionale Gesundheits- und Sozialwesen.

Der Beitrag der Digitalisierung zum Systemverständnis ist noch unklar; die Dimension des «world wide web» ist nicht mehr nur mit den Fernsinnen erlebbar. Bilder, Blogs, Chatrooms, YouTube-Kanäle etc. aus China, den USA und anderen Regionen sind scheinbar anfassbar und fühlbar in die eigenen vier Wände gekommen – diese neue nahe Erfahrungsdimension weltweiter Prozesse, Informationen und Zugänge mit direkten und unmittelbar geforderten Folgerungen für das eigene Tun entspricht dem konkreten Lernen des Kindes. Nur fragt man sich, wer die Lehrer sind.

Die Corona-Krise steht wie kein anderes Ereignis der letzten Jahrzehnte für Brüche in einer Vielzahl von Lebensbereichen. Zu unterscheiden sind dabei vorübergehende Unterbrüche (Interruptionen), unerwartete Abbrüche (Abruptionen) und permanente Umbrüche (Disruptionen).

Unterbrüche, z. B. durch Schulschließungen, erfordern Ausdauer und Geduld,

© Shutterstock.com/fpm



lassen aber die begründete Hoffnung auf eine Rückkehr zum Vorzustand bestehen. Abbrüche, z.B. in Form von Todesfällen, stellen zwar scheinbar klare Endpunkte dar, können aber aufgrund der anhaltenden Pandemie aktuell nicht ausreichend verarbeitet und betrauert werden.

Umbrüche, z.B. in Form von Beziehungsabbrüchen, von ausfallenden Maturitäts-/Abiturprüfungen oder Verlust des Arbeitsplatzes bzw. der Lehrstelle oder internationaler Freundschaften, sind mit starker Verunsicherung verbunden und werden zunächst v. a. als Bedrohung und weniger als Chance erlebt. Im Gegensatz zu einer graduellen Veränderung ist eine solche Disruption ein fundamentaler Musterwechsel. Solche in der Digitalwirtschaft durchaus bekannte und erwünschte Phänomene («creative destruction») stellen im Moment alle Bevölkerungsschichten vor ungeahnte Herausforderungen. Entsprechend lassen sich derzeit weltweit prototypische emotionale Reaktionen in Zusammenhang mit Veränderungen in Anlehnung an das Trauerforschungsmodell von Kübler-Ross beobachten und verstehen: Schock, Verneinung/Ablehnung, zunehmend rationale und emotionale Akzeptanz, Testen/Ausprobieren etc.

Aus systemtheoretischer Sicht sind tiefgreifende Veränderungen unausweichlich mit kritischen Instabilitäten verbunden, die zu einer Neuorganisation des Systems führen, wobei das Resultat der Entwicklung aufgrund der Vielzahl von interagierenden Variablen nicht exakt vorhersehbar

und der Prozess i. d. R. nicht umkehrbar ist. Wo sich hieraus drastische und langfristige Einschränkungen ergeben und wo Entwicklungsmöglichkeiten bestehen, ist für Einzelne schon absehbar, für andere zum Teil noch völlig offen. In jedem Fall werden dem Grossteil der Bevölkerung aktuell hohe Anpassungsleistungen abverlangt. Nicht jede/r hat ausreichend Ressourcen, um diesen Anforderungen und Zumutungen adäquat zu begegnen.

**Adoleszentäre Problemverhaltensweisen**

Schichtenspezifische und soziologische Erklärungsmodelle sind für die klinische Bewertung (z. B. im Sinne des multiaxialen Klassifikationsansatzes der Kinder- und

Achse 1: psychiatrische Störung
Achse 2: Teilleistungsstörungen
Achse 3: Intelligenzprofil
Achse 4: körperliche Erkrankungen
Achse 5: abnorme psychosoziale Umstände
Achse 6: Schweregrad

**Tab. 2:** Multiaxiales Klassifikationsschema seelischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (MAS)

Jugendpsychiatrie [Tab. 2]) nicht zu vernachlässigen, ebenso wie Rollenmodelle des sich optimierenden und/oder sich auf-

opfernden Elternverhaltens mit «Helikopter-Eltern» einerseits und (Wohlstands-) Verwahrlosung andererseits. Es dürfte nicht nur unter dem Kinderschutz-Aspekt einen Unterschied machen, ob die Familie mit beiden Elternteilen im sog. «home office» in grosszügigen räumlichen Verhältnissen lebt und ggf. auftretende Konflikte klären kann, ob die Eltern weiterhin und in jetzt als systemrelevant bezeichneten Berufen in der Aussenwelt arbeiten (müssen) oder ob die alleinerziehenden Eltern in bislang schon belasteten sozioökonomischen Bedingungen nun über die Grenzen ihrer Belastbarkeit hinaus gefordert werden. Je länger die Corona-bedingten Gegenmassnahmen andauern, desto stärker werden diese unterschiedlichen Einflüsse wirksam.

Während diese Einflüsse für die meisten Jugendlichen erkennbare und reale soziale Mechanismen sind, die sie nicht von realistischer Selbstreflexion und Selbstkritik abbringen, gibt es diejenigen, die sich ihre eigene virtuelle Parallelwelt bzw. Gegenwelt schaffen, in die irgendwann ein «Überstieg» bis hin zur manifesten Abhängigkeit von «games» und «social media» (Wölfling und Müller 2017) stattfindet. Die zunächst interessierte und funktionale Nutzung von verbreiteten Online-Aktivitäten wie etwa Computerspielen oder sozialen Medien intensiviert sich vor dem Hintergrund bestehender Vulnerabilitätsfaktoren.

Letztere umfassen beispielsweise gleichsowohl defizitär ausgeprägte Emotionsregulationskompetenzen, eine erhöhte Vulnerabilität (physiologisch wie psychologisch) für Stress und akzentuierte Persönlichkeitsmerkmale (z. B. Introversen). Über Lernmechanismen werden im Laufe der zunehmend online verbrachten Zeit spezifische und überwertig positive Wirkungserwartungen an die Online-Nutzung konsolidiert (Solutionismus), wobei gleichzeitig vermehrt Verstärker aus der Offline-Lebenswelt entfallen. Aus angepasstem (Mit-)Spielen wird sukzessive passiv-aggressive Verweigerung der Offline-Welt. Die aktuelle Corona-Krise stellt für internetbezogene Störungen insofern vermutlich einen wesentlichen ätiologischen Faktor dar, als die Beschränkung auf den häuslichen Bereich zunächst die verstärkte Nutzung neuer Medien logisch erscheinen lässt. Gerade für vulnerable Jugendliche, die in dieser Zeit erfahren, dass sie in einem Online-Spiel gegebenenfalls

genau die sozialen Rollen zu verkörpern imstande sind, nach welchen sie sich in nicht virtuellen Welten immer sehnten, werden hoch akzeleriert dysfunktionale Lernprozesse angestoßen, die sich aktuell unter Umständen schneller verfestigen, als dies ohne Corona der Fall wäre. In jedem Fall besteht der begründete Verdacht, dass gerade für die vorgenannten vulnerablen Jugendlichen eine Rückkehr in das «normale» Leben deutlich schwieriger wird als für Jugendliche mit einem von vorneherein breiter gestreuten Interessenspektrum.

### Verlust von Automatismen und Ritualen

Schon jetzt (Mai 2020) wird deutlich, dass elementare Prozesse, die Veränderungen für Menschen üblicherweise begleiten und erträglich machen, vorerst auf dramatische Weise ausgehebelt sind: unzählige Rituale, die sonst unseren Alltag begleiten. Rituale sind Handlungsabfolgen, die durch Standardisierung, Wiederholung und Berechenbarkeit gekennzeichnet sind und eine elementare sozialstrukturbildende Wirkung besitzen. Die meisten Rituale sind im Zusammenhang mit ihrer sogenannten Performativität nur in einem Gruppenkontext sinnvoll durchführbar. Auf allen Ebenen werden Rituale derzeit entweder ersatzlos gestrichen (Schulbesuch, Vereinstreffen, Sport usw.) oder durch insuffiziente Minimalversionen ersetzt (Hochzeiten, Abdankungsfeiern, Abschlüsse usw.).

Besonders für Kinder und Jugendliche geben Rituale im Alltag Halt und Orientierung. Je nach sozioökonomischem Status und psychischer Befindlichkeit der jeweiligen Familiensysteme ist es während der Corona-Krise in unterschiedlichem Masse

möglich, die für Kinder und Jugendliche wichtigen, gut etablierten Rituale aufrechtzuerhalten oder sie zumindest durch andere zu ersetzen (Müller et al. 2020). Insbesondere für Kinder in strukturschwachen Familienkonstellationen, die üblicherweise essenzielle Unterstützung durch das Sozial-, Gesundheits- und Bildungssystem inkl. Kinderschutz erfahren, brechen derzeit professionelle Säulen für die psychische Stabilität und Entwicklung ausserhalb der Kernfamilie weg. Bei Jugendlichen betrifft dieser Verlust ganz besonders die für die Entwicklungsphase essenzielle Peergroup, die aufgrund von Versammlungsverboten zumindest im öffentlichen Raum kaum mehr physisch zugänglich ist.

### Verlust und Trauer als Schlüsselmechanismen

Die Hauptfähigkeit, die in der Post-Corona-Zeit gefordert ist, wird diejenige sein, mit realen und fantasierten Verlusten und der eigenen Trauer über ebendiese umzugehen. Eine Flexibilität in den verschiedenen Coping- und Abwehrmechanismen und Verarbeitungsmechanismen wird gefordert sein. Die Verleugnung und das Ungeschehenmachen ebenso wie die traumatische Dissoziation sind nur einige Beispiele, die diese nützliche Trauerarbeit behindern oder beenden können. Die Verhaltensentwöhnlichkeiten bestimmter Politiker machen dies aktuell in den Massenmedien anschaulich (Lee et al. 2018).

Die in der Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg beobachtete «Unfähigkeit zu trauern» (Mitscherlich 1959) dürfte ebenso eine Rol-

le spielen wie die Umgangsweisen mit Verlust grundsätzlich. Abgesehen vom (statisch seltenen) konkreten Verlust an Menschenleben (Tod von Angehörigen, Kollegen und Freunden) bedeutet die Corona-Krise vor allem für die Nicht-Risikogruppen Einschränkungen im Arbeits- und Berufsbereich bis hin zur Existenzbedrohung, auch im Genuss- und hedonistischen Bereich. Diese zweiten sind in einer spätmodernen, neoliberal-kapitalistisch orientierten Gesellschaft nicht zu vernachlässigen (nach dem Motto «Work hard, play hard»).

Die Neukalibrierung des Lebens in Nach-Corona-Zeiten unter ggf. ökonomisch schlechteren Bedingungen – insbesondere für vorab schon benachteiligte Schichten – ist eine der besonderen Herausforderungen für Kinder, Jugendliche und Familien, aber auch Senioren. ■

Korrespondierender Autor:

Dr. med. **Oliver Bilke-Hentsch**  
Chefarzt KJPD Lups  
Luzerner Psychiatrie  
Kinder- und Jugendpsychiatrie  
Luzern  
E-Mail: oliver.bilke@lups.ch  
■19

### Literatur:

am Ende von Teil 2

Autoren:

Dr. med. **Oliver Bilke-Hentsch**, MBA LL.M.  
KJPD Luzerner Psychiatrie  
Prof. Dr. med. **Silke Bachmann**  
Univ. Halle/Saale  
Prof. Dr. med. **Anil Batra**  
Psychiatr. Univ.-Klinik Tübingen  
Prof. Dr. med. **Andreas Conca**  
Psychiatr. Univ.-Klinik Bozen  
Dr. med. **Leonhard Funk**  
Modellstation SOMOSA Winterthur  
Dr. phil. **François Gremaud**  
Winterthur/Zürich/Baar  
Prof. Dr. med. **Josef Jenewein**  
triaplus Zug

**Susanne Hentsch**, MPH  
Luzern  
Prof. Dr. rer. nat. **Michael Klein**  
Kath. Hochschule NRW, Köln  
Prof. **Gisela Michel**, PhD  
Universität Luzern  
Dr. rer. physiol. **Kai Müller**  
Universitätsmedizin Mainz  
Dr. med. **Ulrich Müller-Knapp**  
KJPZ Ganterschwil  
Dr. med. **Valdo Pezzoli**  
Kantonsspital Lugano  
Dr. med. Dr. rer. nat. **Ulrich Preuss**  
Klinikum Lippe

Dr. med. **Christian Rexroth**  
MedBo Klinik, Regensburg  
Prof. Dr. med. **Kathrin Sevecke**  
Med. Univ. Innsbruck  
Prof. Dr. med. **Leonhard Thun-Hohenstein**  
Univ. Salzburg  
Prof. Dr. med. **Marc Walter**  
upk Basel  
Prof. Dr. med. Dipl. Psych. **Peter Weber**  
UKBB Basel  
Dr. med. **Wolfgang Wladika**  
Universitätsklinikum Klagenfurt  
Prof. Dr. phil. **Andreas Jud**  
Univ. Ulm/Hochschule Luzern



## Update zu Substanzen und Wirkmechanismen

# Anti-Craving-Medikamente

Die neurobiologischen Prozesse der Abhängigkeitsentwicklung sind komplex. Jedoch lassen sich gerade aus der Vielschichtigkeit der Prozesse unterschiedliche pharmakologische Strategien der Alkoholentwöhnung ableiten. So setzen die beiden Opioidantagonisten Naltrexon und Nalmefen an der Reduktion angenehmer Wirkungen des Alkohols an, während das Aversivtherapeutikum Disulfiram einem Alkoholkonsum durch eine antizipierte Unverträglichkeitsreaktion mit Alkohol vorbeugt. Der Glutamatantagonist Acamprosat, aber auch antiepileptische Substanzen dürften über eine Abschwächung von Prozessen der Gegenregulierung sowie konditionierter Entzugssymptome wirksam werden, für Baclofen und Gamma-Hydroxybutyrat werden mitunter alkoholsubstituierende Wirkungen vermutet. Der folgende Beitrag erläutert die etablierten und in klinischer Testung befindlichen Substanzen, die derzeit zur Pharmakotherapie der Alkoholentwöhnung eingesetzt bzw. erprobt werden.

## Wirkmechanismen der pharmakologischen Rückfallprophylaxe

Alkohol beeinflusst eine Reihe unterschiedlicher Neurotransmittersysteme. So werden entspannende und sedierende Alkoholwirkungen über das gabaerge und glutamaterge System vermittelt, über endorphinerge und dopaminerge Bahnen induziert Alkohol euphorisierende und verstärkende Wirkungen.<sup>1</sup> Darüber hinaus hat Alkohol auch Effekte auf weitere Transmittersysteme wie das endogene Cannabinoidsystem<sup>2</sup> und das Serotoninsystem,<sup>3</sup> die neben entspannenden Effekten auch stimmungsaufhellende Wirkungen vermitteln.

Bei übermäßigem und chronischem Alkoholkonsum kommt es in verschiedenen Transmittersystemen zu Prozessen der Gegenregulierung. Denn wie eine Vielzahl anderer Körperfunktionen und Organsysteme verteidigt auch das zentrale Nervensystem die Aufrechterhaltung eines homöostatischen Gleichgewichts, d. h., Veränderungen einer oder mehrerer Zustandsgrößen werden durch Gegenregulation anderer Größen kompensiert. So kommt es im Laufe eines chronischen Alkoholkonsums zur Down-Regulierung im gabaergen System und zur Up-Regulierung im glutamatergen System. Die Folge sind Toleranzentwicklung und Entzugssymptome, wenn

auf Alkohol verzichtet oder die konsumierte Alkoholmenge reduziert wird. Nach Abklingen der körperlichen Entzugssymptome können Prozesse der Gegenregulierung als konditionierte Reaktionen wirksam bleiben.<sup>4</sup> Zudem nehmen im Laufe des chronischen Konsums die unmittelbar aversiven Konsequenzen des Alkohols (z. B. Hang-over-Reaktionen) ab, sodass protektive Regulationsmechanismen eines übermäßigen Konsums zunehmend an Einfluss verlieren.

Im mesolimbischen Dopaminsystem, das für motivationale Prozesse und die Belohnungserwartung entscheidende Bedeutung hat, kommt es im Laufe einer Abhängigkeitsentwicklung zu Sensibilisierungsprozessen, d. h., es wird zunehmend mehr Dopamin im mesolimbischen System freigesetzt, wenn Alkohol konsumiert wird oder alkoholbezogene Hinweisreize auftreten bzw. eine Alkoholaufnahme antizipiert wird.<sup>5, 6</sup> Eine Dopaminausschüttung im mesolimbischen Bereich wirkt verhaltensverstärkend, auf subjektiver Ebene äussern sich die Sensibilisierungsprozesse als starkes Alkoholverlangen (Craving),<sup>6</sup> wir sprechen in diesem Zusammenhang von einem «pathologischen Wollen».

Das mesolimbische Dopaminsystem steht neuroanatomisch und funktionell in

enger Verbindung mit dem endorphinergen System, das belohnende und euphorisierende Effekte des Alkohols vermittelt.<sup>1</sup> Dadurch haben Veränderungen im mesolimbischen Dopaminsystem Auswirkungen auf das endogene Opioidsystem und umgekehrt. Zusätzlich tragen serotonerge Mechanismen, die auch mit dopaminergen Schaltkreisen in Verbindung stehen, zur Verstärkung obsessiv-zwanghafter Verhaltensanteile bei.<sup>7</sup>

Aus den neurobiologischen Anpassungsprozessen lassen sich unterschiedliche Strategien der pharmakologischen Rückfallprophylaxe ableiten. Diese werden im Folgenden mit Bezugnahme auf die aktuell verfügbare Befundlage erläutert.

## Potenzierung aversiver Alkoholwirkungen

Die therapeutische Wirkung von Disulfiram basiert auf einer Unverträglichkeitsreaktion mit Alkohol, durch deren gedankliche Vorwegnahme ein Alkoholkonsum verhindert werden soll. Die Unverträglichkeit basiert auf der Hemmung des Enzyms Aldehyddehydrogenase, wodurch die Metabolisierung von Acetaldehyd, einem Zwischenprodukt beim Abbau von Alkohol, gehemmt wird. Im Falle eines gleichzeitigen Alkoholkonsums würde es zur Disul-

Autor	Jahr	RCTs (gesamt)	N (gesamt)	Konsum - Gesamteffekt	Konsum - CI	Rückfall - Gesamteffekt	Rückfall - CI
Rösner et al.	2010	50	7793	0,96 (RR)	0,92 bis 1,00	0,83 (RR)	0,76 bis 0,90
Maisel et al.	2013	45	5434	0,12 (Hedges g)	0,05 bis 0,18	0,19 (Hedges g)	0,12 bis 0,25
Jonas et al.	2014	19	2875	-0,05 (RD)	-0,10 bis -0,002	-0,09 (RD)	-0,13 bis -0,04
Donoghue et al.	2015	27	4199	0,92 (RR)	0,86 bis 1,00	0,85 (RR)	0,78 bis 0,93

**Tab. 1:** Metaanalysen zu Naltrexon (RCT: «randomized controlled trial», N: Stichprobenumfang, CI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, RD: Risikodifferenz)

firm-Alkoholreaktion mit Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufproblemen, Schweißausbrüchen, Hypertension und in schweren Fällen auch kardiovaskulären Reaktionen oder Kollaps kommen.<sup>8</sup> Disulfiram wird in Deutschland nicht mehr vertrieben, kann aber über internationale Apotheken unter anderem aus der Schweiz, Frankreich oder Österreich bezogen werden.

Metaanalysen von Studien, die Disulfiram in ihrer Wirksamkeit mit Placebo vergleichen, zeigen keine signifikanten Gesamteffekte.<sup>9</sup> Allerdings ist ein Effektnachweis in randomisierten Doppelblindstudien für Disulfiram aus theoretischer Sicht gar nicht möglich.<sup>8,10,11</sup> Denn in-

lichen Risiken eine besondere Sorgfaltspflicht. So ist in jedem Fall sicherzustellen, dass sich der Patient der Notwendigkeit einer absoluten Abstinenz bewusst ist und eine hohe Abstinenzsicherheit unter Disulfiram-Therapie aufweist.

### Blockade angenehmer Alkoholwirkungen

Durch ihre antagonistische Wirkung am Opioidrezeptor blockieren die Opioidantagonisten Naltrexon und Nalmefen angenehme, euphorisierende und verstärkende Effekte des Alkohols. Durch Blockade von Opiatrezeptoren wird indirekt auch die

zeigt ein Cochrane-Review<sup>13</sup> eine Reduktion des Risikos für übermäßigen Konsum ( $\geq 5$  «standard drink units»; «return to heavy drinking») von 83% (RR=0,83; 95% CI: 0,76-0,90), der dazugehörige «Number needed to treat»(NNT)-Wert liegt bei NNT=9. Für das Outcome «Alkoholkonsum» («return to any drinking») fällt die Risikoreduktion mit RR=0,96 (95 CI: 0,92-1,00) geringer aus, der Effekt erweist sich als nicht signifikant.

Der Nachweis einer differenziellen Wirksamkeit stimmt weitgehend mit den Annahmen zum Wirkmechanismus von Naltrexon überein. Denn im Fall kontinuierlicher Abstinenz kann eine Blockade

Autor	Jahr	RCTs (gesamt)	N (gesamt)	Konsum - Gesamteffekt	Konsum - CI	Rückfall - Gesamteffekt	Rückfall - CI
Rösner et al.	2010	24	6915	0,86 (RR)	0,81 bis 0,91	0,99 (RR)	0,94 bis 1,04
Maisel et al.	2013	16	4349	0,36 (Hedges g)	0,25 bis 0,47	0,07 (Hedges g)	-0,08 bis -0,22
Jonas et al.	2014	16	4847	-0,09 (RD)	-0,14 bis -0,04	-0,01 (RD)	-0,04 bis -0,03
Donoghue et al.	2015	22	5236	0,83 (RR)	0,78 bis 0,89	-	-

**Tab. 2:** Metaanalysen zu Acamprosat (RCT: «randomized controlled trial», N: Stichprobenumfang, CI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, RD: Risikodifferenz)

dem die abstinenzunterstützenden Effekte von Disulfiram im Gegensatz zu anderen pharmakologischen Methoden der Rückfallprophylaxe nicht pharmakologisch, sondern durch Erwartungen vermittelt sind, treten die erwartungsinduzierten Therapieeffekte in Studien mit verblindetem Design sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe auf. Entgegen den methodischen Standards, wie wir sie aus der Wirksamkeitsprüfung anderer Substanzen kennen, sind die Aussagen über die Wirkeffekte zu Disulfiram aus Studien mit offenem Design zuverlässiger.<sup>10</sup>

Für die ärztliche Verordnung von Disulfiram gilt aufgrund der hohen gesundheit-

Dopaminausschüttung reduziert. Darüber hinaus sind über Prozesse der Löschung theoretisch auch abstinenzunterstützende Effekte möglich.<sup>12</sup> Naltrexon ist in vielen Ländern weltweit zugelassen, unter anderem in den USA, Deutschland, Österreich und der Schweiz. Nalmefen wurde 2013 die Zulassung für europäische Länder durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erteilt, in den USA ist Nalmefen nicht zugelassen.

Die Datenlage aus klinischen Studien zu Naltrexon wurde in einer Reihe von Metaanalysen zusammengefasst (Tab. 1).<sup>13-16</sup> Die Analysen weisen vor allem konsumreduzierende Effekte der Substanz nach. Basierend auf 50 RCTs mit 7793 Patienten

angenehmer Alkoholeffekte durch Naltrexon kaum wirksam werden. Aus theoretischer Sicht ist eine Wirksamkeit besonders in nicht abstinenter Stichproben zu erwarten. Effekte auf die Abstinenzraten sind, wenn überhaupt, nur gering ausgeprägt und vermutlich auf den Mechanismus der Löschung zurückzuführen.<sup>12</sup>

Der Opioidantagonist Nalmefen unterscheidet sich chemisch nur geringfügig von Naltrexon. Im Unterschied zu Naltrexon ist Nalmefen ausschliesslich zur Reduktion der Trinkmenge zugelassen. Dies ist jedoch weniger pharmakologischen Unterschieden als vielmehr Abweichungen in der klinischen Befundlage geschuldet. So beschränken sich Effektnachweise für Nal-



mefen überwiegend auf Subgruppenanalysen nicht abstinenten Patienten. Die Befundlage zu Nalmefen wird aufgrund der fragwürdigen Repräsentativität der Stichproben, methodischer Probleme (z. B. differenzielle Drop-out-Raten) und der Fokussierung von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen von einigen Autoren auch kritisch bewertet.<sup>17</sup>

### Wiederherstellung des exzitatorischen/inhibitorischen Gleichgewichts

Acamprosat ist ein Derivat des Neuromodulators Homotaurin und weist strukturelle Ähnlichkeiten mit GABA, Glutamat und Taurin auf.<sup>18</sup> Als Glutamatantagonist reduziert Acamprosat die Gegenregulierung der NMDA-Rezeptorfunktionalität nach akutem und chronischem Konsum und unterstützt dadurch die Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen hemmenden und erregenden Systemen im Gehirn. Dadurch werden sowohl Symptome eines unmittelbaren als auch eines konditionierten Alkoholzugs gedämpft.

Acamprosat ist in europäischen Ländern und den USA zugelassen und unter anderem in Deutschland, Österreich und der Schweiz verfügbar. Die Wirksamkeit ist auf metaanalytischer Ebene bestätigt (vgl. Tab. 2).<sup>14-16, 19</sup> Gut belegt ist vor allem die abstinentenunterstützende Wirkung der Substanz, die Datenlage zu konsumreduzierenden Effekten ist weniger umfangreich. Ein Cochrane-Review mit 24 RCTs und 6915 Studienteilnehmern zeigt eine Reduktion des relativen Risikos für das Outcome «Alkoholkonsum» («return to any

drinking») auf 86% des Kontrollgruppen-Risikos  $RR=0,86$  (95% CI: 0,81-0,91), der NNT-Wert für Abstinenz liegt bei  $NNT=9$ . Dementsprechend ist Acamprosat vor allem für Patienten geeignet, die nach Entzugsbehandlung weiterhin kontinuierliche Alkoholabstinenz anstreben.

Neben den zugelassenen Substanzen wurden in den letzten Jahren auch verschiedene Antiepileptika in Hinsicht auf ihre Craving reduzierende und rückfallprophylaktische Wirksamkeit getestet. Auch wenn unterschiedliche Wirkmechanismen angenommen werden, spielen meist gabaerge und glutamaterge Effekte und damit assoziierte Veränderungen des zentralnervösen Erregungsniveaus eine Rolle. Bislang ist kein Antiepileptikum für die Alkoholentwöhnung zugelassen, eine Behandlung mit den beiden antiepileptischen Substanzen Gabapentin und Topiramamat wird bei Unverträglichkeit von Acamprosat und Naltrexon empfohlen.<sup>20</sup>

Topiramamat ist ein Antiepileptikum, das am GABA-R-Rezeptor wirkt, gleichzeitig auch die Aktivität glutamaterger Rezeptorsubtypen reduziert.<sup>21</sup> Metaanalytische Bewertungen zur Rückfallprophylaxe mit Topiramamat zeigen positive Ergebnisse.<sup>22</sup>

Auch für Gabapentin liegt eine Reihe positiver Forschungsbefunde vor.<sup>23</sup> Das Antiepileptikum beeinflusst spannungsabhängige Ca-Kanäle<sup>24</sup> und verstärkt die gabaerge Aktivität, ohne an den GABA-Rezeptor zu binden. In klinischer Testung für die Alkoholentwöhnung sind zudem die Antiepileptika Zonisamid<sup>25</sup> und Pregabalin.<sup>26</sup> Zonisamid zeichnet sich bislang durch eine vergleichsweise gute Verträglichkeit aus.<sup>25</sup>

### Baclofen und GHB – Substitution von Alkoholeffekten?

Baclofen ist ein selektiver GABA-B-Rezeptor-Agonist, der als Arzneistoff aus der Gruppe der Muskelrelaxanzien zur Behandlung von Spastizität eingesetzt wird. Aufgrund alkoholähnlicher Wirkungen von Baclofen wird unter anderem ein Alkohol substituierender Wirkmechanismus diskutiert.<sup>27</sup> Baclofen ist nur in Frankreich zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit zugelassen, jedoch wird das Sicherheitsprofil der Substanz kritisch diskutiert.<sup>28</sup> Vor allem die Hochdosierung ist problematisch<sup>29</sup> und mit Hospitalisierungen und Todesfällen assoziiert.

In Metaanalysen konnte die Wirksamkeit der Substanz bislang nicht belegt werden.<sup>30</sup> Allerdings fällt eine starke Heterogenität der Gesamteffekte auf, die vermuten lässt, dass die Substanz unter bestimmten Bedingungen therapeutisch wirksam sein kann. Auch die Tatsache, dass Wirkeffekte in einigen Studien mit hoher Studienqualität nachgewiesen werden konnten,<sup>31</sup> spricht für die Wirksamkeit von Baclofen. In weiteren Studien ist zu prüfen, unter welchen Voraussetzungen (z. B. individuelle Dosisanpassung) therapeutische Effekte von Baclofen zu erwarten sind.

Auch für die über den GABA-Rezeptor wirkende Substanz Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) wird ein alkoholsubstituierender Effekt diskutiert.<sup>32</sup> Unter anderem ist GHB in Österreich und in Italien zur Entwöhnungsbehandlung zugelassen.<sup>33</sup>

Eine Metaanalyse<sup>34</sup> zeigt unter Einschluss von sieben randomisierten kontrollierten Studien eine signifikante Überlegenheit von GHB gegenüber Placebo für verschiedene Outcomes der Alkoholentwöhnung, im niedrigen Dosisbereich scheint die Substanz zudem gut verträglich zu sein.<sup>33</sup> Dem Wirksamkeitsnachweis steht das vergleichsweise hohe Missbrauchspotenzial von GHB gegenüber, welches die Eignung der Substanz als pharmakologische Unterstützung der Alkoholentwöhnung stark einschränkt.

### Weitere Substanzen

Für den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron konnten konsumreduzierende Effekte nachgewiesen werden,<sup>35</sup> allerdings basiert der Wirksamkeitsnachweis bislang nur auf Einzelstudien.<sup>32</sup> Aktuell wird auch die

Wirksamkeit von Vareniclin, einem für die Behandlung von Nikotinabhängigkeit zugelassenen Agonisten am Nikotinrezeptor, für den Bereich der Alkoholentwöhnung geprüft. Eine Metaanalyse zeigt eine Überlegenheit von Vareniclin im Placebovergleich.<sup>36</sup> Weitere Substanzen, die sich derzeit in klinischer Testung befinden, sind unter anderem der  $\alpha$ 1-Rezeptorantagonist Prazosin, der Progesteron- und Glukokortikoid-Rezeptorantagonist Mifepriston und der Inhibitor des NMDA-Rezeptors Ifenprodil.<sup>32, 37</sup> Konventionelle psychotrope Substanzen wie Antidepressiva oder Antipsychotika haben sich zur pharmakologischen Rückfallprophylaxe nur bei alkoholabhängigen Patienten mit psychiatrischer Komorbidität als wirksam erwiesen.<sup>38</sup>

## Ausblick

Während es zahlreiche Studien und Metaanalysen zur Effizienz psychosozialer Therapien bei Suchterkrankungen, speziell Alkoholismus, gibt (Übersicht in Soyka M. et al., 2019),<sup>39</sup> ist die biologisch-pharmakologische Therapieforschung immer noch ein relativ junges Forschungsgebiet. Pharmakologische Strategien der Rückfallprophylaxe zeigen insgesamt moderate Effekte, die in ihrer Ausprägung jedoch durchaus mit denen etablierter Therapien anderer psychiatrischer und somatischer Behandlungsbereiche vergleichbar sind (vgl. z. B. Leucht S et al., 2012).<sup>40</sup> Jedoch werden Anti-Craving-Substanzen im Vergleich zu den anderen Bereichen kaum therapeutisch genutzt. Die Ursachen dafür dürften unter anderem in der geringen Erfolgserwartung und der Befürchtung einer eventuellen «Suchtverlagerung» liegen. Eine Ausweitung des bereits für Nalmefen erfolgreich erprobten Ansatzes einer Verordnung nach Bedarf («treated as needed») auf andere Anti-Craving-Substanzen dürfte eine Steigerung der Akzeptanz bewirken.

Auch wenn klinische Studien zur Wirksamkeit von Anti-Craving-Substanzen insgesamt moderate Gesamteffekte aufweisen, wird eine starke Heterogenität der Therapieeffekte deutlich.<sup>13, 19</sup> Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass Patienten unterschiedlich stark von Anti-Craving-Substanzen profitieren. Über die Faktoren, die das therapeutische Ansprechen auf eine Pharmakotherapie der Alkoholentwöhnung determinieren, ist bislang wenig bekannt. Würde sich zeigen, dass Patienten

unterschiedlich stark von unterschiedlichen Substanzen profitieren, könnte durch eine Individualisierung pharmakotherapeutischer Strategien der Rückfallprophylaxe eine weitere Steigerung des therapeutischen Nutzens erreicht werden. Das inzwischen erweiterte Spektrum verfügbarer Substanzen bietet eine gute Grundlage, künftig weitere Strategien einer individualisierten Alkoholentwöhnung abzuleiten. ■

Autoren:

Dr. hum. biol. **Susanne Rösner**

Forel Klinik

Ellikon an der Thur

E-Mail: susanne.roesner@forel-klinik.ch

Prof. Dr. med. **Michael Soyka**

Psychiatrische Universitätsklinik LMU München

E-Mail: michael.soyka@med.uni-muenchen.de

■19

## Literatur:

10 Malley SS, Froehlich JC: Advances in the use of naltrexone: An integration of preclinical and clinical findings. *Recent Developments in Alcoholism* 2003; 16: 217-43  
 2 Kunos G: Interactions between alcohol and the endocannabinoid system. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44(4): 790-805  
 3 Sari Y et al.: Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 98: 401-43  
 4 Childress AR et al.: Role of conditioning factors in the development of drug dependence. *Psychiatric Clinics of North America* 1986; 9: 413-25  
 5 Robinson TE, Berridge KC: The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 1993; 18(3): 247-91  
 6 Berridge KC, Robinson TE: Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol* 2016; 71(8): 670-9  
 7 Barahona-Corrêa et al.: From thought to action: how the interplay between neuroscience and phenomenology changed our understanding of obsessive-compulsive disorder. *Front Psychol* 2015; 23(6): 1798  
 8 Mutschler et al.: Current findings and mechanisms of action of disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 2016; 49(4): 137-41  
 9 Jonas DE et al.: Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311(18): 1889-900  
 10 Rösner S et al.: Disulfiram: Aktuelle Befunde und Wirkmechanismen. *Suchtmedizin* 2014; 16(2): 47-52  
 11 Skinner MD et al.: Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 2010; 112(3): 239-46  
 12 Sinclair JD: Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2001 36(1): 2-10  
 13 Rösner S et al.: Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a: CD001867  
 14 Maisel NC et al.: Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 2013; 108(2): 275-93  
 15 Jonas DE et al.: Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311(18): 1889-900  
 16 Donoghue K et al.:

The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* 2015; 110(6): 920-30  
 17 Palpacuer C et al.: Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction* 2018; 113(2): 220-37  
 18 Saivin S et al.: Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(5): 331-45  
 19 Rösner S et al.: Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b; 8(9): CD004332  
 20 Reus et al.: The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 86-90  
 21 Kranzler HR et al.: Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 445-52  
 22 Guglielmo R et al.: Topiramate in alcohol use disorders: review and update. *CNS Drugs* 2015; 29(5): 383-95  
 23 Kranzler HR et al.: A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction* 2019; 114: 1547-55  
 24 Mason BJ et al.: Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Invest Drugs* 2018; 27: 113-24  
 25 Arias AJ et al.: Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 318-22  
 26 Freynhagen R et al.: Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2016; 30: 1191-200  
 27 de Beaufort R.: A review of the potential mechanisms of action of baclofen in alcohol use disorder. *Front Psychiatry* 2018; 9: 506  
 28 Sinclair JM et al.: Safety and tolerability of pharmacological treatment of alcohol dependence: comprehensive review of evidence. *Drug Saf* 2016; 39: 627-45  
 29 Chaignot et al.: Risk of hospitalization and death related to baclofen for alcohol use disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 1239-48  
 30 Minozzi S et al.: Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD012557  
 31 Müller CA et al.: High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 1167-77  
 32 Shen WW: Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacol Rep* 2018; 38(3): 105-16  
 33 Keating GM: Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Invest* 2014; 34: 63-80  
 34 Brambilla R et al.:  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol. *Riv Psichiatr* 2012; 147(4): 269-80  
 35 Johnson BA et al.: Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000 284(8): 963-71  
 36 Oon-Arom A et al.: Efficacy and acceptability of varenicline for alcoholism: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Drug Alcohol Depend* 2019; 205: 107631  
 37 Witkiewitz et al.: Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv* 2019; 5(9): eaax4043  
 38 Soyka M, Müller CA: Pharmacotherapy of alcoholism - an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(12): 1187-99  
 39 Soyka M et al (Hrsg.): *Suchtmedizin*. München: Elsevier Verlag, 2019  
 40 Leucht S et al.: Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200(2): 97-106

## Acne vulgaris

# Wie gross ist die Suizidgefahr durch Isotretinoin?

In Grossbritannien ist erneut die Diskussion hochgekocht, ob das Aknemittel Isotretinoin Suizide auslöst. Europäische Behörden untersuchten das Thema schon vor Längerem, aber es ist nach wie vor nicht klar, ob das Medikament oder die Krankheit selbst neuropsychologische Veränderungen verursacht.

**V**erursacht das Aknemedikament Isotretinoin Depressionen und gar Suizide? Diese Frage beschäftigt europäische Behörden seit einigen Jahren. Doch Wissenschaft und Industrie sind bisher daran gescheitert, dies eindeutig zu klären. Aufgewirbelt wurde die Geschichte durch Berichte im Internet. So berichtete kurz vor Jahresende die britische Tageszeitung «The Guardian» über Isotretinoin. Als Aknepatient hätte man das Mittel vermutlich sofort abgesetzt. Zehn Menschen, die Isotretinoin eingenommen hatten, haben sich 2019 in Grossbritannien umgebracht, meldete die zuständige Behörde – das sollen mehr als in jedem Jahr zuvor seit 1983 gewesen sein. Eltern in Grossbritannien gehen vor Gericht und machen Isotretinoin für die Suizide ihrer Kinder verantwortlich. Natürlich seien Suizide von Jugendlichen immer tragisch und für die Eltern ein furchtbares Ereignis, sagte Gregor Hasler, Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Freiburg und Präsident der Schweizer Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie. «Man kann für die Suizide aber nicht automatisch Isotretinoin verantwortlich machen.» Er habe sich gewundert, dass das Thema wieder hochgekocht werde. «Dass unter Isotretinoin neuropsychologische Veränderungen hervorgerufen werden können, wissen wir schon seit Jahren. Es ist aber nach wie vor nicht klar, ob das wirklich am Medikament liegt oder an der Natur der Krankheit.»

Leichte Akne lässt sich mit Cremes, Gelen oder Lotionen behandeln, die Benzoylperoxid, Azelainsäure, Antibiotika oder Retinoide enthalten. Auch Isotretinoin gehört zu den Retinoiden. Diese dämpfen die Überaktivität der Talgdrüsen, reduzieren



die Talgmenge, wirken antientzündlich und indirekt antibakteriell, weil sie den Bakterien ihre Nahrung nehmen, nämlich den Talg. Isotretinoin ist die wirksamste orale Behandlungsform bei schwerer Akne. «Für viele Patienten ist das Medikament eine enorme Erleichterung», sagte Prof. Christos Zouboulis, Chefdermatologe am Städtischen Klinikum in Dessau. Mindestens die Hälfte der Patienten hat ein Jahr nach Therapiebeginn eine deutlich bessere Haut. Man dürfe nicht unterschätzen, sagte Zouboulis, wie sehr eine schwere Akne die Lebensqualität der jungen Patienten einschränke. «Ich bekomme in meiner Sprechstunde oft mit, wie sehr die Betroffenen darunter leiden. Schlimm finde ich auch, wenn ältere Patienten mit furchtbaren Aknenarben zu mir kommen, weil sie nicht die Therapie bekommen haben, die dem Schweregrad ihrer Akne angepasst war. Die Narben bleiben lebenslang.»

## Isotretinoin ändert den Stoffwechsel im Hirn

Aber was ist mit dem Suizidrisiko? Einen Überblick über die Diskussion gibt ein Review von Forschern aus Portugal.<sup>1</sup> Bedenken, dass Isotretinoin sich negativ auf die Stimmung auswirken könnte, gab es bereits in den 1980er- und 1990er-Jahren. Ratten und Mäuse zeigten mehr Depressions-artiges Verhalten unter einer Isotretinoin-Therapie. Aknepatienten bekamen Depressionen, die sich besserten, wenn sie das Medikament absetzten. Manchmal flammte die Depression wieder auf, sobald Isotretinoin wieder gestartet wurde. Einen weiteren Hinweis meinten die Forscher in der Tatsache zu finden, dass die chemische Struktur von Isotretinoin der von Vitamin A ähnelt. Eine Vitamin-A-Vergiftung löste in Einzelbeschreibungen Depressionen, psychotische Beschwerden, Persönlichkeitsveränderungen oder Aggressionen aus. Auch hier verschwanden die Symptome, wenn das Vitamin A abgesetzt wurde. 2005 untersuchten Forscher aus Atlanta 28 Aknepatienten mit Positronen-Emissions-Tomografie.<sup>2</sup> Nach einer vierwöchigen Isotretinoin-Therapie fanden sie einen verringerten Stoffwechsel in den Hirnbereichen, in denen Depressionen entstehen sollen. Patienten, die Antibiotika statt Isotretinoin nahmen, hatten keine solchen Veränderungen. In einer Laborstudie änderte Isotretinoin den Serotonin-Stoffwechsel. Dieser ist auch bei Depressionen durcheinander.

Theoretisch klingt es also plausibel, dass Isotretinoin für Depressionen und Suizide verantwortlich ist. Auf der anderen Seite ist die Pubertät das Alter, in dem viele Jugendliche per se unter Stimmungsschwankungen, Unsicherheit oder Ängsten

leiden. «Hat jemand eine Anlage dafür, könnte Akne durchaus zum Ausbruch einer handfesten Depression führen», sagte Psychiater Hasler. In einer Untersuchung aus Oslo mit 3775 18- und 19-Jährigen zeigten diejenigen mit Akne in einem standardisierten Fragebogen mehr als doppelt so häufig Symptome von Ängsten und Depressionen wie diejenigen mit gesunder Haut – und zwar je mehr, je schlimmer die Akne war.<sup>3</sup> Mädchen mit schwerer Akne berichteten doppelt so häufig über Suizidgedanken wie diejenigen mit keiner oder nur milder Akne, Buben sogar dreimal so oft. «Jugendliche denken per se oft darüber nach, sich das Leben zu nehmen», sagte Prof. Paul Plener, Leiter der Kinder- und Jugendpsychiatrie an der Universitätsklinik in Wien. «Die Hormone spielen ver-rückt, im Gehirn finden neurobiologische Umbauvorgänge statt, die jungen Leute wollen sich von zu Hause ablösen und müssen ihren Platz unter Gleichaltrigen finden – das kann psychisch ganz schön belasten.»

### Depressiv durch die Krankheit selbst?

Seit Jahren versuchen die Forscher, den Zusammenhang zwischen Isotretinoin und Suiziden zu klären. Das Fazit: Ein klares Ergebnis gibt es immer noch nicht. Eine der umfangreichsten Analysen aus Boston erschien im Sommer 2019.<sup>4</sup> Die Wissenschaftler hatten Daten der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA von 1997 bis 2017 ausgewertet. Patienten, die Isotretinoin eingenommen hatten, nahmen sich seltener das Leben als die amerikanische Bevölkerung im Durchschnitt. Mehr als die Hälfte der Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Isotretinoin-Behandlung gemeldet wurden, betrafen jedoch Depressionen und Suizidgedanken. Diese Risiken hätten womöglich mehr mit der psychischen Belastung durch die Krankheit zu tun, schlussfolgerten die Autoren, und weniger mit der Behandlung. Möglich wäre auch, dass die jungen Leute unter anderen psychischen Problemen litten, die ebenfalls mit Depressionen und Suizidalität einhergingen, etwa emotionale Instabilität oder bipolare Störungen. «Auf der anderen Seite könnte es auch sein, dass bestimmte junge Leute psychisch so vulnerabel sind, dass Isotretinoin bei ihnen Depressionen auslöst», sagte Psychiater Hasler. Ärzte aus China bescheinigten Isotretinoin gar eine

positive Wirkung.<sup>5</sup> In ihrer Metaanalyse aus 20 Studien hatten Patienten mit dem Medikament weniger depressive Symptome. Ein potenziell erhöhtes Risiko für Depressionen, hypothetisieren die Autoren, könnte durch die heilende Wirkung von Isotretinoin auf die Akne kompensiert werden. Forscher aus Portugal fanden in Einzelberichten und in Studien, die Patientendaten im Rückblick auswerten, ein erhöhtes Risiko für Depressionen unter Isotretinoin, in prospektiven Studien, in denen die Probanden ab einem bestimmten Zeitpunkt beobachtet werden, jedoch nicht. Eine Erklärung könnte sein, dass in den prospektiven Studien Patienten ausgeschlossen wurden, die ein erhöhtes Risiko für psychische Krankheiten haben und für die Isotretinoin womöglich einen größeren Effekt hätte. «Wie man es dreht und wendet – wir haben einfach zu wenige Daten für eine klare Aussage», sagte Gregor Hasler. Valide Daten würde man mit einer sauberen randomisierten Studie bekommen: Die eine Hälfte der Aknepatienten bekommt Isotretinoin, die andere verblindet Placebo, und nach einigen Jahren schaut man, wer Depressionen bekommen hat. Dermatologe Zouboulis zeigte sich skeptisch. «Kennen Sie jemanden, der bereit wäre, ein paar Millionen in eine solche Studie zu investieren? Die Isotretinoin-Hersteller sicherlich nicht.»

### Jeden Patienten auf Depressionen checken

Die Arzneimittel-Behörden haben schon vor Jahren auf ein mögliches erhöhtes Depressionsrisiko hingewiesen. In Deutschland wurde beispielsweise ein Hinweis bereits 2001 und 2004 in die Packungsbeilagen zweier Isotretinoin-Präparate geschrieben, und 2006 veröffentlichte das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Sicherheitsmassnahmen für den verordnenden Arzt. 2016 beantragte dann die britische Arzneimittelbehörde bei der europäischen Behörde EMA, die Problematik nochmals zu untersuchen. Der entsprechende EMA-Ausschuss (PRAC) bewertete Umfang und Art der Warnhinweise, um sicherzustellen, dass sie die verfügbare Datenlage widerspiegeln und einheitlich sind. 2018 war die Bewertung abgeschlossen. Die Daten seien limitiert und es könne nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob das Risiko für

neuropsychiatrische Erkrankungen durch Isotretinoin hervorgerufen werde. Patienten mit schwerer Akne seien aufgrund der Art der Erkrankung möglicherweise gefährdeter. Die Beipackzettel sollten deshalb vor diesem Risiko warnen und mögliche Symptome beschreiben, etwa Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen. Im September 2019 veröffentlichten Pharmafirmen nochmals ein Informationsblatt mit Warnhinweisen für Ärzte, und das PRAC untersucht weiterhin den Zusammenhang zwischen Isotretinoin und neuropsychiatrischen Krankheiten. Ein Ergebnisbericht soll 2021 vorliegen. Die Swissmedic hat 2017 eine HPC (Healthcare Professional Communication) aufgeschaltet, die sowohl auf die teratogenen als auch auf die psychiatrischen Risiken, einschliesslich Suizidversuchen und Suiziden, hinweist.<sup>6</sup> Bei der Swissmedic heisst es, man berücksichtige bei der Definition von risikomindernden Massnahmen neben den Daten aus der Schweiz auch die Empfehlungen anderer Arzneimittelbehörden. Die Massnahmen der EMA seien auch in der Schweiz umgesetzt worden und die entsprechenden Hinweise seien in der Arzneimittelinformation enthalten.

«Jeder Kollege, der Isotretinoin verschreibt, sollte seinen Patienten vorher auf Depressionen checken», riet Gregor Hasler. Das gehe einfach und schnell mit standardisierten Fragebögen. Dem Patienten solle man zu engmaschigen Kontrollen beim Arzt raten, damit dieser frühzeitig Hinweise auf Depressionen oder gar suizidale Gedanken erkennen könne. «Berichtet ein junger Mensch, er habe in der letzten Zeit keine Lust mehr auf das, was ihm sonst Freude bereitete, fühle sich zunehmend als Versager und spüre keine Energie mehr, sind das Alarmzeichen», so Hasler. – Übrigens egal ob ein Jugendlicher Isotretinoin nimmt oder nicht. ■

Bericht:

Dr. med. **Felicitas Witte**

■0919◆

### Literatur:

- 1 Oliveira JM et al.: J Cutan Med Surg 2018; 22(1): 58-64
- 2 Bremner JD et al.: Am J Psychiatry 2005; 162: 983-91
- 3 Halvorsen JA et al.: BMC Public Health 2009; 9: 340
- 4 Singer S et al.: JAMA Dermatol 2019; 155: 1162-6
- 5 Li C et al.: BMJ Open 2019; 9(1): e021549
- 6 Swissmedic: Die sichere Anwendung von Retinoiden in der Dermatologie, abrufbar unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch), letzter Zugriff 12. 2. 2020

# Ein Versuch mit Phytotherapie lohnt sich auch bei Tinnitus

Für die Behandlung von Ohrgeräuschen und Hyperakusis steht eine Reihe pflanzlicher Arzneimittel zur Verfügung. Eingesetzt werden insbesondere durchblutungsfördernde, entzündungshemmende und antioxidativ wirkende Phytotherapeutika sowie pflanzliche Präparate zur Behandlung der häufigen psychischen Begleitprobleme.

PD Dr. med. Andreas Schapowal, Präsident der Schweizerischen Tinnitus-Liga und niedergelassener HNO-Arzt in Landquart, erläuterte in einem Vortrag einige wesentliche Aspekte zu Erkrankung, Diagnose und Therapie.

**T**innitus ist weit verbreitet: 15% der Schweizer Bevölkerung haben Ohrgeräusche. Unter den über 65-Jährigen ist sogar jeder Vierte betroffen, und jeder Zwölfte leidet an einer Geräuschüberempfindlichkeit. Tinnitus und Hyperakusis sind als Ohrerkrankung klassifiziert (Tinnitus H93.1, Hyperakusis H93.2).

Für die Ohrgeräusche gibt es viele Ursachen. «In der Regel ist der Grund eine Innenohrerkrankung, Cerumen oder eine Mittelohrentzündung», erläuterte Schapowal. Manchmal kann auch eine Dysfunktion des Kiefergelenkes oder der Halswirbelsäule die Ursache sein oder, sehr selten, ein Gehirntumor oder eine Multiple Sklerose. Im Einzelfall müssen diese Probleme ausgeschlossen werden.

Abzugrenzen sind auch psychiatrische Erkrankungen wie akustische Halluzinationen und die Phonophobie, eine spezifische Angststörung im Zusammenhang mit bestimmten Geräuschen. «Manchmal treten Tinnitus, Hyperakusis und Phonophobie auch zusammen auf», so der Referent. Generell muss bei Ohrgeräuschen immer auch das Gleichgewichtsorgan untersucht werden. Ein Morbus Menière liegt vor, wenn der Tinnitus zusammen mit Schwindel und einer Innenohrschwerhörigkeit auftritt.

## Ototoxische Medikamente

Eine wichtige Rolle bei der Abklärung von Ohrgeräuschen spielt die Medikamentenanamnese, denn es gibt eine Reihe oto-

toxischer Therapien. Dazu gehören Antibiotika, Schleifendiuretika und Zytostatika. «Die ototoxischen Mechanismen dieser Medikamente sind mittlerweile gut erforscht», so der HNO-Arzt. Aminoglykoside beispielsweise bilden in den Haarzellen Komplexe mit Membranlipiden und Eisenionen, wodurch Sauerstoffradikale entstehen. Der daraus resultierende oxidative Stress induziert die Bildung von Enzymen (Caspasen), die den programmierten Zelltod, also die Apoptose der Haarzellen auslösen können.<sup>1,2</sup> «Einmal abgestorben, wachsen die Haarzellen nicht mehr nach, sie lassen sich auch nicht wie Kopfhare implantieren», erklärte der Referent.

Auch die Acetylsalicylsäure (ASS) ist ototoxisch. «Es macht daher nicht nur keinen Sinn, bei Tinnitus ASS zu verschreiben, sondern sie ist bei Ohrgeräuschen sogar kontraproduktiv», betonte Schapowal. In höherer Dosierung kann ASS Tinnitus und Schwerhörigkeit verursachen. In der kardiovaskulären Dosierung von 100 mg ist ASS jedoch kein Problem.

«Muss ein ototoxisches Medikament verschrieben werden, empfiehlt es sich, schon präventiv einzugreifen, um Hörschäden zu vermeiden», führte er weiter aus. Zur Prophylaxe eignet sich z. B. ein standardisierter, zugelassener Ginkgo-biloba-Extrakt in einer Tagesdosis von 240 mg.

## Tinnitus möglichst früh behandeln

«In aller Regel können wir bei einer Störung oder Schädigung der inneren Haar-

## KEYPOINTS

- Müssen ototoxische Medikamente (Antibiotika, Schleifendiuretika, Salicylate und Zytostatika) verschrieben werden, empfiehlt es sich, dem Patienten bereits zur Prophylaxe ein Ginkgo-biloba-Präparat zu geben.
- Die häufigen psychischen Komorbiditäten, die Ohrgeräusche begleiten, müssen immer miterfasst und mittherapiert werden.
- Die Leitlinien empfehlen, den akuten Tinnitus mit hoch dosiertem Kortison zu behandeln und den chronischen Tinnitus mit Verhaltenstherapie.
- Für die phytotherapeutische Behandlung des akuten Tinnitus eignet sich ein zugelassenes standardisiertes Ginkgo-biloba-Präparat oder alternativ auch eine Pflanzenkombination aus der tibetischen Medizin.
- Für die Behandlung psychischer Komorbiditäten eignen sich je nach Symptomatik, die im Vordergrund steht, Heilpflanzen mit beruhigenden, antidepressiven und/oder anxiolytischen Effekten.
- In schweren Fällen kann eine stationäre Behandlung sinnvoll sein.
- Die Tinnitusklinik in Chur ist die einzige Institution in der Schweiz, die unabhängig vom Versicherungsstatus eine stationäre Behandlung von Tinnituspatienten mit psychischer Komorbidität anbietet.

zellen auch ein Absinken der Hörschwelle feststellen», erklärte der HNO-Spezialist.

Deren Bestimmung erfolgt am besten mit einer Messung im Bereich von 25 bis 16 000 Hz. Bei Schädigung der inneren wie auch der äusseren Haarzellen ist die Spontanregeneration aber glücklicherweise gross. «Denn die meisten Schäden behebt der Körper bereits innerhalb von 48 Stunden von alleine», so Schapowal.

Der Tinnitus sollte dennoch immer so schnell wie möglich behandelt werden, da die Heilungschancen umso besser sind, je früher mit einer Therapie begonnen wird. Ein Notfall ist der Tinnitus allerdings nicht. Tritt er zum Beispiel kurz nach Mitternacht auf, reicht es, den Patienten am anderen Tag zum HNO-Spezialisten zu schicken, falls der Tinnitus dann noch fortbesteht.

### Psychische Komorbidität mittherapieren

«Tinnitus ist nicht nur ein Innenohrproblem. Die Funktionsveränderungen betreffen ein ganzes Netzwerk: die gesamte Hörbahn, den Hörkortex und seine Nachbarregionen», so der Referent. Es besteht zudem eine Korrelation mit negativem Stress. Je stärker die Veränderungen sind, desto grösser sind die Probleme.

Ein grosses Thema bei Tinnitus sind die Begleitprobleme. Diese sind mitunter so belastend, dass sie massive soziale Folgen nach sich ziehen und zu Suizidalität führen können. Sehr häufig leiden Patienten mit Ohrgeräuschen an vegetativen Symptomen (z. B. Schlafstörungen, Erschöpfung, Nervosität, innere Unruhe), an kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Grübelneigung, Perseverieren, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsprobleme) und an affektiven Problemen (z. B. Reizbarkeit, emotionale Labilität).<sup>3, 4</sup> «Bei einem stark ausgeprägten Tinnitus leidet die Mehrheit der Patienten zusätzlich an einer Depression und/oder einer Angststörung», so Schapowal. Auch bei weniger stark betroffenen Patienten im ambulanten Bereich sei der Anteil an Depressionen mit 10–30% und an Angststörungen mit 19% schon sehr hoch (Abb. 1). Er empfiehlt deshalb, bei allen Tinnituspatienten gleich zu Beginn einen standardisierten psychometrischen Test durchzuführen.

«Die psychischen Probleme gilt es bei jedem Tinnituspatienten immer mitzubehandeln», sagte der Experte. «Denn sie verschwinden nicht von alleine, und ohne

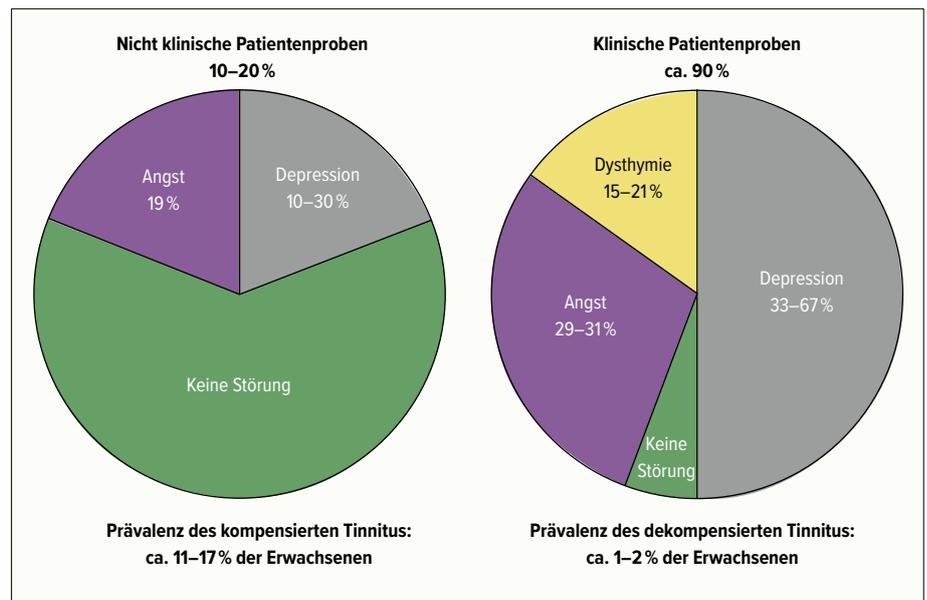


Abb. 1: Psychische Probleme sind häufige Begleiterkrankungen bei Tinnitus (adaptiert nach Zirke et al.)<sup>3</sup>

<b>Anamnese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berufsanamnese</li> <li>• Lärmanamnese</li> <li>• Medikamentenanamnese</li> </ul>
<b>HNO-Status</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohrmikroskopie</li> <li>• Nasenpharyngoskopie</li> <li>• Auskultation Hals</li> <li>• Audiologische Diagnostik (inkl. überschwelliger Diagnostik)</li> <li>• Audiologische Tinnitusanalyse (Frequenz, Lautheit, Maskierung)</li> <li>• Vestibularisdiagnostik</li> </ul>
<b>Funktionsprüfung Kiefergelenke, HWS</b>	
<b>Allgemeinmedizinische Diagnostik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutdruck, Puls</li> <li>• Blutbild</li> <li>• Serologie (Borreliose, Lues)</li> <li>• Auskultation</li> </ul>
<b>Bildgebung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI</li> <li>• Dopplersonografie Halsgefässe</li> <li>• Angiografie</li> </ul>
<b>Psychologische Exploration</b>	

Tab. 1: Übersicht über die Tinnitusdiagnostik (nach A. Schapowal)

Behandlung der psychischen Komorbidität wird sich auch die Symptomatik des dekompenzierten Tinnitus nicht verbessern.» Weil Ohrgeräusche ein so vielschichtiges Problem sind, ist jeder Tinnituspatient anders, weshalb die Therapie auf jeden Patienten individuell zugeschnitten werden muss.

### Ganzheitlicher Ansatz bringt grössten Erfolg

Grundlage für die Behandlung ist eine fundierte Ursachenabklärung mit einer gründlichen ohrenärztlichen Untersuchung (Tab. 1). Den besten Therapieerfolg verspricht ein ganzheitlicher Ansatz, be-

stehend aus Allgemeinmassnahmen (z. B. konsequenter Lärmschutz, Vermeiden von Reizüberflutung, Stressabbau, Ausschalten von kardiovaskulären Risikofaktoren) sowie Psycho- und Pharmakotherapie. Die medikamentöse Standardtherapie des akuten Tinnitus besteht wie beim Hörsturz aus hoch dosiertem Kortison. «Zudem wird in Leitlinien empfohlen, alle psychischen und somatischen Komorbiditäten mitzubehandeln sowie bei Hörverlusten die Patienten eventuell mit Hörgeräten oder einem Cochlea-Implantat zu versorgen», so der Spezialist.

### Ginkgo biloba und andere Heilpflanzen

Ein spezifisches Tinnitusmedikament wird in den Leitlinien indes nicht empfohlen, auch kein pflanzliches Arzneimittel. Für Phytotherapie besteht gemäss Schapowal sogar zum Teil eine Negativempfehlung. «Aus meiner 37-jährigen praktischen Erfahrung weiss ich aber: Ein Behandlungsversuch mit Phytotherapie lohnt sich bei Tinnituspatienten immer. Es lohnt sich, die Durchblutung und die Mikrozirkulation zu verbessern und freie Sauerstoffradikale herunterzuregulieren», erklärte er.

Als pflanzliches Tinnitusmittel eignet sich primär einer der zugelassenen standardisierten Ginkgo-biloba-Extrakte in der Tagesdosis von 240mg. Alternativ kann mit Padmed Cicorsan® (3 x 2 Kapseln pro Tag) auch ein traditionelles tibetisches Arzneimittel eingesetzt werden. Ginkgo biloba ist – neben anderen Indikationen – offiziell für die Behandlung von Tinnitus zugelassen, das tibetische Mittel – es besteht aus 21 Heilpflanzen und Kalziumsulfat – für die Therapie von Durchblutungsstörungen.<sup>5</sup> Beide Präparate sind kassenzulässig.

Die Phytotherapie bietet neben den Behandlungsmöglichkeiten des Tinnitus per se auch einige effektive Optionen, um die psychischen Komorbiditäten zu therapieren. Je nach Symptom, das im Vordergrund steht, können unterschiedliche Heilpflanzen die Beschwerden lindern. Ist jemand beispielsweise sehr nervös und angespannt, hilft laut Schapowal oftmals eine Pflanzenkombination aus Pestwurz, Baldrian, Passionsblume und Melisse (Relaxane®).<sup>7-9</sup> Bei Schlafstörungen haben sich eine gute Schlafhygiene und die Pflanzenkombination aus Baldrianwurzel und Hop-

fenzapfen (Redormin® 500–1000 mg) bewährt.<sup>10-12</sup> Bei Depression und Angststörungen eignet sich ein Johanniskrautpräparat und, wenn vor allem die Angst im Vordergrund steht oder Johanniskraut kontraindiziert ist, alternativ auch Lavendelöl (Lasea® 80 mg).<sup>13-18</sup>

Bei chronischem Tinnitus empfehlen Leitlinien in erster Linie eine kognitive Verhaltenstherapie.<sup>6</sup> «Der Grund ist, dass diese Methode in einer Studie speziell bei Tinnituspatienten untersucht wurde», erläuterte der Referent. Das bedeute aber nicht, dass andere Arten von Psychotherapie nicht auch wirksam wären. Die Wahl der Methode sei in erster Linie davon abhängig, welche Art der Psychotherapie der Behandler beherrsche.

«Bei stark ausgeprägtem Tinnitus, schwerer Hyperakusis, Phonophobie und psychiatrischer Komorbidität kann im Einzelfall auch eine stationäre Behandlung sinnvoll sein», führte Schapowal aus und verwies bei dieser Gelegenheit auf die Tinnitusklinik in Chur ([www.tinnitusklinik.ch](http://www.tinnitusklinik.ch)). Sie bietet als einzige Institution in der Schweiz eine vom Versicherungsstatus unabhängige stationäre Behandlung an. ■

Bericht:

**Claudia Benetti**

■200311◆

#### Quelle:

34. Jahrestagung der Schweizerischen Medizinischen Gesellschaft für Phytotherapie, 21. November 2019, Baden

#### Literatur:

**1** Huth ME et al.: Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011: 937861 **2** Kranzer K et al.: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015; 70: 1070-7 **3** Zirke N et al.: Tinnitus and psychological comorbidities. *HNO* 2010; 58: 726-32 **4** Salviati M et al.: Tinnitus: clinical experience of the psychosomatic connection. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 267-75 **5** von Boetticher A: Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 441-7 **6** Cima RFF et al.: A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* 2019; 67(Suppl 1): 10-42 **7** Gerhard U et al.: Die sedative Akutwirkung eines pflanzlichen Entspannungsdragées im Vergleich zu Bromazepam. *Schweiz Rundschau Med Prax* 1991; 80: 1481-6 **8** Schellenberg R et al.: Pflanzlicher Tagesstranquillizer Ze 185 und Oxazepam im klinischen und neurophysiologischen Vergleich bei Patienten mit psychovegetativen Beschwerden. *Z Phytother* 2004; 25: 289-95 **9** Melzer M et al.: Fixed herbal drug combination with and without Butterbur (Ze 185) for the treat-

ment of patients with somatoform disorders: randomized, placebo-controlled, pharmaco-clinical trial. *Phytother Res* 2009; 23: 1303-8 **10** Brattström A: Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-induced aid. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 367-70 **11** Morin CM et al.: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005; 28: 1307-13 **12** Koetter U et al.: A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21: 847-51 **13** Linde K et al.: St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000448 **14** Schrader E et al.: Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Human Psychopharmacol* 1998; 13: 163-9 **15** Schrader E: Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 61-8 **16** Woelk H: Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 536-9 **17** Brattstroem A: Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phyto-medicine* 2009; 16: 277-83 **18** Kasper S et al.: Efficacy and safety of silexan, a new, orally administered lavender oil preparation, in subthreshold anxiety disorder – evidence from clinical trials. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 547-56

# Eine Revolution<sup>1-3</sup> für Ihre Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD)<sup>#</sup>

Erster neuer Wirkmechanismus  
seit 30 Jahren:  
Die Glutamat-Hypothese<sup>## 4-6</sup>



**Schneller Wirkeintritt**  
bereits 24 h nach  
der Verabreichung<sup>\*,2</sup>



**Reduziertes Rezidivrisiko**  
(70 % bei stabilen Respondern  
nach Woche 16)<sup>§,3</sup>



**Nachhaltige Response**  
nach Woche 48<sup>\*,7</sup>



**Einzigartige, nasale  
Verabreichungsform<sup>1</sup>**

\* TRD = Therapieresistente Depression; Schlechtes oder ungenügendes Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva-Behandlungen in der aktuellen depressiven Episode.

<sup>#</sup> 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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 übergangen. Response wurde definiert als >50%ige Reduzierung des MADRS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert. Remission wurde definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12.

<sup>4</sup> Spravato® Fachinformation, Stand: Februar 2020, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch), aufgerufen am 1. April 2020. <sup>5</sup> 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. <sup>6</sup> 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. <sup>7</sup> Whiting DW, Cowen DJ, Drug information update: agomelatine. *The Psychiatrist* 2019;37: 356-358. <sup>8</sup> Valdoxan® (Agomelatin) Fachinformation, Stand: Juli 2017, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch), aufgerufen am 6. April 2020. <sup>9</sup> Remeron® (Mirtazapin) Fachinformation, Stand: Mai 2019, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch), aufgerufen am 6. April 2020. <sup>10</sup> Wajs 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:** Schwierig. Risiko bei Anstieg d. Blutdruck (BD) o. intrakran. Druck: aneurysmat. Gefässerkrankung; intrazerebr. Blutung; innerh. 6 W. kardiovask. Ereign. 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.** Substanzmittelmisbrauch 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, Schwindel, 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. erford. **Metabol. i.d. Leber; kein klin. rel. Inhibitions- o. Induktionspotential an P-Glykoprotein, CYP-Enzyme.** **Packungen:** 1, 2, o. 3 Nasensprays z. Einmalgebrauch. **Abgabekat.** Liste A **Ausführl. Info:** [www.swissmedinfo.ch](http://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](http://www.swissmedinfo.ch)



**Brintellix® kann ein Plan zur Lösung der Depression sein.**

# Brintellix®

## Verbessert Stimmung, Konzentration sowie Antrieb und kann helfen, im Alltag wieder zurechtzukommen.<sup>1</sup>

**Brintellix® (Vortioxetin).** I: Behandlung von depressiven Episoden bei Erwachsenen („Major Depressive Episodes“) sowie anschließende Erhaltungstherapie bei Patienten, deren depressive Symptomatik in der Akutbehandlung gut auf Brintellix angesprochen hat. D: Die empfohlene Dosierung ist 10 mg pro Tag für Erwachsene < 65 Jahren, mit oder ohne Nahrung eingenommen. Die Dosis kann auf max. 20 mg pro Tag oder auf min. 5mg pro Tag eingestellt werden. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO) oder selektiven MAO-A Hemmern. VM: Kinder und Jugendliche, Suizidversuche/Suizidgedanken, Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom oder Malignes Neuroleptisches Syndrom, Manie/Hypomanie, Hämorrhagie, Hyponatriämie, ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen. IA: irreversible, nicht-selektive MAO-Hemmer, reversible, selektive MAO-A Hemmer (Moclobemid), reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid), irreversible, selektive MAO-B Hemmer (Selegilin, Rasagilin), serotonerge Arzneimittel, Johanniskraut, Krampfschwellen-senkende Arzneimittel, Elektrokampf-Therapie, Cytochrom P-450 Hemmer (starke CYP2D6-Hemmer (z.B. Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin)), Cytochrom P-450 Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin), Antikoagulantien und Thrombozytenhemmer, Lithium, Tryptophan. SS/S: nicht empfohlen. UAW: *sehr häufig:* Nausea; *häufig:* abnormale Träume, Schwindel, Durchfall, Obstipation, Erbrechen, (generalisierter) Pruritus. P: Filmtabletten zu 5 mg: 28 [B], 10 mg und 20 mg: 28, 98 und Klinikpackung zu 9x7 [B]. Tropfen zum Einnehmen 20mg/ml (10.1% V/V Alkohol): 15 ml [B]. Zur Zeit nicht im Handel: Tabletten 15 mg: 28, 98. Kassenzulässig. Die vollständige Fachinformation ist unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) publiziert. Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, [www.lundbeck.ch](http://www.lundbeck.ch) 20082018FI Ref. 1. Fachinformation Brintellix®: [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

Lundbeck (Schweiz) AG, Balz-Zimmermann-Strasse 7, Postfach 5, CH-8058 Zürich-Flughafen, Tel. 058 269 81 81, Fax 058 269 81 82, [www.lundbeck.ch](http://www.lundbeck.ch)



**Brintellix®**  
vortioxetin

Take care of **more than mood®**