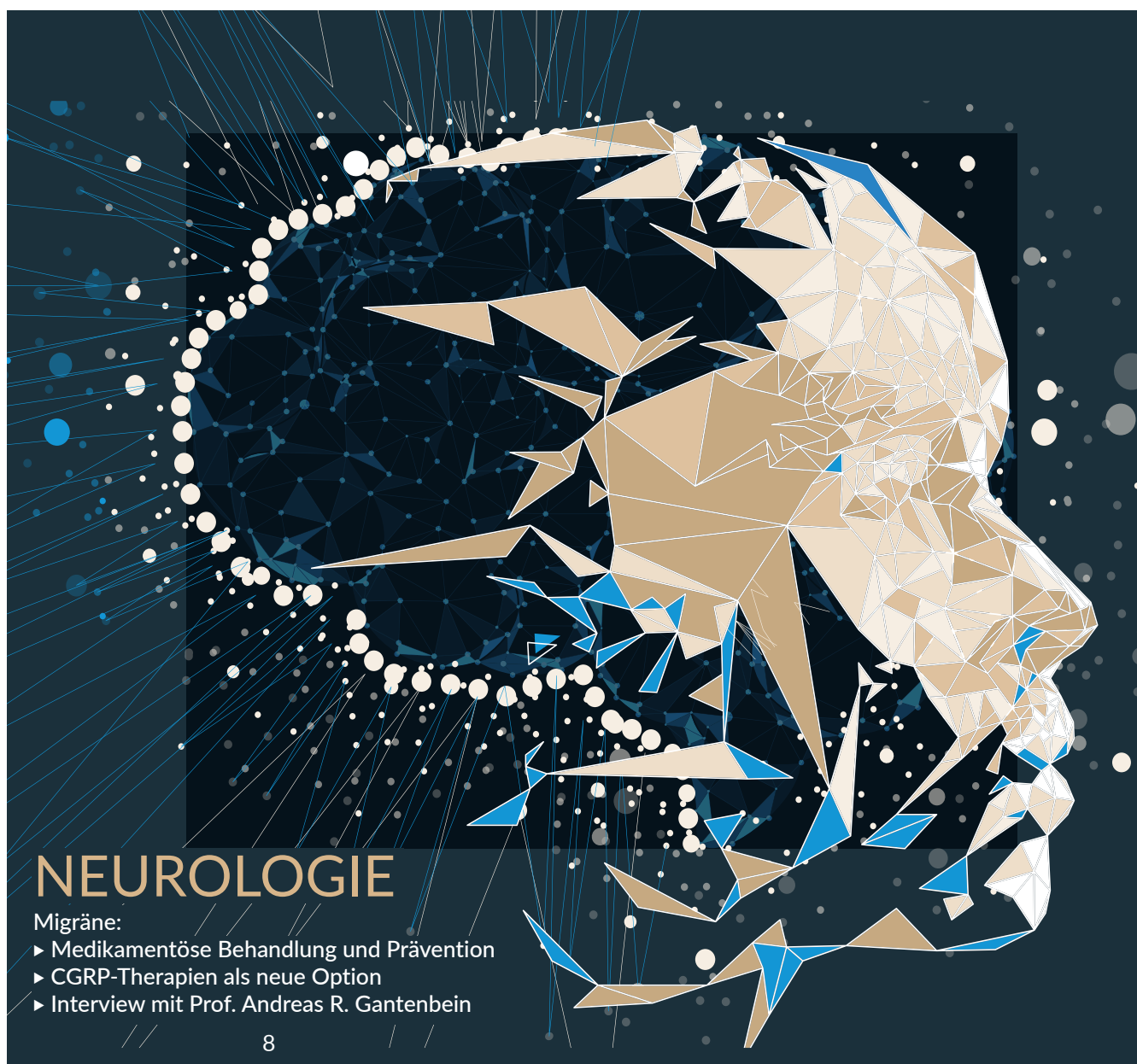


healthbook

## TIMES

DAS SCHWEIZER ÄRZTEJOURNAL  
JOURNAL DES MÉDECINS SUISSES

## NEUROLOGIE

Migräne:

- ▶ Medikamentöse Behandlung und Prävention
- ▶ CGRP-Therapien als neue Option
- ▶ Interview mit Prof. Andreas R. Gantenbein

8

SCHLAFMEDIZIN  
MÉDECINE DU SOMMEILWie schlaflose Nächte zu erschöpfenden  
Tagen führen

20

## PNEUMOLOGIE

Biologika-Therapie bei schwerem Asthma  
Asthma und Urtikaria

62

KARDIOVASKULÄR  
CARDIOVASCULAIREACL-Inhibitoren und  
Interview mit Prof. Dr Isabella Sudano

70



INHALT/CONTENU

**EDITORIAL**

- 4 **Von schlaflosen Nächten und weiteren Themen**  
Ellen Heitlinger

**NEUROLOGIE**

- 8 **Migräne: Medikamentöse Behandlung und Prävention**
- 16 **Migräne: CGRP-Therapien als neue Option**
- 18 **Interview mit Prof. Andreas R. Gantenbein**

**SCHLAFMEDIZIN | MÉDECINE DU SOMMEIL**

- 19 **Chronische Insomnie: Wie schlaflose Nächte zu erschöpfenden Tagen führen**  
Marcus Hesse, Elefteri Marcel Buset, Stavroula Lygkoni

**PHARMA NEWS**

- 42 **Schlaf-Therapie mit einer Hopfen-Baldrian-Kombination**
- 44 **Antibiotika-sparende Therapieoption für unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen**

**UNTERNEHMENSPORTRÄT | PORTRAIT D'ENTREPRISE**

- 46 **Incyte – auf der Suche nach Lösungen für Patienten**  
Jonathan E. Dickinson, Vizepräsident und Generaldirektor im Interview
- 50 **Incyte – à la recherche de solutions pour les patients**  
Jonathan E. Dickinson, vice-président et directeur général en interview

**DIABETOLOGIE | DIABÉTOLOGIE**

- 54 **Journal Watch: Ausgewählte Studien zu Diabetes und Adipositas**  
Ulrich Keller

**IMMUNOLOGIE**

- 56 **Schutz vor Infektionen mit Meningokokken und Pneumokokken**
- 60 **Impfung beugt Gürtelrose und potenziell schwerwiegenden Komplikationen vor**

**PNEUMOLOGIE**

- 62 **Biologika-Therapie bei schwerem Asthma**
- 66 **Asthma und Urtikaria: Omalizumab auch bei Kindern mit guter Langzeitsicherheit**

**CONGRESS HIGHLIGHTS**

- ESC** 70 **ACL Inhibitor for Patients at Cardiovascular Risk**
- 72 **ESC Congress 2023: Updates in Dyslipidemia and Hypertension**  
Interview mit Isabella Sudano
- EULAR** 78 **Effective Treatment Option for Patients with Polymyalgia Rheumatica**
- 80 **COBRA-Slim with or without Early Access to a Temporary Course of a TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis**
- 82 **Comparing IL-6 and TNF Inhibition in Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**
- 86 **Impact of Cardiovascular Comorbidities on Efficacy of a JAK Inhibitor versus TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis**

**PEER REVIEWED & OPEN ACCESS**

- 92 **Impact of Sleep Disturbances on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors**  
Stavroula Lygkoni, Marcus Hesse, Buset Elefteri
- 98 **Flammer Syndrome in Aesthetic Medicine: The Importance of Recognizing Signs and Symptoms**  
Cigdem Kaya, Issa Rasheed Fetian, Lei Fang, Fabio Valeri, Maneli Mozaffarieh



**Dr. Ellen Heitlinger**  
Chefredaktorin / Rédactrice en chef

## «Von schlaflosen Nächten und weiteren Themen»

Liebe Leserinnen und Leser,

**Beinahe jeder hat schon einmal nachts schlecht geschlafen, konnte nicht einschlafen, ist mehrmals aufgewacht oder wurde morgens früher wach als gewöhnlich. Solche Schlafbeschwerden sind für sich allein genommen noch nicht krankhaft. Erst wenn sie drei Monate oder länger andauern, mindestens dreimal wöchentlich auftreten und die Betroffenen dadurch in ihrer Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt werden, spricht man von einer chronisch verlaufenden insomnischen Störung.<sup>1</sup> Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die «chronische Insomnie» mittlerweile als eigenständiges Krankheitsbild und nicht nur als Begleitsymptom einer Grunderkrankung definiert.<sup>2</sup> In der Schweiz sind rund 6 % der Bevölkerung davon betroffen.<sup>3</sup>**

Schlaf ist ein komplexer physiologischer Vorgang und kann durch viele verschiedene Faktoren gestört werden. Hierzu gehören unter anderem psychiatrische, neurologische und andere Erkrankungen, psychische Faktoren, berufliche/soziale Faktoren, verschiedene Medikamente, Genussmittel sowie ungünstige Schlafumgebung und -gewohnheiten.<sup>4,5</sup> Was die Krankheitsentstehung betrifft, geht man davon aus, dass es prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren für eine Schlafstörung gibt.<sup>1</sup> So können genetische Einflüsse und Charaktereigenschaften wie eine Neigung zu emotionaler Labilität, Ängstlichkeit und Traurigkeit («Neurotizismus») die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Berufs- oder privatbedingte Stressfaktoren sind dann mögliche Auslöser einer akuten Insomnie, die sich meist nach dem Wegfall des Stressors wieder zurückbildet. Damit aus einer akuten eine chronische Insomnie wird, kommen in der Regel zusätzliche Stressfaktoren und/oder aufrechterhaltende Faktoren hinzu. Hierzu gehören z. B. der Versuch, den nächtlichen Schlafmangel durch einen Mittagsschlaf auszugleichen, sowie schlafhindernde Gedanken oder die Angst vor Schlaflosigkeit.

Chronische Schlafstörungen sind ein Risikofaktor für verschiedene somatische Erkrankungen.<sup>1</sup> Eine dauerhafte Insomnie erhöht das Risiko für Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie. Studiendaten weisen darauf hin, dass zu kurzer Schlaf langfristig mit Gewichtszunahme und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms einhergeht. Zudem können insomnische Störungen ein Risikofaktor für einen Typ-2-Diabetes sein. Ebenfalls eindeutig belegt ist, dass Insomnien ein Prädiktor für psychische Erkrankun-

## « Des nuits blanches et d'autres sujets »

Chers lectrices et lecteurs,

**Presque tout le monde a déjà mal dormi la nuit, a eu du mal à s'endormir, s'est réveillé plusieurs fois ou s'est levé plus tôt que d'habitude le matin. De telles plaintes relatives au sommeil ne sont pas pathologiques en elles-mêmes. Ce n'est que lorsqu'elles durent trois mois ou plus, surviennent au moins trois fois par semaine et entravent considérablement la capacité de performance des personnes concernées, que l'on parle d'un trouble insomnie chronique.<sup>1</sup> L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a désormais défini l'« insomnie chronique » comme une maladie distincte et non seulement comme un symptôme concomitant d'une maladie sous-jacente.<sup>2</sup> En Suisse, environ 6 % de la population en sont affectés.<sup>3</sup>**

gen sind.<sup>1</sup> So bestehen Zusammenhänge zwischen chronischen Schlafstörungen und dem Auftreten von depressiven Episoden, Suizidalität, Angststörungen oder Substanzabhängigkeiten. Neurologische Erkrankungen bzw. kognitive Beeinträchtigungen werden ebenfalls häufig von chronischen Schlafstörungen begleitet.

Insgesamt ist eine langfristige Insomnie also für viele der betroffenen Patienten mit einer hohen Krankheitslast verbunden, so dass einer adäquaten Behandlung eine grosse Bedeutung zukommt. Dabei können sowohl nichtmedikamentöse als auch medikamentöse Therapien zum Einsatz kommen.<sup>1</sup> Die erste Behandlungsoption bei einer Insomnie ist die sogenannte kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Entspannungstechniken, Psychoedukation, Methoden der Schlaf-Wach-Strukturierung und kognitiven Techniken, mit denen sich z. B. das nächtliche Grübeln reduzieren lässt. Hier werden auch verschiedene personalisierte Online-Programme angeboten. Wenn eine KVT-I nicht erfolgreich war oder nicht durchführbar ist, kann eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen. Medikamentös wird Insomnie unter anderem mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sowie schlaffördernden Antidepressiva behandelt. Zudem wurde im Dezember 2022 Daridorexant zur Behandlung der chronischen Insomnie zugelassen.<sup>6</sup> Der Wirkstoff blockiert den Rezeptor des am Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligten Hormons Orexin und fördert so das Einschlafen.<sup>6</sup> Eine Langzeittherapie mit Medikamenten wird aufgrund möglicher Nebenwirkungen bzw. Risiken jedoch nicht empfohlen.<sup>1</sup>



**W**ir freuen uns, Ihnen die neue Ausgabe der *healthbook TIMES* präsentieren zu dürfen. Neben einem ausführlichen Artikel über chronische Insomnie erwarten Sie Beiträge zu folgenden Themen: Medikamentöse Behandlung und Prävention der Migräne sowie ein Interview mit Prof. Andreas R. Gantenbein, Bülach, über die Bedeutung der calcitonin-gen-verwandtes peptid (CGRP)-Therapien; ausgewählte Studien zu Diabetes sowie Adipositas; Biologika-Therapie bei schwerem Asthma; Asthma und Urtikaria sowie Highlights European Society of Cardiology (ESC) und European Congress of Rheumatology (EULAR) Kongress. Darüber hinaus finden Sie einen Open Access und Peer Review-Übersichtsartikel zu den Auswirkungen von Schlafstörungen auf metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren und einen Forschungsartikel zum Flammer-Syndrom in der ästhetischen Medizin. Wir wünschen Ihnen viel Spass beim Lesen der eingereichten Artikel und freuen uns über Ihr Feedback.

**N**ous sommes ravis de vous présenter la nouvelle édition de *healthbook TIMES*. En plus d'un article détaillé sur l'insomnie chronique, vous trouverez des contributions sur les sujets suivants : traitement médicamenteux et prévention de la migraine, ainsi qu'une interview avec le Prof. Andreas R. Gantenbein, Bülach, sur l'importance des thérapies peptidique lié au gène de la calcitonine (CGRP) ; des études sélectionnées sur le diabète et l'obésité ; la protection contre les infections à méningocoques et pneumocoques ; la thérapie biologique pour l'asthme sévère ; l'asthme et l'urticaire, ainsi que les points forts des congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC) et du Congrès européen de rhumatologie (EULAR). De plus, vous trouverez un article sommaire en Open Access et Peer Review sur les effets des troubles du sommeil sur les facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires et un article de recherche sur le syndrome de Flammer en médecine esthétique. Nous vous souhaitons beaucoup de plaisir à la lecture des articles soumis et attendons vos retours avec impatience.

Dr. Ellen Heitlinger  
Chefredaktorin / Rédactrice en chef

**1.** Riemann D, Baum E, Cohrs S, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*. 2017; 21(1):2-44. doi:10.1007/s11818-016-0097-x  
**2.** Weltgesundheitsorganisation (WHO). International Classification of Diseases 11 (ICD-11), Version 02/2022. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/323148092> (letzter Zugriff am 17.10.2023)

**3.** Bundesamt für Gesundheit (BAG). Schweizerische Gesundheitsbefragung 2012 – Schlafstörungen in der Bevölkerung. Verfügbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfsstatic/dam/assets/350820/master> (letzter Zugriff am 17.10.2023)  
**4.** Neurologen und Psychiater im Netz. Ursachen von Schlafstörungen. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/stoerungen-erkrankungen/schlafstoerungen/ursachen/> (letzter Zugriff am 18.10.2023)

**5.** DocCheck Flexicon. Insomnie. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Insomnie> (letzter Zugriff am 18.10.2023)  
**6.** Fachinformation Quvivig™ Filmtabletten (Stand Mai 2022); [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) (letzter Zugriff am 18.10.2023)

## EDITORIAL AND PEER REVIEWER BOARD



**Prof. Dr. med. Ion Anghelescu**  
 Mental Health Institute Berlin, Berlin, Deutschland

**Dr. med. Regula Bürki**  
 Salem Spital, Bern, Schweiz

**Prof. Dr. med. Andrew Chan**  
 Inselspital Bern, Schweiz

**Prof. Dr. med. Carl Erb**  
 Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin, Deutschland

**Prof. emer. Dr. med. Josef Flammer**  
 Ehem. Augenklinik Universitätsspital Basel, Schweiz

**Prof. Dr. med. Claudio Gobbi**  
 Neurocentro della Svizzera Italiana, Lugano, Schweiz

**Dr. med. Marcus Hesse**  
 Luzerner Kantonsspital, Wolhusen, Schweiz

**Prof. em. Dr. med. Ulrich Keller**  
 Ehem. Universitätsspital Basel, Schweiz

**Dr. med. Asan Kochkorov**  
 Vista Augenklinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz

**Dr. med. Theresa R. Kramer**  
 Mid-Atlantic Permanente Medical Group, Maryland, USA

**Prof. Dr. med. Roland Kunz**  
 Stadtspital Zürich Waid, Zürich, Schweiz

**Dr. med. Andrea Meienberg**  
 Universitätsspital Basel, Schweiz

**Dr. med. habil. Gábor Márk Somfai**  
 Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz

**Prof. Dr. med. Isabella Sudano**  
 Universitätsspital Zürich, Schweiz

**Dr. med. Timur Taskesen**  
 Private Practice Dermasthetic Dermatologists, Zürich, Schweiz

**Prof. Dr. med. Teruyo Kida**  
 Osaka Medical and Pharmaceutical University, Osaka, Japan

**Prof. emer. Dr. med. Richard Stodtmeister**  
 Ehem. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland

**Prof. Dr. med. Stephan Vavricka**  
 Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich, Schweiz

**Herausgegeben von**  
 THE HEALTHBOOK COMPANY LTD.  
 Maneggstrasse 45  
 8041 Zürich  
 Schweiz  
 Tel: +41 41 768 53 53  
 www.healthbook.ch  
 healthbook® ist ein eingetragenes  
 Markenzeichen

**Sekretariat**  
 info@healthbook.ch

**Chefredaktorin**  
 Dr. Ellen Heitlinger

**Redaktionsteam**  
 Dr. Laura Ott  
 Dr. Maria Filippova

**Grafik und Design**  
 Bastian Herbstrith  
 Rolf Neuenschwander

**Gerichtsstand**  
 Zürich

**Verbreitete Auflage**  
 13 000

**Disclaimer**  
 Der Herausgeber übernimmt keine Haftung oder Verantwortung für die Richtigkeit, Vollständigkeit oder den Nutzen des veröffentlichten Materials. Der Herausgeber und die Redakteure haften nicht für Verluste oder Schäden, die direkt oder indirekt aus den in dieser Publikation enthaltenen Informationen entstehen. Die in dieser Zeitschrift geäußerten Ansichten und Meinungen spiegeln nicht die des Herausgebers oder der Redaktion wider. Der Verweis auf ein bestimmtes kommerzielles Produkt impliziert keine Befürwortung oder Empfehlung durch den Herausgeber.

**Copyright**  
 Copyright © 2023: THE HEALTHBOOK COMPANY LTD. Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil dieser Publikation darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung der THE HEALTHBOOK COMPANY LTD in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder übertragen werden.

Die mit finanzieller Unterstützung erstellten Inhalte sind entsprechend gekennzeichnet; der Unterstützende wird jeweils detailliert angegeben. Inhalte, die keinen Hinweis auf finanzielle Unterstützung enthalten, wurden redaktionell verfasst und stehen unter der alleinigen Verantwortung der Redaktion.

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in allen Artikeln auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personen- und Berufsbezeichnungen, die nachfolgend im männlichen Geschlecht aufgeführt sind, gelten daher selbstverständlich gleichermassen für alle Geschlechter.*

*Pour une meilleure lisibilité, nous renonçons dans tous les textes à l'utilisation simultanée du masculin, du féminin et des formes linguistiques diverses (m/f/d). Toutes les désignations de personnes et de professions, exprimées ci-après au masculin s'appliquent donc naturellement à tous les sexes.*

# Migräne: Medikamentöse Behandlung und Prävention

## Migraine : traitement médicamenteux et prévention

Die Migräne ist eine häufig vorkommende neurologische Erkrankung, die für die Betroffenen oft mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist. In der Akuttherapie kommen – je nach Schweregrad der Attacke – vor allem Analgetika wie nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) und Triptane zum Einsatz. Zur Prophylaxe werden unter anderem Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Antidepressiva und seit wenigen Jahren calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Antikörper eingesetzt. Eine ganz neue Substanzgruppe sind die sogenannten Gepante, die direkt als Antagonisten am CGRP-Rezeptor wirken. Sie werden sowohl zur Akutbehandlung von Migräneattacken als auch zu deren Prävention verabreicht.

La migraine est une maladie neurologique fréquente, souvent associée à une grande souffrance pour les personnes touchées. Dans le traitement aigu, en fonction de la gravité de la crise, on utilise surtout des analgésiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans. Pour la prophylaxie, on utilise notamment des antihypertenseurs, des anticonvulsivants, des antidépresseurs et, depuis quelques années, des anticorps anti-peptide génétique lié à la calcitonine (CGRP). Une toute nouvelle classe thérapeutique, les « gépants », agissent directement comme antagonistes du récepteur CGRP. Ils sont utilisés tant comme traitement aigu des crises de migraine qu'en prophylaxie.

In der Schweiz leiden bis zu einer Million Menschen unter Migräne, Frauen mehr als doppelt so häufig wie Männer.<sup>1,2</sup> Charakteristische Symptome sind attackenartige, oft einseitig pulsierende Kopfschmerzen, die von Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Empfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und bestimmten Gerüchen begleitet sein können und in der Regel 4 bis 72 Stunden andauern.<sup>3</sup> Eine Migräne gilt als chronisch, wenn der Kopfschmerz über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten an mindestens 15 Tagen pro Monat auftritt und an 8 oder mehr Tagen pro Monat die Kriterien eines Migränekopfschmerzes erfüllt.<sup>4</sup> Etwa 10 bis 15 % aller Migränepatienten entwickeln vor dem Einsetzen der Kopfschmerzen eine «Aura», die durch neurologische Symptome wie visuelle Störungen, Geschmacks- oder Gefühlsstörungen gekennzeichnet ist und etwa 15 bis 30 Minuten andauert.<sup>5</sup> Migräne ist eine der häufigsten Ursachen für Krankschreibungen am Arbeitsplatz und kann das Familien- bzw. gesellschaftliche Leben der betroffenen Patienten stark einschränken.<sup>6</sup> Darüber hinaus löst die Erkrankung bei vielen Betroffenen einen erheblichen Leidensdruck aus und beeinträchtigt die Lebensqualität.<sup>7</sup> Viele Patienten mit chronischer Migräne nehmen over-the-counter (OCT)-Medikamente<sup>8</sup> ein, ohne ihren Arzt darüber zu informieren. Dieser könnte den Betroffenen jedoch gleich zu Beginn der Erkrankung die für sie geeigneten Substanzen empfehlen und sie auch im weiteren Verlauf unterstützen. Denn ein optimales Migränemanagement erfordert sowohl eine wirksame Akuttherapie als auch eine adäquate Prophylaxe gegen weitere Migräneattacken.

### Akute medikamentöse Behandlung der Migräne

Ziel einer medikamentösen Migräne-Therapie ist es, den Kopfschmerz und die Begleitsymptome möglichst rasch zu lindern. Dabei werden im Wesentlichen folgende Wirkstoffe eingesetzt.

#### NSARs

Zur medikamentösen Therapie von Migräneattacken geringer Intensität, die den Alltag der Betroffenen nicht behindern, empfiehlt die Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG) NSARs<sup>9</sup> und andere Analgetika.<sup>8</sup> In der Schweiz sind verschiedene Diclofenac- und Ibuprofen-Präparate zur Behandlung von Migräneanfällen zugelassen, die meist oral, aber auch rektal verabreicht werden.<sup>9</sup> Es können auch Acetylsalicylat, Metamizol, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenazon oder Paracetamol zum Einsatz kommen.<sup>8,10</sup>

#### Triptane

Bei mittlerer und hoher Schmerzintensität sollten die Patienten laut SKG vorwiegend mit Triptanen behandelt werden, da diese spezifisch bei Migräne den stärksten Effekt haben.<sup>8</sup> Die Substanzen wirken als Serotonin-Agonisten, binden also selektiv an die Serotonin-Rezeptoren auf den Blutgefässen, was dazu führt, dass sich die Gefässe in den Hirnhäuten verengen und der Migräneanfall so unterbrochen wird.<sup>11</sup> Zudem hemmen sie die Freisetzung entzündlicher Neuropeptide im Gehirn sowie die Weiterleitung von Schmerzimpulsen.<sup>11</sup> In der Schweiz sind folgende Triptane zur Behandlung der Migräne zugelassen: Almotriptan, Eletriptan,

Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan.<sup>9</sup> Die Substanzen werden meist oral in Form von Filmtabletten oder Schmerztabletten eingenommen. Sumatriptan und Zolmitriptan sind auch als Nasenspray und Sumatriptan darüber hinaus als Injektionslösung erhältlich.<sup>9</sup> Die einzelnen Triptane unterscheiden sich voneinander im Hinblick auf die Zeit bis zum Wirkungseintritt, die Dauer der analgetischen Wirkung und die Verträglichkeit. So wirkt subkutan injiziertes Sumatriptan am schnellsten, unter den oralen Triptanen sind es Eletriptan und Rizatriptan. Naratriptan und Frovatriptan haben die längste Wirkdauer. Almotriptan und Eletriptan werden in der Regel am besten vertragen.<sup>8</sup>

#### Antiemetika

Bei Bedarf sollten bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Attacke bzw. während der Aura Medikamente gegen Übelkeit wie Metoclopramid oder Domperidon eingenommen werden, da diese dafür sorgen, dass das Migräne- bzw. Schmerzmittel im Körper verbleibt.<sup>11</sup> Zudem regen Antiemetika die Magen-Darmtätigkeit an und fördern so die Aufnahme der NSARs bzw. Triptane.<sup>11</sup> In der Schweiz ist Metoclopramid (Filmtabletten, Injektionslösung, Tropfen, Trinklösung) zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanfällen zugelassen.<sup>9</sup>

#### Zavegepant – neuer Wirkstoff als Nasenspray

Mit Zavegepant hat die US-amerikanische Arzneimittelagentur Food and Drug Administration (FDA) erstmals einen CGRP-Antagonisten<sup>c</sup> als Nasenspray zur Behandlung akuter Migräneattacken zugelassen.<sup>12</sup>

Es handelt sich hierbei um eine niedermolekulare Verbindung «small molecule», die an den Rezeptor des CGRP bindet und so dessen Wirkung hemmt. Das Neuropeptid CGRP wirkt stark vasodilatatorisch sowie entzündungsfördernd und spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Migränekopfschmerzen.<sup>6</sup> Zavegepant kann – ähnlich wie die beiden Triptane Sumatriptan und Zolmitriptan – als Nasenspray appliziert werden. Da viele Migränepatienten unter Übelkeit leiden und deshalb keine Tabletten einnehmen können, ist die nasale Applikation von Vorteil und ermöglicht zudem eine schnelle Resorption über die Schleimhäute, so dass die Wirkung rasch einsetzt.<sup>13</sup> Im Vergleich zu injizierbaren Substanzen entfällt bei der nasalen Formulierung das für manche Patienten unangenehme Spritzen.

Im Rahmen der beiden randomisierten doppelblinden Zulassungsstudien wurde Zavegepant (10 mg) mit Placebo verglichen.<sup>14,15</sup> Die beiden primären Endpunkte waren Schmerzfreiheit sowie die Befreiung von dem Symptom, das der Patient am störendsten empfand, jeweils innerhalb von zwei Stunden nach nasaler Applikation. Die Schmerzfreiheit wurde in Studie 1 von 24 % der Patienten unter Zavegepant erreicht gegenüber 15 % in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$ ).<sup>14</sup> In Studie 2 waren es 22,5 % versus 15,5 % ( $p=0,0113$ ).<sup>15</sup> Das störendste Symptom verschwand in Studie 1 nach zwei Stunden bei 40 % der Patienten unter Zavegepant im Vergleich zu 31 % unter Placebo ( $p=0,0012$ ).<sup>14</sup> In Studie 2 betrug die entsprechenden Werte 41,9 % versus 33,7 % ( $p=0,0155$ ).<sup>15</sup>

Medikamentöse Therapie von Migräneattacken			
Therapie bei Übelkeit und/oder Erbrechen	Schmerzmittel p.o.		
	<b>Therapie mit Analgetika/NSAR</b> - ASS 1000 mg oder ASS 900 mg + MCP 10 mg - Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg - Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg - Naproxen 500 mg - Phenazon 500–1000 mg - Kombinationsanalgetika: 2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol 200 mg/265 mg + Koffein 50 mg/65 mg	<b>bei KI gegen NSAR</b> Paracetamol 1000 mg oder Metamizol 1000 mg oder Phenazon 500–1000 mg	
	(mittel-)schwere Migräneattacken und bei (bekanntem) fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel		
	<b>Triptan-Therapie</b> schneller Wirkeintritt: - Sumatriptan 3 mg/6 mg s.c. - Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p.o. - Rizatriptan 5 mg/10 mg p.o. - Zolmitriptan 5 mg nasal mittelschneller Wirkeintritt und länger anhaltende Wirkung: - Sumatriptan 50 mg/100 mg p.o. - Zolmitriptan 2,5 mg/5 mg p.o. - Almotriptan 12,5 mg p.o. langsamer Wirkeintritt mit lang anhaltender Wirkdauer: - Naratriptan 2,5 mg p.o. - Frovatriptan 2,5 mg p.o.	<b>falls Monotherapie mit Triptan unzureichend</b> Triptan + NSAR  <b>bei Wiederkehrkopfschmerz</b> erneute Einnahme eines Triptans frühestens nach 2h oder initiale Kombinationstherapie Triptan + lang wirksames NSAR	
Metoclopramid 10 mg p.o./Supp. oder Domperidon 10 mg p.o.	<b>bei KI gegen Triptane oder Unwirksamkeit von Analgetika/NSARs/Triptanen</b> Rimegepant 75 mg p.o.* oder Lasmiditan 50 mg/100 mg/200 mg p.o.* *Präparate zugelassen, Herbst 2022 noch nicht verfügbar		
Notfall-Akutmedikation bei Migräneattacken			
Metoclopramid 10 mg i.v.	Lysin-Acetylsalicylat 1000 mg i.v.	Sumatriptan 6 mg s.c. oder ggf. 3 mg s.c.	Prednison beim Status migraenosus

Abbildung 1. Akutmedikation bei Migräneattacken (nach 10).

**Ditane**

Eine weitere neue Wirkstoffklasse zur akuten Behandlung der Migräne sind Ditane. Diese wirken – ähnlich wie Triptane – am Serotoninrezeptor, allerdings nicht an den Subtypen 5-HT1B und 5-HT1D, sondern selektiv an 5-HT1F.<sup>16</sup> Dadurch haben Ditane im Gegensatz zu Triptanen keine vasokonstriktive Wirkung auf die peripheren Blutgefäße und können daher auch bei zusätzlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.<sup>16</sup> In der EU ist Lasmiditan zur Akutbehandlung von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zugelassen.<sup>17</sup> In der Schweiz gibt es bislang (Stand Juni 2023) noch keine derartige Zulassung.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) empfehlen folgende Vorgehensweise bei der Behandlung akuter Migräneattacken (Abbildung 1).<sup>10</sup>

**Prävention gegen Migräneattacken**

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe wird empfohlen bei monatlich drei oder mehr Migräneattacken, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, bei Attacken, die regelmässig länger als 72 Stunden andauern, bei komplizierten Attacken mit langanhaltender Aura, bei zunehmender Attackenfrequenz und immer häufigerer Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln sowie bei fehlender Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der Akuttherapie.<sup>10</sup> Ziel der Prophylaxe ist es, die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken zu verringern und das Risiko für Kopfschmerzen infolge einer übermässigen Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln zu senken.<sup>10</sup> Dabei können verschiedene Wirkstoffgruppen zum Einsatz kommen.

**Antihypertensiva**

Blutdrucksenkende Medikamente wie die Betablocker Propranolol, Metoprolol und Bisoprolol sowie der Kalziumkanalblocker Flunarizin sind wirkungsvolle Substanzen zur Migräneprophylaxe.<sup>10</sup> Für einige Sartane und ACE-Hemmer konnte ebenfalls eine präventive Wirksamkeit nachgewiesen werden, wobei hier die Evidenzlage schwächer ist als bei Betablockern und Flunarizin.<sup>10</sup> In der Schweiz sind Metoprolol, Propranolol und Flunarizin zur Migräneprophylaxe zugelassen.<sup>9</sup> Diese werden oral in Form von Filmtabletten oder Retard-Tabletten bzw. -Kapseln eingenommen.

**Antikonvulsiva**

Das Antiepileptikum Topiramate belegte in zahlreichen randomisierten Studien seine Wirksamkeit bei der Migräneprophylaxe.<sup>10</sup> Auch Valproat konnte in mehreren Studien die Frequenz der Migräneattacken deutlich reduzieren.<sup>10</sup> Für Lamotrigin und Levetiracetam wurde in kleineren, nicht placebokontrollierten Studien gezeigt, dass sie die Häufigkeit von Migräneattacken verringern, wobei Lamotrigin hier nur bei einer Migräne mit Aura wirksam ist.<sup>10</sup> Zonisamid zeigt in einer Vergleichsstudie eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Topiramate.<sup>10</sup> In der Schweiz ist Topiramate (Filmtabletten, Kapseln) für die Prävention gegen Migräneattacken zugelassen.<sup>9</sup>

**Antidepressiva**

Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin konnte im Rahmen von Metaanalysen eine prophylaktische Wirksamkeit gegen Migräneattacken nachweisen.<sup>10</sup> Auch der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und das trizyklische Antidepressivum Opipramol können zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, wobei hier die Evidenz jedoch geringer als beim Amitriptylin ist.<sup>10</sup> In der Schweiz ist Amitriptylin (Filmtabletten) zur Migräneprophylaxe zugelassen.<sup>9</sup>

**Onabotulinumtoxin A**

Das Botulinumtoxin zeigte in mehreren kontrollierten und Real-World-Studien bei chronischer Migräne eine gute prophylaktische Wirksamkeit gegen Attacken.<sup>10</sup> In der Schweiz ist Onabotulinumtoxin A (Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung) für die

Prophylaxe gegen Kopfschmerzen bei erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne zugelassen.<sup>9</sup>

**Migräneprophylaxe mit CGRP-spezifischen Wirkstoffen**

**Gepante**

Ähnlich wie Zavegepant wirkt auch die niedermolekulare Verbindung Atogepant als CGRP-Rezeptor-Antagonist. Die oral in Form von Tabletten einzunehmende Substanz wird jedoch zur Prävention gegen Migräneattacken und nicht zur akuten Behandlung eingesetzt. Atogepant ist in den USA bereits zur vorbeugenden Therapie von episodischer Migräne bei Erwachsenen zugelassen.<sup>18</sup> Eine weiterer Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist Rimegepant. Die ebenfalls oral applizierbare Substanz ist in den USA und in Europa zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, aber auch zur Akuttherapie zugelassen.<sup>19</sup> Beide Substanzen haben in der Schweiz bisher (Stand: Juni 2023) noch keine Zulassung erhalten.

**CGRP-Antikörper**

Ebenfalls eine neue Strategie zur Prävention gegen Migräneattacken bietet der Einsatz von monoklonalen CGRP-Antikörpern (Tabelle 1). Diese setzen – ähnlich wie Gepante – am CGRP an, wobei sich die Wirkung entweder direkt gegen CGRP oder gegen den CGRP-Rezeptor richtet.<sup>6</sup> In der Schweiz sind aktuell vier CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe zugelassen: Erenumab<sup>20</sup> (seit 2018), Fremanezumab (siehe Kasten)<sup>21</sup> und Galcanezumab<sup>22</sup> (beide seit 2019) sowie Eptinezumab (seit 2021).<sup>23</sup> Die subkutan injizierbaren CGRP-Antikörper Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab können durch den Patienten selbst in die Bauchdecke oder in den Oberschenkel verabreicht werden.<sup>20-22</sup> Die Infusionsbehandlung mit Eptinezumab wird durch medizinische Fachpersonen durchgeführt und überwacht.<sup>23</sup> Die Indikation für die Therapie mit einem CGRP-Antikörper muss durch einen Arzt mit Erfahrung auf dem Gebiet der Migränebehandlung gestellt werden, der die weitere Behandlung auch begleitet.<sup>20-23</sup> Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden.<sup>10</sup> Dies ist vor allem dann sinnvoll, wenn dabei ein Wechsel der Zielstruktur erfolgt (Erenumab auf Fremanezumab, Galcanezumab bzw. Eptinezumab oder umgekehrt).<sup>10</sup>

Tabelle 1. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper, die in der Schweiz aktuell (Stand Juni 2023) zur Prophylaxe gegen Migräne zugelassen sind. HWZ (t½), Halbwertszeit; i.v., intravenös; s.c., subkutan (nach 20-23).

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
<b>Anwendungsgebiet</b>	Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.			
<b>Art der Anwendung</b>	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Infusion i.v.
<b>Dosierung</b>	70 oder 140 mg 1 x monatlich	225 mg 1 x monatlich oder 3 x 225 mg vierteljährlich	2 x 120 mg Loading Dosis, danach 120 mg 1 x monatlich	100 oder 300 mg 1 x alle 12 Wochen
<b>IgG-Subtyp</b>	Humaner monoklonaler IgG2-Antikörper	Humanisierter monoklonaler IgG2Δa-Antikörper	Humanisierter, monoklonaler IgG4-Antikörper	Humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper
<b>Zielstruktur</b>	CGRP-Rezeptor	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand
<b>HWZ (t½)</b>	28 Tage	30 Tage	27 Tage	27 Tage

Dass Migräne-Patienten von der Prophylaxe mit einem CGRP-Antikörper – trotz vorheriger Mehrfach-Medikation – profitieren können, zeigen die Daten von FRIEND-2.<sup>24</sup> In die prospektive, multizentrische Kohortenstudie wurden 148 Patienten mit hochfrequenter episodischer oder chronischer Migräne (HFEM oder CM) eingeschlossen, bei denen zuvor mindestens drei Therapien mit einem trizyklischen Antidepressivum, einem Antikonvulsivum und einem Betablocker oder mit Onabotulinumtoxin A (bei Patienten mit CM) versagt hatten. Diese erhielten über mindestens 24 Wochen Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich). Bei den Patienten mit HFEM konnte die Anzahl der monatlichen Migränetage in den Wochen 21 bis 24 um 6,9 Tage reduziert werden im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). Bei den Patienten mit CM verringerte sich die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage im gleichen Zeitraum um 14,2 Tage gegenüber der Baseline ( $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse konnten durch Real-World-Daten bestätigt werden. In einer retrospektiven, panel-basierten Studie wurden die Fallberichte von 421 klinischen Ärzten über insgesamt 1003 Migränapatienten ausgewertet.<sup>25</sup> Bei 82,9 % der Patienten hatten zuvor mindestens zwei Therapien bereits versagt. Im Ergebnis konnten die monatlichen Migräne- bzw. Kopfschmerztage durch die Prophylaxe mit Fremanezumab in Monat 1 um durchschnittlich 4,6 Tage (36,2 %) bzw. 4,7 Tage (33,6 %), in Monat 3 um 6,7 Tage (52,8 %) bzw. 6,8 Tage (48,6 %) und in Monat 6 um 9,2 Tage (72,4 %) bzw. 9,8 Tage (70,0 %) im Vergleich zum Ausgangswert reduziert werden.

Die DGN/DGMKG-Leitlinien empfehlen folgende Vorgehensweise bei der Prophylaxe gegen Migräneattacken (**Abbildung 2**).<sup>10</sup>

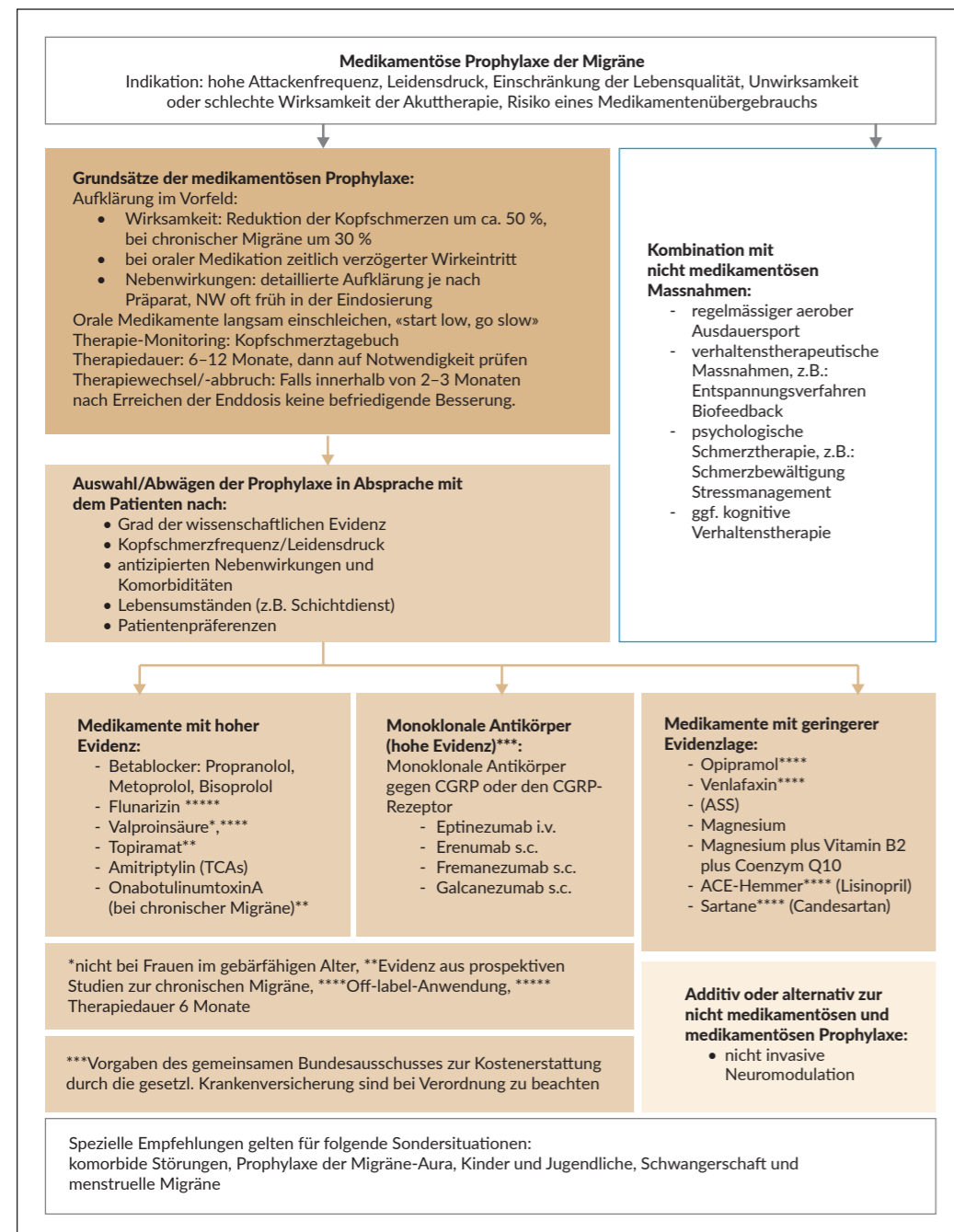


Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe gegen Migräneattacken (nach 10).

Kasten

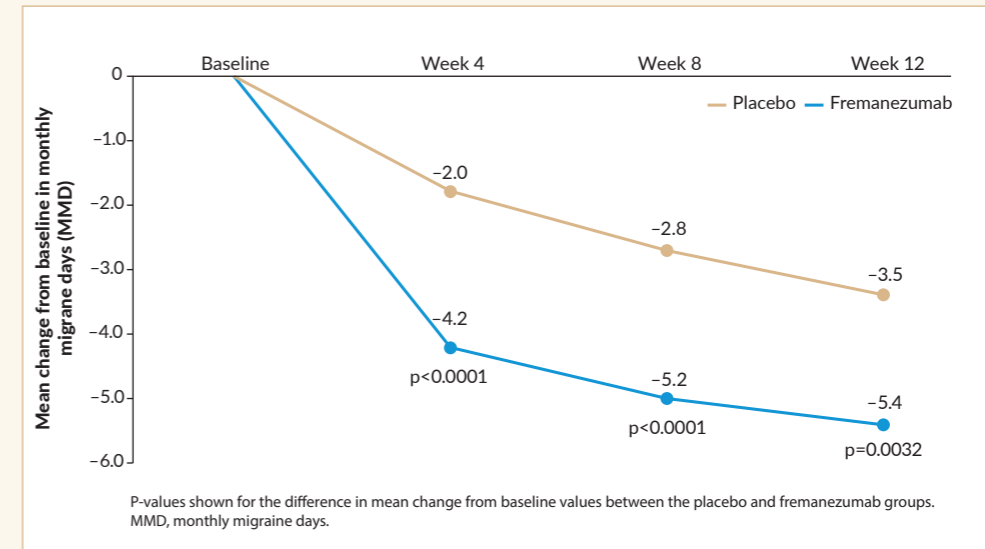


Abbildung 3. Veränderung der monatlichen Migränetage (MMD) gegenüber dem Ausgangswert während der 12-wöchigen Doppelblindphase. Die Patienten profitierten unter Fremanezumab von einer signifikant reduzierten Anzahl an Migränetagen im Vergleich zu Placebo (nach 26).

**Studiendaten bestätigen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fremanezumab**

Fremanezumab ist einer von vier in der Schweiz zugelassenen CGRP-Antikörpern, die zur prophylaktischen Behandlung der Migräne bei Erwachsenen eingesetzt werden können.<sup>21</sup> Mehrere Studien belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie.

So wurden in die doppelblinde, multizentrische Phase-IV-Studie UNITE 353 Erwachsene mit episodischer Migräne und Major Depression eingeschlossen.<sup>26,27</sup> Nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten die Patienten entweder Fremanezumab oder Placebo. Nach 12 Wochen war die mittlere Anzahl der monatlichen Migränetage (MMD) unter Fremanezumab um 5,4 Tage reduziert im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber 3,5 Tagen in der Placebogruppe ( $p=0,0032$ ; **Abbildung 3**). Bei 40 % hatte sich die Anzahl der MMD um  $\geq 50$  % verringert, während dies in der Placebogruppe nur bei 25 % der Fall war ( $p=0,0015$ ). Auch die Funktionsfähigkeit verbesserte sich unter Fremanezumab signifikant im Vergleich zur Placebogruppe, und zwar sowohl im HIT-6-Gesamtscore<sup>d</sup> (-8,8 vs -5,2;  $p \leq 0,0001$ ) als auch im CGI-S-Gesamtscore<sup>e</sup> (-1,1 vs -0,8;  $p=0,0030$ ). Gleichzeitig wurde Fremanezumab von den Patienten gut vertragen. Am häufigsten kam es zu Infektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Obwohl Depressionen als Prädiktor für ein schlechteres Therapieansprechen und eine Chronifizierung der Migräne gelten, profitierten die Patienten demnach von der Behandlung mit Fremanezumab durch signifikante klinische Verbesserungen.

Dass Fremanezumab für Migränapatienten auch unter Real-World-Bedingungen von Vorteil ist, belegen die Daten von FINESSE.<sup>28,29</sup> Hierzu wurden 867 Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne eingeschlossen, die mit Fremanezumab behandelt wurden.

Eine Interimsanalyse 12 Monate nach Studienbeginn zeigte, dass durch die Therapie bei 52,9 % der Patienten die MMD um  $\geq 50$  % reduziert werden konnten (**Abbildung 4**). Die durchschnittliche Anzahl der monatlichen Migränetage sank von 12,8 Tagen zu Studienbeginn auf 5,3 Tage nach 6 Monaten und blieb dann bis Monat 12 konstant. Eine Subgruppenanalyse derjenigen 153 Patienten, die überwiegend wegen fehlender Wirksamkeit von einem anderen CGRP-Antikörper auf Fremanezumab umgestellt wurden, ergab innerhalb von drei Monaten eine durchschnittliche Verringerung der MMD von 13,6 auf 7,2 Tage. Bei 42,8 % dieser Patienten verringerte sich die Anzahl der MMD um  $\geq 50$  %.

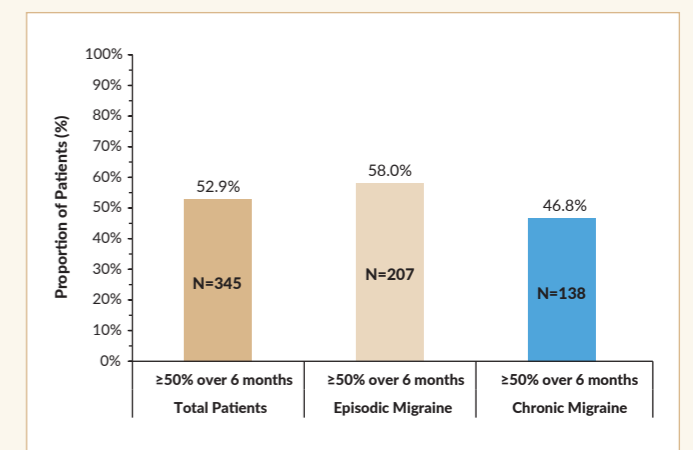


Abbildung 4. Anteil der Patienten, die in der Interimsanalyse von FINESSE eine Verringerung der monatlichen Migränetage (MMD) um  $\geq 50$  % gegenüber dem Ausgangswert erreichten (nach 28).

Kasten

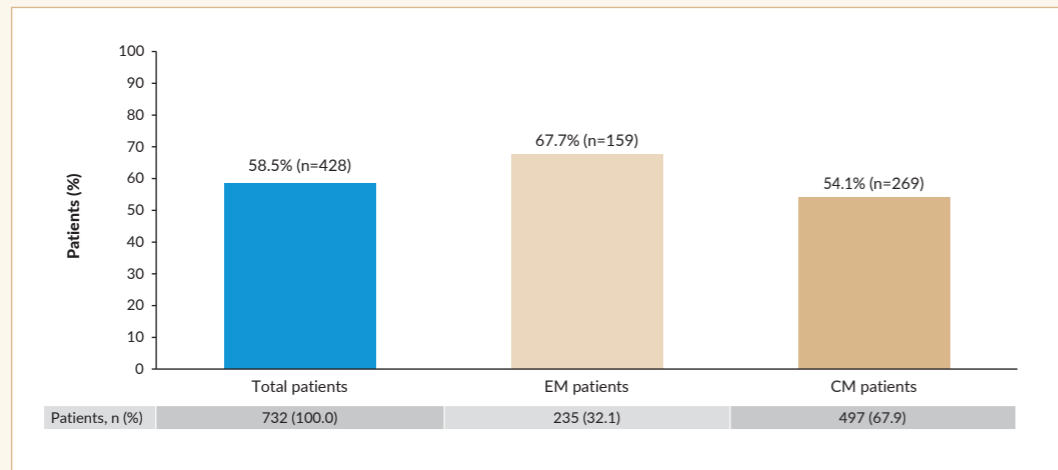


Abbildung 5. Anteil der Patienten, die in der Interimsanalyse von PEARL eine Verringerung der monatlichen Migränetage (MMD) um  $\geq 50\%$  gegenüber dem Ausgangswert erreichen. CM, chronische Migräne; EM, episodische Migräne (nach 31).

Diese Daten werden durch die prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie PEARL bestätigt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Fremanezumab ebenfalls unter Alltagsbedingungen untersucht wurden.<sup>30,31</sup> In die prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie der Phase IV wurden 968 Erwachsene mit chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen und mit Fremanezumab in unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Nachdem alle Patienten mindestens 6 Monate Fremanezumab erhalten hatten, erfolgte die 3. Interimsanalyse. Diese ergab, dass

durch die Therapie bei 58,5 % eine Verringerung der monatlichen Migränetage um  $\geq 50\%$  erreicht wurde (Abbildung 5). Die Anzahl der MMD wurde von durchschnittlich 14,6 Tagen zu Studienbeginn auf 6,1 Tage in Monat 12 verringert. Auch die mittels NRS' gemessene Schwere der Migräneattacken konnte von 6,8 auf 5,1 Punkte reduziert werden, ebenso wie die Dauer der Attacken von 8,4 auf 6,1 Stunden. Das Sicherheitsprofil von Fremanezumab stimmte mit dem früherer Studien überein.

a OTC: over-the-counter (rezeptfrei erhältliche Medikamente) b NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum c CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide d HIT-6: Headache Impact Test-6 Peptide e CGI-S: Clinical Global Impression Scale f NRS: Numerische Rating-Skala

- Migräne. Inselspital Bern. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://neurochirurgie.insel.ch/funktionell-schmerz/schmerz/migraene>.
- Stieger-Tonder M, Agosti R. Anti-CGRP-Antikörper: Wo stehen wir und wo soll es hingehen?. Universimed. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.universimed.com/ch/article/neurologie/anti-cgrp-antikoerper-289859>.
- Migräne. Gelbe Liste. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/migraene>.
- Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. Jul 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
- Was ist Migräne?. Neurologen und Psychiater im Netz. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/migraene/>.
- Update Migräneprophylaxe: Metaanalyse bestätigt Erfolg der CGRP-Rezeptoren. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://dgn.org/presse/pressemitteilungen/update-migraeneprophylaxe-metaanalyse-bestaetigt-erfolg-der-cgrp-rezeptoren/>.
- Auswirkungen und Verlauf bei Migräne. Neurologen und Psychiater im Netz. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/migraene/auswirkungen/verlauf/>.
- Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.headache.ch/download/Content\\_attachments/FileBaseDoc/SKG\\_Therapieempfehlungen\\_DEF\\_19\\_WEB.pdf](https://www.headache.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/SKG_Therapieempfehlungen_DEF_19_WEB.pdf).
- Migräne. Compendium.ch. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/search?q=Migr%C3%A4ne>.
- Diener HC, Förderreuther S, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraene-attacke-und-prophylaxe-der-migraene-2022>.
- Akute Migräne-Therapie. Neurologen und Psychiater im Netz. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/migraene/akut-therapie/#:~:text=Triptane%20besetzen%20die%20Bindungsstellen%20von,sowie%20die%20Fortleitung%20von%20Schmerzpulsen>.

- FDA Approves Zavegepant (ZAVZPRET™). American Migraine Foundation. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/fda-approves-zavegepant/>.
- Diener HC. Ein Gepant-Nasenspray ist wirksam bei Migräneattacken. Springer Link. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15005-022-3109-3>.
- Lipton RB, Croop R, Stock DA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2023;03/01/ 2023;22(3):209-217. doi:10.1016/S1474-4422(22)00517-8
- Croop R, Madonia J, Stock DA, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache*. 2022 2022;62(9):1153-1163. doi:10.1111/head.14389
- Neue Migräne-Leitlinie der DGN und DMKG: neue Substanzklassen, Stimulationsverfahren und Apps. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://dgn.org/artikel/neue-migraene-leitlinie-der-dgn-und-dmkg-neue-substanzklassen-stimulationsverfahren-und-apps>.
- Rayvow. European Medicines Agency (EMA). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rayvow>.
- Qulipta. Food and Drug Administration (FDA). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf).
- Vydura. European Medicines Agency (EMA). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_de.pdf).
- Aimovig®. Fachinformation. Swissmedic. [Aufgerufen im Februar 2022]. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
- Ajovy®. Fachinformation. Swissmedic. [Aufgerufen im März 2022]. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
- Emgality®. Fachinformation. Swissmedic. [Aufgerufen im Mai 2022]. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
- Vyepti®. Fachinformation. Swissmedic. [Aufgerufen im Oktober 2022]. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
- Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al. Early and sustained effi-

cacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;03/23/ 2023;24(1):30. doi:10.1186/s10194-023-01561-w

- Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *The Journal of Headache and Pain*. 2022/04/11/ 2022;23(1):47. doi:10.1186/s10194-022-01411-1
- McAllister P, Ramirez Campos V, Roth-Ben Arie Z, et al. Impact of Fremanezumab Treatment on Disability Outcomes in Patients with Migraine and Major Depressive Disorder: Results of the UNITE Study. P-232; presented at the 65th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS), 15-18 June 2023; Austin, TX, United States.
- Lipton R, Barbanti P, Ramirez Campos V, et al. Efficacy of Fremanezumab Treatment in Reducing Monthly Migraine Days in Patients with Migraine and Major Depressive Disorder: Results from the UNITE Study. P-231; presented at the 65th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS), 15-18 June 2023; Austin, TX, United States.
- Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Fremanezumab for Migraine Prevention: Interim Analysis of the Non-Interventional FINESSE Study. Presented at DGN Kongress 01th - 05th November 2022.
- Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Real-World Effectiveness of Fremanezumab in Patients with Migraine who switched from another mAb targeting the CGRP pathway (subgroup analysis from FINESSE). Presented at Deutscher Schmerzkongress 19th - 22nd October 2022.
- Tassorelli C, Mitsikostas D, Amin FM, Kokturk P, Schankin CJ, Sahin G. Impact of Fremanezumab Initiation on Migraine Severity and Duration of Remaining Attacks: 3rd Interim Analysis of the PEARL Study. EPO-583; presented at the 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN); 1-4 July 2023; Budapest, Hungary.
- Ashina M, Mitsikostas D, Amin FM, Kokturk P, Schankin CJ, Sahin G. Real-world effectiveness & safety of fremanezumab in migraine: 3rd interim analysis of the pan-European PEARL study. Presented at the 9th Congress of the European Academy of Neurology; 1-4 July 2023; Budapest, Hungary.





# Migräne: CGRP-Therapien als neue Option

## Migraine : les traitements ciblant le CGRP comme nouvelle option

In der Akuttherapie der Migräne kommen bislang vor allem Analgetika wie NSARs und Triptane zum Einsatz.<sup>1</sup> Zur Prophylaxe gegen Anfälle werden unter anderem Antihypertensiva, Antikonvulsiva und Antidepressiva angewendet.<sup>2</sup> Seit wenigen Jahren können Migränepatienten aber auch prophylaktisch mit Antikörpern behandelt werden, die gegen das vasodilatatorisch wirkende und entzündungsfördernde Neuropeptid CGRP<sup>a</sup> oder dessen Rezeptor gerichtet sind.<sup>3-7</sup> Eine ganz neue Wirkstoffgruppe sind die sogenannten Gepante – niedermolekulare Substanzen, die als Antagonisten am CGRP-Rezeptor wirken und sowohl zur Akutbehandlung als auch zur Prävention verabreicht werden.<sup>8-11</sup>

Jusqu'à présent, ce sont surtout les analgésiques comme que les AINS et les triptans qui étaient utilisés dans le traitement aigu de la migraine.<sup>1</sup> Pour la prophylaxie des crises, on utilise notamment des antihypertenseurs, des anticonvulsifs et des antidépresseurs.<sup>2</sup> Depuis quelques années, toutefois, les patients souffrant de migraine peuvent également recevoir une prophylaxie par des anticorps dirigés contre le neuropeptide CGRP (qui a un effet vasodilatateur et favorise l'inflammation) ou contre son récepteur.<sup>3-7</sup> Les « gépants », une nouvelle classe thérapeutique composée de substances de faible poids moléculaire, agissent comme antagonistes du récepteur CGRP et sont administrés aussi bien pour le traitement aigu que pour la prophylaxie de la migraine.<sup>8-11</sup>

Zur akuten medikamentösen Therapie einer Migräne werden bei Attacken geringer Intensität bislang nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und andere Analgetika eingesetzt.<sup>1</sup> Bei mittlerer und hoher Schmerzintensität werden die Patienten vorwiegend mit Triptanen behandelt, da diese spezifisch bei Migräne den stärksten Effekt haben.<sup>1</sup> Zur Migräneprophylaxe werden Medikamente ganz unterschiedlicher Wirkstoffgruppen empfohlen. Hierzu gehören unter anderem Antihypertensiva wie die Betablocker Propranolol, Metoprolol und Bisoprolol sowie der Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antikonvulsiva wie Topiramat, Antidepressiva wie das trizyklische Amitriptylin und Botulinumtoxin A.<sup>2</sup>

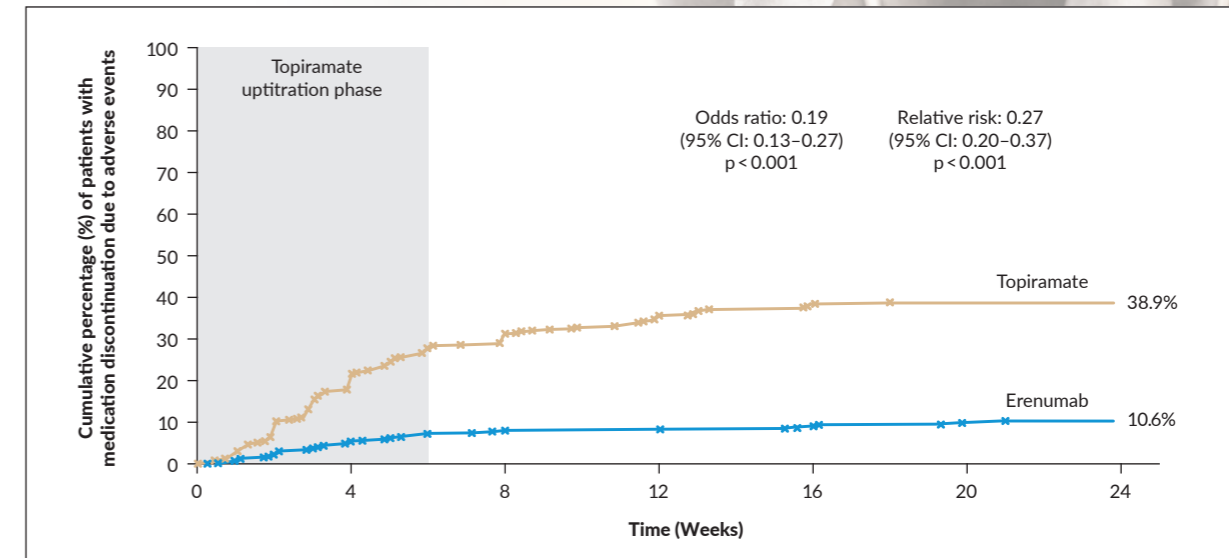
### CGRP-Antikörper wirken zielgerichtet gegen Migränekopfschmerzen

Eine neue Strategie zur Prävention gegen Migräneattacken ist der Einsatz von CGRP-Antikörpern (Tabelle 1). Diese zielen auf das Neuropeptid CGRP ab, das stark vasodilatatorisch sowie entzündungsfördernd wirkt und eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Migränekopfschmerzen spielt.<sup>7</sup> CGRP-Antikörper binden entweder

direkt an CGRP oder an dessen Rezeptor und hemmen so die Wirkung des Neuropeptids. In der Schweiz sind derzeit (Stand: August 2023) die vier CGRP-Antikörper Erenumab,<sup>3</sup> Fremanezumab,<sup>4</sup> Galcanezumab<sup>5</sup> und Eptinezumab<sup>6</sup> zur Migräneprophylaxe zugelassen. Die ersten drei Substanzen können vom Patienten selbst subkutan in die Bauchdecke oder in den Oberschenkel injiziert werden.<sup>3-5</sup> Eptinezumab wird per Infusion durch medizinisches Fachpersonal verabreicht. Die Kosten für die Behandlung mit einem CGRP-Antikörper werden in der Schweiz von den Krankenkassen derzeit nur vergütet, wenn die Patienten seit mindestens einem Jahr unter einer chronischen oder episodischen Migräne leiden und zuvor mindestens zwei prophylaktische Standardtherapien versagt haben bzw. nicht vertragen wurden oder wenn keine andere Prophylaxe infrage kommt.<sup>12</sup> Dabei darf die Behandlung sechs Monate nach Therapiebeginn nur dann fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl der Migränetage pro Monat um mindestens 50 % reduziert wurde im Vergleich zum Durchschnittswert für die drei Monate vor Therapiebeginn.<sup>12</sup>

**Tabelle 1. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper, die in der Schweiz aktuell (Stand August 2023) zur Prophylaxe gegen Migräne zugelassen sind.** HWZ (t<sub>1/2</sub>), Halbwertszeit; i.v., intravenös; s.c., subkutan (nach 3-6).

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
<b>Anwendungsgebiet</b>	Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.			
<b>Art der Anwendung</b>	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Infusion i.v.
<b>Dosierung</b>	70 oder 140 mg 1 x monatlich	225 mg 1 x monatlich oder 3 x 225 mg vierteljährlich	2 x 120 mg Loading Dosis, danach 120 mg 1 x monatlich	100 oder 300 mg 1 x alle 12 Wochen
<b>IgG-Subtyp</b>	Humaner monoklonaler IgG2- Antikörper	Humaner monoklonaler IgG2Δa-Antikörper	Humanisierter, monoklonaler IgG4- Antikörper	Humanisierter monoklonaler IgG1- Antikörper
<b>Zielstruktur</b>	CGRP-Rezeptor	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand	CGRP-Ligand
<b>HWZ (t<sub>1/2</sub>)</b>	28 Tage	30 Tage	27 Tage	27 Tage



**Abbildung 1. Abbruchraten von Patienten der HER-MES-Studie.** Unter Erenumab brachen signifikant weniger Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab als unter Topiramat (nach 13).

### HER-MES-Studie: Erenumab wird besser vertragen und ist wirksamer als Topiramat

Dass Migränepatienten nicht erst nach zwei vorangegangenen Therapien, sondern bereits in der ersten Linie von einer Behandlung mit Erenumab profitieren können, zeigen die Ergebnisse von HER-MES.<sup>13</sup> In die doppelblinde kontrollierte Multicenter-Studie wurden 777 erwachsene Patienten eingeschlossen, die unter einer episodischen Migräne litten und bislang keine Migräneprophylaxe erhalten hatten (59,4 %) oder bis zu drei vorherige Therapien mit Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin und/oder Flunarizin wegen mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit abgebrochen hatten. Diese wurden nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder mit Erenumab (70 oder 140 mg/Monat, subkutan) plus Topiramat-Placebo behandelt oder erhielten stattdessen das Antikonvulsivum Topiramat in der Dosis mit optimaler Wirksamkeit (50–100 mg/Tag, oral) plus Erenumab-Placebo. Primärer Studienendpunkt war die Rate der Studienabbrecher, ein sekundärer Endpunkt war die Rate der Patienten, bei denen die Zahl der Migränetage um mehr als 50 % gegenüber der Baseline reduziert werden konnte. Die Auswertung der Daten nach 24 Wochen ergab, dass unter Erenumab signifikant weniger Patienten die Medikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen als unter Topiramat (10,6 % vs 38,9 %; p < 0,001; **Abbildung 1**). Gleichzeitig erreichten in der Erenumab-Gruppe deutlich mehr Patienten eine 50%ige Reduktion der monatlichen Migränetage als in der Topiramat-Gruppe (55,4 % vs 31,2 %;

p < 0,001). Zudem traten während der Studiendauer keine neuen Sicherheitssignale auf. Erenumab zeigte also im Vergleich zu Topiramat ein günstigeres Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofil.

### Migränetherapie mit niedermolekularen CGRP-Rezeptor-Antagonisten

Eine weitere neue Substanzklasse, deren Vertreter in der Migräneprophylaxe, aber auch in der Akuttherapie eingesetzt werden können, sind die CGRP-Rezeptor-Antagonisten, auch Gepante genannt. Es handelt sich hierbei um niedermolekulare Verbindungen («small molecules»), die reversibel die CGRP-Rezeptoren blockieren und dadurch die Effekte des Neuropeptids hemmen. In der Schweiz sind bisher (Stand: August 2023) noch keine Gepante zur Migränetherapie zugelassen. In den USA erhielt zuerst der orale CGRP-Rezeptor-Ubrogapant die Zulassung zur Akutbehandlung von erwachsenen Migränepatienten.<sup>11</sup> Das oral anzuwendende Atogepant ist in den USA zur Prophylaxe gegen episodische Migräne bei Erwachsenen zugelassen.<sup>10</sup> Ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist das ebenfalls oral einzunehmende Rimegepant, das in den USA und in Europa zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, aber auch zur Akuttherapie zugelassen ist.<sup>9</sup> Mit Zavegepant hat die US-amerikanische Arzneimittelagentur FDA im März 2023 erstmals einen CGRP-Antagonisten als Nasenspray zur Behandlung akuter Migräneattacken zugelassen.<sup>8</sup>

\* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personen- und Berufsbezeichnungen, die nachfolgend im männlichen Geschlecht aufgeführt sind, gelten daher selbstverständlich gleichermaßen für alle Geschlechter.

Interview mit Prof. Andreas R. Gantenbein, Bülach

## «Aus meiner Sicht und aus der Sicht vieler meiner Patienten handelt es sich bei den CGRP-Therapien um einen Gamechanger»

CGRP-Antikörper und niedermolekulare CGRP-Rezeptor-Antagonisten sind neue Behandlungsansätze zur Migräneprophylaxe bzw. zur Behandlung akuter Attacken. Wir sprachen mit dem Neurologen Prof. Gantenbein, Bülach, über die Bedeutung dieser Wirkstoffe für den Schweizer Markt und seine bisherigen Erfahrungen mit CGRP-Therapien.

**Prof. Dr. med. Andreas R. Gantenbein**  
Facharzt FMH für Neurologie  
Praxis Neurologie am Untertor  
Bülach



### Wie wählt man die am besten geeignete Prophylaxe gegen Migräne aus?

**Prof. Gantenbein:** Wir haben bisher im Rahmen der Prophylaxe immer versucht, die jeweils zu den individuellen Charakteristika des einzelnen Patienten passende Standardbehandlung auszuwählen, was nicht zwangsläufig die Therapie mit der höchsten Evidenz sein muss. So ist es z. B. sinnvoll, einen Migränepatienten, der einen zu hohen Blutdruck aufweist, mit einem Beta-Blocker zu behandeln, um Migräneattacken zu vermeiden. Ein Patient mit Einschlafproblemen könnte ein schlafförderndes Antidepressivum gegen seine Migräne erhalten. Bei den neuen CGRP-Wirkstoffe ist die Situation anders: Sie haben – ausser der Wirkung gegen Migräne – keine weiteren therapeutischen Effekte. Eine gezielte Auswahl auf der Basis von eventuellen Komorbiditäten entfällt somit. Allerdings sind die neuen Medikamente generell gut verträglich und bieten eine sehr gute Therapieoption. Dabei müssen die Migränepatienten in der Schweiz vorher mindestens zwei Therapielinien erhalten haben, ehe sie mit einem CGRP-spezifischen Wirkstoff behandelt werden können. In Deutschland hingegen darf Erenumab aufgrund der Daten von HER-MES<sup>13</sup> mittlerweile als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

### Wie unterscheiden sich die vier derzeit in der Schweiz zugelassenen CGRP-Antikörper?

**Prof. Gantenbein:** Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der vier zugelassenen CGRP-Antikörper liegen uns noch keine Head-to-Head-Studien vor. Ich selbst habe aber in den letzten fünf Jahren etwa 120 Patienten damit behandelt und kann daher aus eigener Erfahrung sagen, dass ich diesbezüglich bisher keine wesentlichen Unterschiede zwischen den vier Substanzen feststellen konnte. Bei allen vier CGRP-Antikörpern sehe ich zwischen 70 % bis 80 % der Patienten, die nach einem halben Jahr unter der Therapie die Anzahl der Migränetage um mindestens 50 % reduziert haben. Das sind die Bedingungen um in der Schweiz die Behandlung nach einem halben Jahr weiter fortführen zu können. Geringfügige Unterschiede bestehen auf molekularer Ebene. So handelt es sich um verschiedene humane oder humanisierte Antikörper. Unterschiede gibt es auch, was die Art der Applikation betrifft: Drei CGRP-Antikörper werden subkutan injiziert, einer wird intravenös infundiert. Die zeitlichen Intervalle, in denen die Substanzen verabreicht werden, unterscheiden sich ebenfalls. Die zeitlichen Intervalle, in denen die Substanzen verabreicht werden, unterscheiden sich ebenfalls. Diese Unterschiede besprechen ich vor der Therapieentscheidung auch gemeinsam mit meinen Patienten.

### Mit Zavegepant wurde erst kürzlich das erste CGRP-Nasenspray für die Akutbehandlung der Migräne in den USA zugelassen. Wie wirkt es und was bedeutet dies für den Schweizer Markt?

**Prof. Gantenbein:** Bisher konnten wir noch keine direkten Erfahrungen mit der Substanz sammeln, da wir in der Schweiz nicht an früheren Studien teilgenommen haben. Wir müssen uns daher auf die Erfahrungen aus den USA und die vorliegenden Studiendaten verlassen. Zavegepant ist ein niedermolekularer CGRP-Antagonist, also kein Antikörper, sondern ein «small molecule», das an den CGRP-Rezeptor bindet und dort als Antagonist wirkt. Da es über die Nasenschleimhäute aufgenommen wird, ist es – ähnlich wie die Triptane in Form von Nasenspray – sehr schnell bioverfügbar. Welche Bedeutung die Zulassung von Zavegepant in den USA für den Schweizer Markt haben wird, ist im Moment schwer abzuschätzen. Bisher gibt es mit den oralen Substanzen Ubrogapant, Rimegepant, Atogepant und dem Nasenspray Zavegepant vier niedermolekulare CGRP-Antagonisten, die zur Akutbehandlung der Migräne (Zavegepant, Rimegepant, Ubrogapant) bzw. zur Prophylaxe (Atogepant, Rimegepant) eingesetzt werden können. Davon ist jedoch noch keiner für den Schweizer Markt zugelassen. Grundsätzlich wäre es wünschenswert, wenn in der Schweiz weitere Medikamente zur Akutbehandlung der Migräne eingesetzt werden könnten, insbesondere bei Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen. Auch bei der Migräneprophylaxe wäre es von Vorteil, wenn weitere Medikamente zur Verfügung stünden, zumal die bisherigen Erfahrungen aus den USA zeigen, dass die niedermolekularen Substanzen von den Patienten sehr gut vertragen werden.

### Wie haben die CGRP-Therapien die Behandlung der Migräne auf dem Schweizer Markt bislang verändert?

**Prof. Gantenbein:** Aus meiner Sicht und aus der Sicht vieler meiner Patienten handelt es sich bei den CGRP-Therapien um einen «Gamechanger». Dies gilt vor allem für Patienten, deren Migräne nach vielen langwierigen und oft schlecht verträglichen Therapien nun durch eine gut verträgliche Behandlung mit einem CGRP-Antikörper kontrolliert werden kann. Diese Therapien sind zwar etwas teurer als die übrigen Optionen, aber ich denke, dass bereits ein Tag Arbeitsausfall, der durch eine solche Behandlung im Monat vermieden werden kann, die Mehrkosten aufwiegt. Die Patienten profitieren auf jeden Fall durch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und haben so ihr Leben «wieder im Griff». Ich finde es daher auch erstaunlich, dass in der Schweiz bislang nur rund 5000 Patienten mit CGRP-Antagonisten behandelt werden, obwohl vermutlich 50.000 bis 100.000 aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung dafür infrage kämen. Es gibt noch einiges zu tun!

### Wir danken Herrn Prof. Gantenbein für das Interview

a CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

1. Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.headache.ch/download/Content\\_attachments/FileBaseD-oc/SKG\\_Therapieempfehlungen\\_DE\\_19\\_WEB.pdf](https://www.headache.ch/download/Content_attachments/FileBaseD-oc/SKG_Therapieempfehlungen_DE_19_WEB.pdf).  
2. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene-2022>.  
3. Fachinformation Aimovig® (Stand Februar 2022); [www.swiss-medinfo.ch](http://www.swiss-medinfo.ch).  
4. Fachinformation Ajovy® (Stand März 2022); [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).  
5. Fachinformation Emgality® (Stand Mai 2021); [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).  
6. Fachinformation Vyepti® (Stand Oktober 2021); [www.swiss-medinfo.ch](http://www.swiss-medinfo.ch).

7. Update Migräneprophylaxe: Metaanalyse bestätigt Erfolg der CGRP-Rezeptoren. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://dgn.org/presse/pressemitteilungen/update-migraeneprophylaxe-metaanalyse-bestaetigt-erfolg-der-cgrp-rezeptoren/>.  
8. FDA Approves Zavegepant (ZAVPRE™). American Migraine Foundation. [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/fda-approves-zavegepant/>.  
9. Vyndura. European Medicines Agency (EMA). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyduira-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyduira-epar-product-information_de.pdf).  
10. Qulipta. Food and Drug Administration (FDA). [Aufgerufen im Juni 2023]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf).

11. FDA approves new treatment for adults with migraine. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Aufgerufen im August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>.  
12. Präparate Spezialitätenliste (mit Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste). Spezialitätenliste. [Aufgerufen im August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.xn--spezialitenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=SUBSTANCE>.  
13. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022;42(2):108-118. doi:10.1177/03331024211053571

# Chronische Insomnie: Wie schlaflose Nächte zu erschöpfenden Tagen führen

Marcus Hesse<sup>1</sup>, Elefteri Marcel Buset<sup>2</sup>, Stavroula Lygkoni<sup>3</sup>



Dr. Marcus Hesse



Stavroula Lygkoni



Dr. Elefteri Marcel Buset

### Einleitung

Schlaf charakterisiert sich als ein rasch reversibler Zustand reduzierten Bewusstseins, welcher sich durch eine Vielzahl von biochemischen und physiologischen Charakteristika signifikant vom Wachzustand abhebt. Dieser Zustand ist von ausserordentlicher Komplexität sowie geprägt von teilweise hoher neuronaler Aktivität und Modulation diverser physiologischer Funktionen, wobei er nicht monomorph und uniform verläuft. Trotz umfangreicher Forschung bleiben zahlreiche Aspekte in Bezug auf Funktionen sowie biochemische und physiologische Prozesse des Schlafes unklar. Unbestritten ist jedoch die Tatsache, dass Schlafstörungen eine beachtliche Auswirkung auf die psychische und physische Gesundheit ausüben und oftmals mit diversen Begleit- und Sekundärerkrankungen assoziiert sind.

Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien) gehören zu den häufigsten Gesundheitsbeschwerden und werden im klinischen Alltag oft berichtet. Sie ziehen häufig eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten nach sich und treten oftmals in Verbindung mit kognitiven Störungen auf. Des Weiteren treten Schlafstörungen häufig als Komorbidität auf, insbesondere bei Patienten, die an internistischen, psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen leiden.<sup>1</sup> Wenn eine Behandlung erfolgt, dann in der Regel mit Hypnotika, Phytotherapie und Antidepressiva. Nur wenige Betroffene erhalten eine Psychotherapie.<sup>2</sup>

### Prävalenzen von Schlafstörungen

Ein dauerhaft unerholbarer Nachtschlaf beeinträchtigt sowohl die physische als auch die mentale Gesundheit und mindert die Leistungsfähigkeit im Alltag und im Berufsleben. Schlafstörungen sind daher ein verbreiteter Beratungsanlass in der Hausarztpraxis und nehmen Rang 15 der häufigsten Vorstellungsgründe ein.<sup>2</sup> Laut der Schweizerischen Gesundheitsbefragung von 2012 leiden nahezu ein Viertel aller Schweizer unter Einschlafschwierigkeiten, unruhigem Schlaf sowie mehrmaligem oder frühmorgentlichem Erwachen.<sup>3</sup> Insbesondere Ein- und Durchschlafstörungen führen dazu, dass Betroffene medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.<sup>4</sup>

Nach internationalen epidemiologischen Studien leiden etwa 17 bis 32 % der Bevölkerung unter Schlafstörungen. Allerdings werden die Ursachen dieser Störungen häufig nicht korrekt diagnostiziert.<sup>2,5,6</sup> In westlichen Ländern erfüllen ungefähr 6 % der Menschen die Kriterien für eine chronische Insomnie. Dabei sind Frauen häufiger betroffen und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter.<sup>7</sup> Dennoch sucht nur etwa ein Drittel der Betroffenen medizinischen Rat.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Center for Pulmonology and Sleep Medicine, Spital Affoltern am Albis, Schweiz  
<sup>2</sup> Kardiologie, Rehaklinik Seeewis, Schweiz  
<sup>3</sup> Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz  
DOI: 10.36000/hbT.2023.10.001  
ISSN: 2673-8406 (Print) and 2673-8414 (Online)  
Artikel erhalten am 22. August, 2023.  
Artikel akzeptiert am 16. Oktober, 2023.  
Artikel veröffentlicht am 31. Oktober 2023.

**Korrespondenz**  
Dr. med. Marcus Hesse  
Chefarzt Pneumologie Spital Affoltern am Albis  
Center for Pulmonology and Sleep Medicine  
Obstgartenstrasse 3  
8910 Affoltern am Albis  
Telefon: 044 714 26 33  
Email: pneumologie-schlafmedizin@spitalaffoltern.ch  
Hesse M, Buset E. M, Lygkoni S. Chronische Insomnie: Wie schlaflose Nächte zu erschöpfenden Tagen führen. *hb healthbook TIMES Schw Aertze*. 2023;10(3):20-40



Die CSS-Krankenversicherung hat kürzlich eine schweizweit durchgeführte Gesundheitsstudie mit 2432 Personen veröffentlicht, welche Hinweise auf eine Verschlechterung des gesundheitlichen Zustands der Bevölkerung gibt.<sup>9</sup> Über ein Drittel der Teilnehmenden gaben dabei an, sich nicht vollumfänglich gesund zu fühlen – ein Anstieg im Vergleich zu 22 % im Jahr 2020. Insbesondere bei Personen über 65 Jahren ist eine markante Zunahme von gesundheitlichen Beschwerden zu verzeichnen: Der Anteil, der sich gesundheitlich beeinträchtigt fühlt, stieg von 30 % im Jahr 2020 auf 46 % in der aktuellen Erhebung. Ebenso gaben mehr als zwei Drittel der Befragten an, häufig unter Müdigkeit und Erschöpfung (68 %) zu leiden. Diese beeinträchtigte Gesundheit beeinflusst den Alltag der Betroffenen zudem merklich, indem sie zu Schlafproblemen führt, das Sozialleben einschränkt und chronischen Stress verursacht.

#### Symptome der Schlafstörungen

Schlafstörungen können weitreichende Folgen haben: Sie können die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen und zu Benommenheit, Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten, Unruhe, Gereiztheit, übermässiger Tagesmüdigkeit, Tages-Schlafträgheit und pathologischer Einschlafneigung führen. In gravierenderen Fällen können sie sogar Angstzustände und Depressionen verursachen. Schlafstörungen stellen eine häufige Ursache für krankheitsbedingte Absenzen am Arbeitsplatz sowie für müdigkeitsbedingte Unfälle dar.

Bei der chronischen Insomnie persistieren die Symptome trotz günstiger Schlafbedingungen. Menschen mit dieser Störung leiden tagsüber unter einer Fatigue und fühlen sich auch oft in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Während Schlafdeprivation typischerweise zu übermässiger Schlafträgheit mit pathologischer Einschlafneigung führt, kennzeichnet die Insomnie eine gesteigerte Wachheit. Selbst wenn sie sich erschöpft fühlen, fällt es den Betroffenen schwer, einzuschlafen.<sup>10</sup>

#### Chronische Insomnie: Definitionen und Diagnosesysteme

Aktuelle Diagnosesysteme wie das amerikanische «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-5) und die 11. Auflage der «International Classification of Diseases» (ICD-11) definieren die Insomnie nicht mehr lediglich als Begleitsymptom anderer internistischer, neurologischer oder psychiatrischer Krankheiten, sondern als eigenständige diagnostische Entität.<sup>11,12</sup> In der 2022 in Kraft getretenen ICD-11 führt die WHO Schlaf-Wach-Störungen erstmals als separates Kapitel auf und definiert die chronische Schlafstörung als eigenständige Erkrankung unter dem Namen «Chronische insomnische Störung» (7A00).<sup>12</sup> Diese Klassifikation berücksichtigt aktuelle Erkenntnisse, die die insomnische Störung als Risikofaktor für das Entstehen anderer Krankheiten identifizieren, etwa Depressionen oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine komorbid vorliegende insomnische Störung stellt auch einen Risikofaktor für einen ungünstigeren Verlauf anderer Erkrankungen dar. Dass die chronische Insomnie als eigenständiges Krankheitsbild und nicht nur Begleitsymptom einer komorbiden Erkrankung (z.B. einer Depression) gesehen wird, zeigt sich auch daran, dass ihre Symptome oft bestehen bleiben, selbst wenn assoziierte körperliche oder psychische Erkrankungen therapiert und verbessert werden.<sup>13</sup>

Im ICD-10 werden organische und nichtorganische Insomnien separat betrachtet. Bei der organischen Insomnie wird davon ausgegangen, dass eine körperliche Erkrankung zugrunde liegt, welche die Schlafstörung bedingt. Diese Unterscheidung wird jedoch im ICD-11 aufgehoben, ähnlich wie bereits im DSM-5, da sich das klinische Erscheinungsbild und die aufrechterhaltenden Faktoren sowie die Therapieempfehlungen nicht unterscheiden. Oftmals ist zudem keine eindeutige körperliche Ursache für die Schlafstörung feststellbar, was eine exakte Diagnose und Differenzierung zwischen organischer und nichtorganischer Insomnie erschwert.<sup>2,11</sup>

# Sie bringt Ordnung in deine Gesundheit.

Medizinisches Lexikon



Vorsorgeempfehlung



Symptome überprüfen



Arzttermine vereinbaren



Medikamente bestellen



Persönliches Dossier



Telemedizin



Kontakt zu Fachpersonen



Well. Die Gesundheitsplattform für die Schweiz.



Well ist eine unabhängige Plattform und wird von der Well Gesundheit AG betrieben.

**Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der insomnischen Störung («insomnia disorder») nach «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-5).**<sup>11</sup> Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

A	Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafqualität oder -quantität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome: 1. Schwierigkeiten einzuschlafen 2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufige Wachperioden oder Schwierigkeiten, nach nächtlichen Wachperioden wieder einzuschlafen 3. Frühmorgentliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen
B	Die Schlafstörung führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Einschränkungen im sozialen, ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
C	Die Schlafstörung tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf
D	Die Schlafstörung hält mindestens 3 Monate an
E	Die Schlafstörung tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein
F	Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschliesslich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf
G	Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z. B. einer Droge oder einer Medikation)
H	Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie

Der DSM-5 unterscheidet nicht mehr zwischen primären und sekundären Insomnien. Stattdessen wird nur der allgemeine Begriff «Insomnische Störung» verwendet.<sup>11</sup> Dies liegt daran, dass die Behandlung der «primären» Erkrankung oft nicht zur Linderung der Insomnie führt. Zudem kann die Insomnie anderen Störungen vorausgehen oder diese sogar überdauern. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine chronische Insomnie das Risiko verdoppelt, in den folgenden Jahren an einer Depression zu erkranken.<sup>14</sup> Daher bietet der DSM-5 eine umfassendere Diagnose, um dem Status als Komorbidität anstatt Folge eines anderen Krankheitsfaktors gerecht zu werden.<sup>11</sup>

Gemäss Definition im ICD-11 besteht die Diagnose «Chronische insomnische Störung» (7A00), wenn Ein- oder Durchschlafstörung mit Beeinträchtigung am Tag mehrmals pro Woche für einen Verlauf von mindestens 3 Monaten auftreten.<sup>12</sup> Für kürzere Zeiträume von Schlafstörungen ist im ICD-11 die «Kurzzeitige insomnische Störung» (7A01) definiert worden. Die Definition der chronischen Insomnie im DSM-5 ist dem im ICD-11 nahezu identisch (Tabelle 1).<sup>11</sup>

**Ätiologie der Insomnie: Psychophysiologische Störungsmodelle**

Weltweit setzen sich verschiedene Arbeitsgruppen mit den ätiologischen und pathophysiologischen Aspekten der Insomnie auseinander.<sup>2,15-22</sup> Ein international weit anerkanntes Modell zur Erklärung der Insomnie ist in **Abbildung 1** dargestellt.<sup>2</sup> Es stützt sich auf das von Fachleuten bevorzugte 3-P-Modell von Spielman und Kollegen aus dem Jahr 1987 zur Entstehung und Chronifizierung der Insomnie.<sup>14</sup>

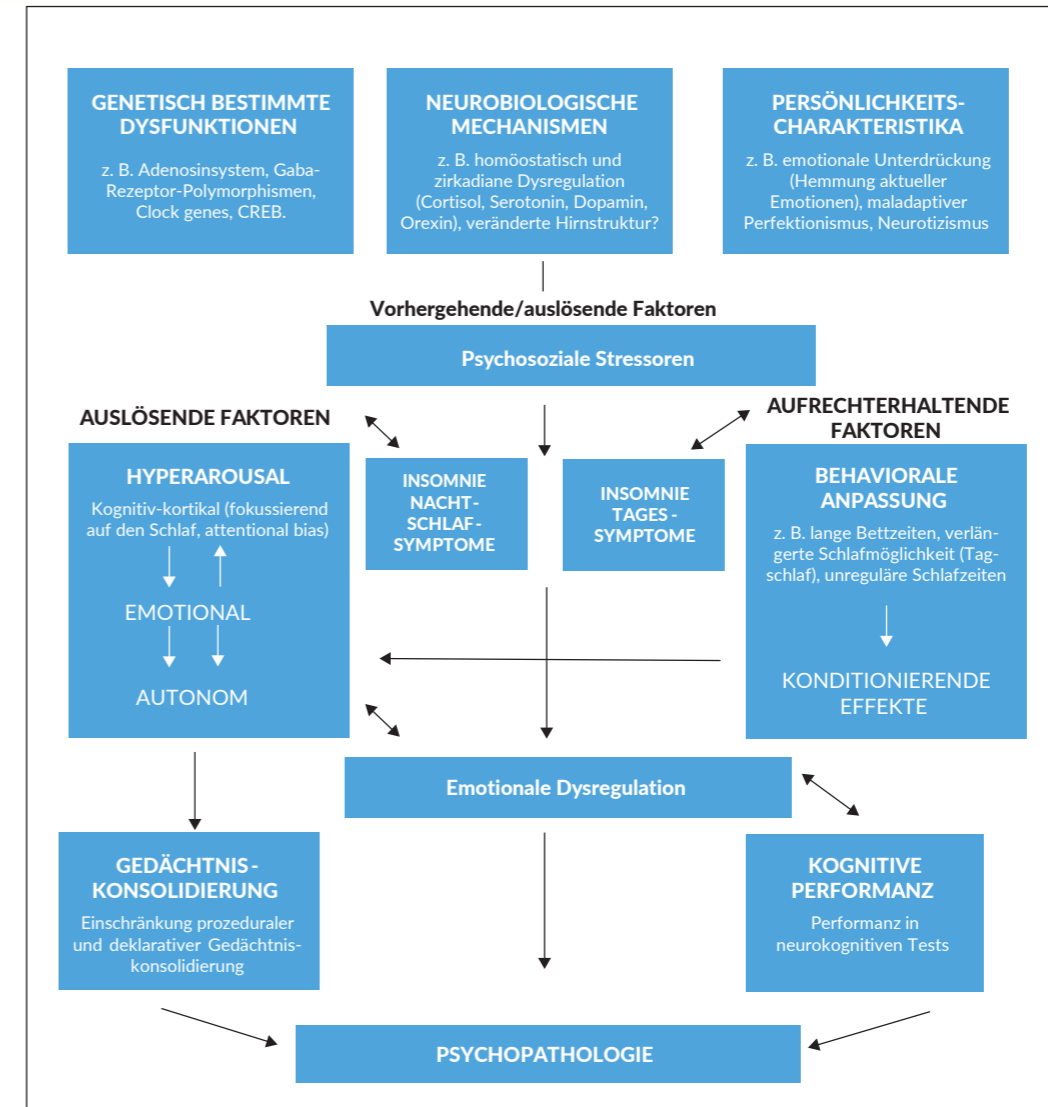
Gemäss diesem Modell kann Insomnie entstehen, wenn prädisponierende Faktoren, wie bestimmte Persönlichkeitseigenschaften (etwa hohe Ängstlichkeit oder Perfektionismus), mit auslösenden Faktoren (zum Beispiel akutem Stress wie einer bevorstehenden Prüfung) und aufrechterhaltenden Faktoren (z.B. lange Bettliegezeiten, Stress, unzureichende Schlafhygiene, verschärfende/dysfunktionale

Gedanken bezüglich Schlaflosigkeit oder deren Folgen) zusammenkommen (Abbildung 1 und 2).

Das Konzept der chronischen Insomnie charakterisiert sich durch einen Teufelskreis, welcher Hyperarousal, Schlaflosigkeit und beeinträchtigt Wohlbefinden tagsüber umfasst. Akute Insomnien treten häufig auf und werden meistens durch berufliche oder private Stressoren ausgelöst. Sie sind oft temporär und lösen sich, sobald der Stressor eliminiert wird, häufig von selbst, sodass nicht zwingend eine Therapie erforderlich ist. Allerdings entwickelt sich bei rund zwei Dritteln der Betroffenen eine chronische Form der Insomnie, die eine therapeutische Intervention erfordert. Dies ist der Fall, weil die Schwierigkeiten mit dem Ein- und Durchschlafen persistieren, selbst wenn der ursprüngliche Auslöser nicht mehr vorhanden ist.

Für chronische Insomnien charakteristisch sind aufrechterhaltende Faktoren, oftmals in Form von Hyperarousal des autonomen Nervensystems.<sup>2,5</sup>

Zu diesen Faktoren zählen beispielsweise schlafhindernde Gedanken, eine konstante Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den Schlaf und die potenziellen Tagesauswirkungen der Schlafstörungen sowie die antizipatorische Sorge, in der folgenden Nacht erneut nicht schlafen zu können.<sup>5</sup> Dies resultiert in einer erhöhten physischen und mentalen Aktivierung. Um den Schlafmangel auszugleichen, wenden Betroffene häufig dysfunktionale Strategien an, wie das Verlängern der Liegezeiten, das Versuchen, am Wochenende Schlaf nachzuholen, oder das Halten von Tagschlaf. Diese Verhaltensweisen mindern jedoch den natürlichen Schlafdruck und erschweren das Ein- und Durchschlafen zusätzlich, was die Sorgen um den Schlaf noch weiter verstärkt.



**Abbildung 1. Psychopathologisches Insomniemodell: prädisponierende (genetische, biologische, psychologische Faktoren), auslösende (Stressoren) sowie aufrechterhaltende (hyperarousal/behaviorale Adaptation) Faktoren und Konsequenzen der chronischen Insomnie.**<sup>23</sup> Abbildung aus Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

Insomnien weisen einen hohen Chronifizierungsgrad auf, mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von etwa 10 Jahren. Der Verlauf der Schlafstörung ist oft mit rezidivierender Einnahme von Hypnotika und zusätzlichen Abhängigkeitserkrankungen verbunden.<sup>2</sup>

Wissenschaftliche Studien haben die körperlichen und neuronalen Zusammenhänge von erhöhten kognitiven, emotionalen und physiologischen Erregungszuständen (Hyperarousal) im Kontext von prädisponierenden und aufrechterhaltenden Faktoren bei Insomnie beleuchtet.<sup>14</sup> Gemäss dem Hyperarousal-Modell besteht bei chronischer Insomnie stetig eine Übererregung auf kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene.<sup>2,25-27</sup> Beispielsweise weisen Insomniepatienten im non-REM-Schlaf eine erhöhte Anzahl an schnellen, wach-ähnlichen Hirnwellen (gesteigerter Anteil von schnellen EEG-

Frequenzen) und im REM-Schlaf vermehrte Mikroarousals auf.<sup>2</sup> Dies könnte die intensiverte Wahrnehmung des REM-Schlafs als Wachzustand bei diesen Patienten erklären.<sup>2,27</sup> Die wachsende Erkenntnis legt nahe, dass sowohl das psychologische Hyperarousal als auch Schlaflosigkeit durch chronischen Stress ausgelöst werden. Neben diesem psychopathologischen Faktor wird angenommen, dass neuroendokrine Dysfunktionen die Schlaflosigkeit aufrechterhalten. Untersuchungen haben gezeigt, dass Menschen mit Insomnie eine erhöhte physiologische Aktivierung aufweisen, gekennzeichnet durch gesteigerte Kortisolausschüttung und erhöhte Orexin-Werte. Orexine sind Neuropeptide, die über Rezeptoren im ZNS die Wachheit fördern.<sup>28</sup> Es könnte sich hierbei um eine neurobiologisch Vulnerabilität handeln.<sup>2</sup> Mit der Zeit könnten zudem Veränderungen in den Hirnstrukturen auftreten.



Abbildung 2. Mögliche Auslöser und aufrechterhaltende Faktoren der Insomnie. Abbildung aus U. Carsten 2023.<sup>24</sup>

Es bleibt unklar, ob das Hyperarousal als Ursache oder lediglich als Symptom der Insomnie zu betrachten ist.<sup>29</sup>

Obwohl auch gesunde Menschen während der Nacht wache Phasen erleben – diese aber in der Regel entweder nicht bemerken oder nicht als belastend empfinden, nehmen Patienten mit Insomnie diese Wachphasen als besonders störend wahr. Überraschend ist, dass die Gesamtschlafzeit von Insomniepatienten oft nicht signifikant von der von Gesunden abweicht. Lediglich bei schweren Insomnien ist tatsächlich auch eine verkürzte Gesamtschlafzeit festzustellen. Die Diskrepanz zwischen subjektivem Leiden und objektiver Schlafstörung legt nahe, dass bei Insomnie der Schlaf nicht quantitativ, sondern qualitativ gestört ist, so dass der tatsächliche Schlaf nicht als erholsam wahrgenommen wird.<sup>5</sup>

Weitere aufrechterhaltende Faktoren der Insomnie können unter anderem folgende sein:

**Maladaptive Bewältigungsstrategien (Coping)**

Patienten etablieren oft maladaptive Strategien, um den Schlafverlust zu kompensieren. Diese führen jedoch zur Reduktion des Schlafdrucks und damit zur Aufrechterhaltung der Insomnie.<sup>2</sup>

**Konditionierung**

Konditionierung kann sowohl als Initiator als auch als Faktor zur Aufrechterhaltung von Insomnie fungieren. In der Regel assoziieren

Menschen das Schlafzimmer und insbesondere das Bett mit Schlaf und Entspannung. Wenn jedoch regelmässig andere Aktivitäten wie Nachdenken, Essen oder Fernsehen im Bett stattfinden, kann dieser positive Stimulus geschwächt werden. Das Bett kann dann sogar als Anreiz für Wachheit wahrgenommen werden.<sup>29</sup>

**Kognitive Prozesse**

Gedankenschleifen und anhaltende Sorgen spielen eine zentrale Rolle und zählen zu den starken aufrechterhaltenden Faktoren. Oft legen sich Betroffene am Abend ins Bett und können ihre Gedanken nicht beruhigen. Die resultierenden negativen Emotionen wie Frustration oder Sorgen können dazu führen, wodurch das Bett nach und nach mit einem aversiven Reiz verknüpft wird.<sup>2</sup>

**Nicht-Einhaltung der Schlafhygiene**

Die Nichtbeachtung grundlegender schlafhygienischer Regeln kann sowohl zur Entstehung als auch zur Fortdauer von Schlafstörungen beitragen (Tabelle 8).<sup>2,29</sup>

Neben den bereits erwähnten Faktoren, die zur Aufrechterhaltung der Insomnie beitragen, gibt es viele andere, die eine signifikante Rolle spielen können. Dazu gehören beispielsweise zirkadiane Faktoren, wie sie bei Menschen mit Schichtarbeit oder bei Demenzpatienten vorkommen.<sup>2</sup>

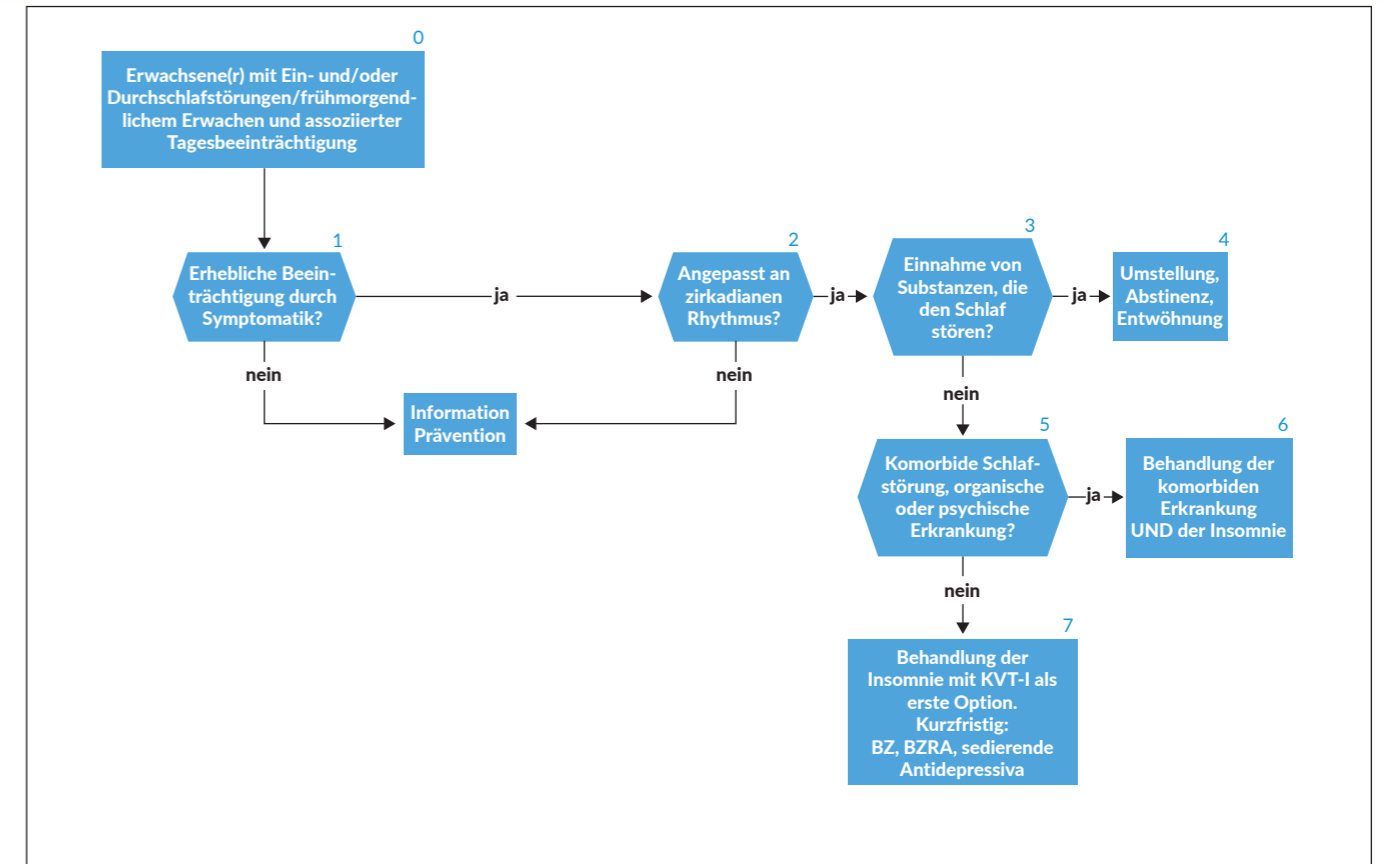


Abbildung 3. Klinischer Algorithmus für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Ein- und Durchschlafstörungen. Abbildung aus: Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

**Diagnostik der Schlafstörungen**

Schlafstörungen können vielfältige Ursachen haben und tendieren oft zur Chronifizierung. Häufig wird die chronische Insomnie zu spät diagnostiziert, was die Behandlung erheblich erschwert. Es ist daher von grosser Bedeutung, anhaltende und für den Betroffenen belastende Schlafstörungen frühzeitig zu untersuchen und zu behandeln. Ebenso ist es riskant, Insomnien ohne gründliche Diagnostik lediglich mit Medikamenten zu behandeln, die ein Abhängigkeitspotential bergen. Dies könnte die Behandlung in späteren Stadien erschweren, wenn zusätzlich zur Insomnie eine Medikamentenabhängigkeit behandelt werden muss. Angesichts der Komplexität und der zahlreichen möglichen Ursachen von Schlafstörungen empfiehlt es sich leitlinienkonform vorzugehen. In diesem Zusammenhang bietet die S3-Leitlinie «Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen» der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) einen fundierten, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Algorithmus für Diagnose und Therapie (Abbildung 3).<sup>2</sup>

Die Diagnose einer chronischen Insomnie lässt sich oft bereits in der Hausarztpraxis durch eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung feststellen. Dabei sollte das Schlafverhalten durch eine detaillierte Schlafanamnese exploriert werden. (Tabelle 2).

Wesentliche zu klärende Fragen:

- 1. Besteht ein adäquater Umgang mit Schlaf (Schlafhygiene)?
- 2. Besteht eine Störung des zirkadianen Rhythmus (z.B. Schichtarbeit, Demenzerkrankungen)?

- 3. Werden schlafstörende Substanzen, wie z.B. Medikamente oder Genussmittel, eingenommen?
- 4. Ist der nicht erholsame Schlaf mit einer psychiatrischen und/oder organischen Erkrankung assoziiert?

Im DSM-5 erfolgte die Einführung des Überbegriffs «Schlaflosigkeit», wobei nicht länger eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form vorgenommen wird. Dies reflektiert eine vertiefte Erkenntnis bezüglich der oft auftretenden Komorbidität Insomnie. Daher unterstreicht diese Anpassung die Notwendigkeit, sowohl die Schlafstörung als auch jede begleitende organische oder psychische Krankheit gleichzeitig zu behandeln.<sup>11,13</sup> Eine umfassende somatische und psychiatrische Anamnese zu erstellen, ist dabei von essentieller Bedeutung.

Schlafstörungen, die durch organische oder psychische Erkrankungen bedingt sind, erfordern eine gewissenhafte Untersuchung und adäquate Behandlung. Eine Übersicht über die wichtigsten Erkrankungen, die Schlafstörungen induzieren können, ist in Tabelle 3 zu finden.<sup>2,30</sup> Um gängige internistische Ursachen von Schlafstörungen bewerten zu können, sollten ebenso Labortests (Tabelle 2) durchgeführt werden.<sup>2,31</sup>

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) empfiehlt zudem, über einen Zeitraum von etwa 14 Tagen Schlaftagebücher zu führen.

**Tabelle 2. Diagnostisches Management der Insomnie für die Hausarztpraxis.** Modifiziert nach Wilt et al. 2016.<sup>30</sup> Tabelle adaptiert nach Riemann et al. (2017).<sup>2</sup>

Diagnostik: Was muss speziell beachtet werden?	
<b>Anamnese</b>	
<b>Internistische Anamnese</b>	Substanzgebrauch? (Medikamente wie Steroide, Schilddrüsenpräparate, stimulierende Antidepressiva, Koffein, Alkohol, Nikotin, weitere Drogen) Schmerzen? Stoffwechselerkrankungen (v.a. Hyperthyreose)?
<b>Psychiatrisch-psychologische Anamnese</b>	Frühere und jetzige psychische Erkrankungen? (Angst, Depression) Psychiatrische Erkrankungen in der Familie? Persönlichkeitsfaktoren? (ängstlich, nervös, Neigung zum Grübeln, perfektionistisch) Situation am Arbeitsplatz/familiär? Interpersonelle Konflikte?
<b>Neurologische Anamnese</b>	Frühere und jetzige neurologische Störungen (u.a. Schmerzen, Kopfschmerzen) und Erkrankungen (u.a. Demenz, Parkinson)? Hinweise auf Restless-legs-Syndrom? Neurologische Erkrankungen in der Familie?
<b>Schlafanamnese</b>	Schlafstörungen/-probleme in der Vorgeschichte inkl. auslösende Faktoren? «Was hält Sie wach?» Schlaf-Wach-Gewohnheiten Arbeitszeiten, Schicht-/Nachtarbeit? Schlafhygiene Schlaf tagsüber (Nickerchen)? Hinweise auf Schlafapnoe? (Schnarchen, Atemstillstände in der Nacht?)
<b>Untersuchung</b>	
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Allgemein- und Neurostatus Nächtliche Pulsoxymetrie: bei Verdacht auf Schlafapnoe
<b>Empfohlene Labortests</b>	TSH Hämoglobin Ferritin+CRP Vitamin B <sub>12</sub> Leberwerte
<b>Wann soll ein Schlafspezialist zugezogen werden?</b>	<b>Aktigraphie</b> • Bei Verdacht auf zirkadiane Rhythmusstörung (z.B. «Delayed Sleep Phase Disorder, Non-24 h-Rhythm-Disorder») <b>Polysomnographie</b> • Bei Verdacht auf weitere, assoziierte Schlafstörungen («Restless Legs», Narkolepsie, Schlafapnoe) • Bei unklarer chronischer und therapieresistenter Insomnie

Eine interdisziplinäre Abklärung ist oft erforderlich.<sup>31</sup> Eine der häufigsten Komorbiditäten der chronischen Insomnie sind affektive Erkrankungen, v.a. die Depression. Beide Erkrankungen bestehen sehr oft (> 90%) zeitgleich (**Tabelle 4**).

Schlafstörungen stehen oft auch in Zusammenhang mit Angststörungen und Substanzmissbrauch. Besonders Alkohol wird oft im Sinne eines maladaptiven Behandlungsversuches in Eigenregie eingesetzt, was jedoch schlafbezogene Probleme durch eine alkoholbedingte Schlafstörung verstärkt. Es ist daher entscheidend, potenzielle komorbide Störungen zu evaluieren und eingenommene Medikamente auf mögliche schlafstörende Nebenwirkungen zu überprüfen. Zum Beispiel haben bestimmte Antidepressiva stimulierende

**Tabelle 3. Wichtigste Komorbiditäten der Insomnie.** Modifiziert nach Wilt et al. 2016.<sup>30</sup> Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

<b>Psychiatrisch</b>	Depression Bipolare Störung Generalisierte Angststörung Panikstörung Posttraumatische Belastungsstörung Schizophrenie
<b>Neurologisch</b>	Neurodegenerative Erkrankungen (Parkinson, Alzheimer) Multiple Sklerose Zerebrovaskuläre Erkrankungen Traumatische Hirnverletzungen Restless-legs-Syndrom
<b>Weitere</b>	Chronische Schmerzen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises Metabolische Erkrankungen (v.a. Diabetes mellitus) Chronische Nierenerkrankungen Chronische Infektionskrankheiten (z.B. HIV, Hepatitiden) Substanzgebrauch, Medikamente

**Tabelle 4. Schlafstörungen bei psychischen Störungen.**<sup>32</sup> Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

Erkrankung	Ein- oder Durchschlafstörung	Tiefschlafreduktion	REM-Schlaf-Disinhibition	Hyper-somnie
Affektive Erkrankungen	+++	++	+++	+
Angststörungen	+	/	/	/
Alkoholabhängigkeit	+	+++	+	/
Borderlinestörung	+	/	+	/
Demenzen	+++	+++	/	+
Essstörungen	+	/	/	/
Schizophrenie	+++	+	+	+

+++ bei fast allen Patienten vorhanden ++ bei ca. 50 % der Patienten vorhanden  
+ bei 10–20 % aller Patienten vorhanden / bislang nicht beschrieben

Effekte, die Schlafstörungen fördern können.<sup>2</sup> Die Substanzen, die zu Schlafstörungen führen können, sind zahlreich (**Tabelle 5**).

Es stehen diverse Fragebögen zur Verfügung, die speziell für die Diagnose und Bestimmung des Schweregrads von Schlafstörungen entwickelt wurden (**Tabelle 6**).

Die Diagnose einer Insomnie kann effektiv mit Hilfe des international anerkannten Fragebogens «Insomnia Severity Index» (ISI)<sup>33</sup> oder der «Regensburger Insomnieskala»<sup>34</sup> gestellt werden. Beide Instrumente erfassen insomnische Symptome inklusive der Tagesbefindlichkeit.

**Tabelle 5. Schlafbezogene Nebenwirkungen von Medikamenten.**<sup>13</sup> (Liste nicht vollständig).

Substanzengruppe/ Substanz	Schläfrigkeit	Wachheit	Schlafstörung
<b>Innere Medizin</b>			
<b>Antihypertensiva</b>			
Methyldopa	+	-	(+)
Clonidin	+	-	+
Betarezeptoren-blocker	-	-	+
ACE-Hemmer, AT-2-Blocker	+	-	-
<b>Analgetika</b>			
NSAR	-	-	+
Opiode	+	-	-
<b>Kortikoide</b>			
Glukokortikoide	-	-	+
<b>Diuretika</b>			
Thiazide	-	-	+
Kaliumsparende Diuretika	+	-	-
<b>Magen-Darm-Medikamente</b>			
Dopamin-Antagonisten	(+)	-	-
Anticholinergika	+	-	-

Substanzengruppe/ Substanz	Schläfrigkeit	Wachheit	Schlafstörung
<b>Neurologie</b>			
<b>Antiepileptika</b>			
Carbamazepin	+	-	-
Oxcarbazepin	+	-	-
Phenobarbital	+	-	-
Primidon	+	-	-
Diazepam	+	-	-
Lamotrigin	+	+	+
Topiramat	+	+	+
Levetiracetam	+	-	-
Zonisamid	+	-	-
Gabapentin	+	-	-
Pregabalin	+	-	-
<b>Parkinsonmedikamente</b>			
NMDA-Agonisten	(+)	(+)	-
Levodopa	(+)	-	++
Ergot-Dopaminagonisten	+	-	-
Non-Ergot-Dopaminagonisten	++	-	-
COMT-Hemmer	+	-	++

**Tabelle 6. Diagnostische Instrumente zur Erfassung von Schlafstörungen.** Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

Verfahren	Zielsetzung	Kurzbeschreibung
Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)	Erfassung der subjektiven Schlafqualität sowie von Schlafstörungen inklusive Fremdanamnese innerhalb der letzten 2 bzw. 4 Wochen	Fragebogen zur Selbsteinschätzung, Dauer 5 bis 10 min. Gesamt-Score 0–21 mit zufriedenstellender Reliabilität und Validität
Schlaffragebogen A (SF-A)	Spezifische Erfassung des Schlafs der vorhergehenden Nacht und der Befindlichkeit des Vortags	Schlaffragebogen mit 22 Fragen; Dauer ca. 3 bis 5 min, Wertebereich 1–5; 5 Subskalen
Abend- und Morgenprotokolle «Schlafstagebuch»	Schlafstagebuch zur Diagnostik und Therapieverlaufsmessung	Schlafstagebuch, das mit geringem Zeitaufwand für längere Zeiträume genutzt werden kann
ISI (Insomnia Severity Index)	Erfasst den Schweregrad insomnischer Störungen	Fragebogen mit 7 Items, Dauer 3–5 min, Wertebereich 0–28, validiert für den Einsatz als Screeninginstrument und für die Erfassung von Therapieeffekten

Der ISI hat sich bewährt, um den Schweregrad von Insomnien zu bestimmen. Er wird sowohl als Screening-Instrument als auch zur Bewertung von Therapieerfolgen verwendet. Der Fragebogen besteht aus 7 Items und beansprucht ca. 5 Minuten Zeit.

Der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) dient der schnellen Erfassung der subjektiven Schlafqualität, enthält jedoch keine spezifische Diagnostik für Insomnien. Er besteht aus 19 Fragen, die in etwa 10 Minuten beantwortet werden können. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass der PSQI kein Instrument zur Diagnostik von Insomnien ist.<sup>2</sup>

Zur Beurteilung und Erfassung der Befindlichkeit und Schläfrigkeit im Tagesverlauf wird die Epworth Schläfrigkeitsskala herangezogen.<sup>35</sup> Ein Wert von über 10 Punkten auf dieser Skala wird als pathologisch betrachtet und bedarf weiterer Untersuchungen.

Oftmals lässt sich eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit mit organischen Störungen im Schlaf in Verbindung setzen. Hierunter fallen schlafbezogene Atemregulationsstörungen (beispielsweise obstruktive Schlafapnoe, OSAS) oder schlafbezogene Bewegungsstörungen (wie das periodische Beinbewegungssyndrom, PLMS) sowie Narkolepsie.

Die Diagnosekriterien für chronische Insomnie basieren hauptsächlich auf der subjektiven Beschreibung der Patienten. Daher gründet sich die Diagnose primär auf eine anamnestische Evaluation der Beschwerden. Die Diagnose der Insomnie wird daher rein klinisch anamnestisch gestellt und typischerweise ist eine Untersuchung im Schlaflabor nicht erforderlich für die Diagnosestellung. Sie kann jedoch nützlich sein, um wichtige Differenzialdiagnosen abzuklären.<sup>2</sup> Hierbei steht insbesondere der Ausschluss von schlafbezogenen Atmungsstörungen (wie OSAS), schlafbezogenen Bewegungsstörungen (wie PLMS) und Parasomnien im Vordergrund.<sup>5</sup> Bei langanhaltenden oder therapieresistenten Beschwerden kann eine Untersuchung in einem Schlafzentrum ratsam sein.

Hauptsächliche Indikationen für eine kardiorespiratorische Polygraphie oder Polysomnographie sind:<sup>2</sup>

- Die therapierefraktäre Insomnie, d.h. die Anwesenheit einer Insomnie, die trotz umfangreicher Behandlungsversuche bestehen bleibt.
- Nach umfassenden diagnostischen Untersuchungen, insbesondere wenn der Verdacht auf eine organische Ursache der Insomnie besteht, z.B. im Zusammenhang mit dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom oder dem Syndrom periodischer Beinbewegungen.
- Vorliegen einer Insomnie bei Personen in Verbindung mit Eigen- oder Fremdgefährdung, die aufgrund ihres Berufs besonderen Risiken ausgesetzt sind, z.B. bei Berufskraftfahrern oder Personen, die mit gefährlichen Maschinen arbeiten.
- Bei einem Verdacht auf eine signifikante Diskrepanz zwischen der subjektiv wahrgenommenen Schwere der Schlafstörung und polysomnographischem Befund.

Es sollte beachtet werden, dass bei dem Versuch, Schlafstörungen beispielsweise mittels Aktigraphie oder Polysomnographie zu objektivieren, häufig festgestellt wird, dass die Gesamtschlafzeit nicht wesentlich verkürzt und die Wachzeit nur geringfügig verlängert ist.<sup>5</sup> Es gibt derzeit keine Biomarker, die eine klinische Insomnie zuverlässig objektivieren können.<sup>5</sup>

Es gibt derzeit keine Biomarker, die eine klinische Insomnie zuverlässig objektivieren können.<sup>5</sup> Aktuelle Forschungsansätze untersuchen insbesondere Faktoren, die das Hyperarousal und Veränderungen im REM-Schlaf in Zusammenhang stehen könnten.<sup>5</sup> Weiterhin gibt es Anzeichen dafür, dass bei chronischer Insomnie die Neuroplastizität während des Schlafs beeinträchtigt ist: Der im Serum gemessene Nervenwachstumsfaktor «brain-derived neurotrophic factor» (BDNF) zeigt verringerte Werte. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Abweichungen im REM-Schlaf mit Störungen in der emotionalen Gedächtnisverarbeitung korrelieren könnten.<sup>5,36</sup>

**Therapieoptionen der chronisch insomnischen Störung**

Behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen liegen vor, wenn Patienten eine deutliche Beeinträchtigung durch die Symptome wahrnehmen.<sup>13</sup>

Durch die oben genannten umfassenden Abklärungen lassen sich oft die prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren einer chronischen Insomnie herausarbeiten. Darauf basierend können dann zielgerichtete Therapiemassnahmen entwickelt werden:

Oftmals kann bereits eine gezielte Aufklärung über die Funktionsweise des Schlafs und das Verständnis der eigenen zirkadianen Rhythmik dazu beitragen, dass Patienten ihre Schlafqualität als weniger unzureichend empfinden.<sup>5,36</sup> So ist es beispielsweise normal, dass ältere Menschen tendenziell kürzer schlafen und frühmorgens aufwachen («Lerchen»). Abendmenschen («Eulen») haben dagegen häufig Schwierigkeiten beim Einschlafen, besonders wenn sie sich selbst unter Druck setzen, früh schlafen zu müssen.<sup>5,36</sup> Schichtarbeitende müssen gegen ihren inneren Rhythmus arbeiten.<sup>5,36</sup> Ein fundiertes Verständnis dieser Faktoren kann bei vielen Patienten bereits zur Beruhigung beitragen, ihre Sorgen in Bezug auf den Schlaf mindern und somit die Angst reduzieren. Dadurch können maladaptive Coping-Strategien, Konditionierungsprozesse und ungünstige kognitive Prozesse in Bezug auf den Schlaf verringert werden.

**Tabelle 7. Veränderungen polysomnographischer Parameter bei untersuchten psychischen Störungen.**<sup>37</sup>  
Tabelle adaptiert nach Mikoteit and Hatzinger 2021.<sup>5</sup>

Psychische Störung	Schlafkontinuität			Schlafstadien			REM-Schlaf		
	SE	SL	AE	N1	N2	N3	REM %	REML	REMD
Depression	↓	↓	↑	n.s.	↑	n.s.	↑	↓	↑
PTBS	↓	n.s.	↑	n.s.	n.s.	↓	n.s.	↓	↑
Panikstörung	↓	n.s.	n.s.	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-
Generalistische Angststörung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwangsstörung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schizophrenie	↓	↑	↑	n.s.	↑	↓	n.s.	↓	n.s.
Borderline-Persönlichkeitsstörung	↓	n.s.	↑	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	↓	n.s.
Anorexia nervosa	↓	n.s.	-	↑	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-
ADHS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-

Abkürzungen: siehe Glossar

**Tabelle 8. Schlafhygienische Massnahmen.**<sup>43</sup>

Schlafhygiene: Tipps für einen erholsamen Schlaf	
positiv	negativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persönliches Einschlafritual einführen</li> <li>• Regelmässige körperliche Aktivität</li> <li>• Angenehme Atmosphäre im Schlafzimmer schaffen (richtige Raumtemperatur, kein Lärm, keine zu helle Umgebung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine schweren Mahlzeiten vor dem Schlafengehen</li> <li>• Nach dem Mittagessen koffeinhaltige Getränke vermeiden</li> <li>• Vermeiden von Alkohol</li> <li>• Verzicht auf Appetitzügler</li> <li>• Keine körperliche oder geistige Anstrengung vor dem Zubettgehen</li> </ul>

Insomnische Symptome können durch Verhaltensweisen verursacht werden, die als inadäquate Schlafhygiene bezeichnet werden.<sup>5</sup> Darunter versteht man Verhaltensweisen, die nicht vereinbar mit einem erholsamen Nachtschlaf sind, wie beispielsweise stark unregelmässige Schlafzeiten, übermässiger Koffeinkonsum oder Alkoholabusus. Diese Verhaltensweisen können mithilfe der Anamnese, Schlafstagebüchern oder Aktigraphie erkannt werden. Eine Anpassung des Verhaltens gemäss den Regeln guter Schlafhygiene (**Tabelle 8**) kann oft zu einer Verbesserung der Schlafqualität und damit zum Erfolg führen.<sup>5</sup>

Ebenfalls können störende Umweltfaktoren wie Lärm oder eine zu helle Schlafumgebung zur Insomnie beitragen. Auch der Bettpartner kann mit Ursachen wie Schnarchen zu Schlafstörungen beitragen. Therapeutisch kann schon der Wegfall dieser störenden Faktoren zur Wiederherstellung des normalen Schlafs ausreichend sein.<sup>5</sup>

Bei Störungen der zirkadianen Rhythmik hat der Patient Schwierigkeiten, zur gewünschten Zeit zu schlafen. Dies kann durch verschiedene Faktoren wie Jetlag, soziale Zeitgeber wie Nacht- und Schichtarbeit, dementielle Erkrankungen oder genetische Faktoren beeinflusst werden, wie es bei Patienten mit dem Syndrom der verzögerten Schlafphase der Fall ist.<sup>5</sup> Solche zirkadianen Rhythmusstörungen können mithilfe einer Anamnese, eines Schlafstagebuchs oder in komplexen Fällen durch Aktigraphie oder Polysomnographie identifiziert werden.<sup>5</sup> Das Ziel der Therapie ist es, die Schlafphasenlage zu korrigieren und zu stabilisieren. Dies kann durch die Verstärkung externer Zeitgeber wie Aktivität, soziale Interaktion und Lichtexposition sowie gegebenenfalls durch Medikamente wie Hypnotika, Antidepressiva, Melatonin oder Stimulanzen erreicht werden.<sup>5</sup>

Des Weiteren können zahlreiche Medikamente Schlafstörungen als Nebenwirkung haben (**Tabelle 5**). Bei einem entsprechenden Verdacht sollte in therapeutischer Hinsicht erwogen werden, das Medikament abzusetzen oder auf eine andere Substanzklasse umzustellen. Viele Hypnotika bergen das Risiko einer Abhängigkeit, die wiederum Schlafstörungen verursachen oder aufrechterhalten kann. Bei Missbrauch oder Abhängigkeit können Methoden der Entzugsbehandlung notwendig werden.<sup>5</sup>

Bei Schlafstörungen sollte stets in Betracht gezogen werden, dass eine zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung vorliegen könnte. Schlafbeeinträchtigungen können bei einer Vielzahl von psychiatrischen Krankheiten auftreten und oft als frühes Anzeichen fungie-

ren.<sup>37,38</sup> **Tabelle 7** bietet einen Überblick über typische Schlafstörungen in Verbindung mit verschiedenen psychischen Krankheiten. Insbesondere bei affektiven Erkrankungen (v.a. Depressionen) treten Ein- und Durchschlafstörungen oft als frühe Begleitsymptome auf, können aber auch der Erkrankung als Risikofaktor bereits Jahre vorausgehen. Bei depressiven Patienten zeigt die Polysomnographie häufig einen erhöhten REM-Schlafdruck.<sup>5</sup> Schlafstörungen sind auch bei Patienten mit Angstzuständen verbreitet und neigen hier zur Chronifizierung.<sup>5</sup> Zudem können Schlafprobleme als Vorboten von psychotischen Episoden auftreten und selbst nach Abklingen der Symptomatik bestehen bleiben.<sup>5</sup> Die Haupttherapie bei Schlafstörungen infolge psychiatrischer Erkrankungen liegt in der Behandlung der Grunderkrankung.<sup>5</sup> Dennoch kann eine gezielte Therapie der Insomnie den Heilungsprozess der zugrundeliegenden psychischen Erkrankung unterstützen.<sup>5</sup>

Bei organischen Erkrankungen, die Schlafstörungen hervorrufen, handelt es sich überwiegend um internistische oder neurologische Ursachen. Zu den geläufigsten schlafmedizinischen organischen Krankheiten zählen die schlafbezogenen Atemregulationsstörungen, insbesondere das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Vor allem Männer und ältere Menschen sind hiervon betroffen. Bei Erwachsenen zwischen 30 und 60 Jahren liegt die Prävalenz von therapielevanten Fällen bei 2 bis 4 %, wobei dieser Wert mit steigendem Alter zunimmt.<sup>39</sup> Das OSAS zeichnet sich durch periodisch wiederkehrende pharyngeale Obstruktionen während des Schlafs aus. Diese führen zu Herzfrequenzerhöhungen, einem Abfall des Sauerstoffgehalts im Blut sowie einem negativen intrathorakalen Druck mit daraus resultierenden Weckreaktionen (Arousals).<sup>40</sup> Typische klinische Symptome sind übermässige Tagesschläfrigkeit, Schnarchen, fremdanamnestisch beobachtete Atemstillstände, nächtliches Schwitzen, Nykturie, Xerostomie sowie häufiges Aufwachen in der Nacht. Es können jedoch viele weitere Symptome auftreten. Durch den fragmentierten, nicht erholsamen Schlaf und die tagsüber auftretende Müdigkeit kann das Krankheitsbild einer Insomnie ähneln, weshalb es eine bedeutende Differenzialdiagnose darstellt. Die Hauptfaktoren, die das Risiko für OSAS erhöhen, sind Übergewicht und weitere mechanische Obstruktionen des Oropharynx.

Das Spektrum potenzieller Behandlungsoptionen für das OSAS ist vielfältig und beinhaltet Verhaltensanpassungen, wie etwa eine Gewichtsreduktion und das Vermeiden von Alkohol und Hypnotika. Des Weiteren zählt der Einsatz von Geräten dazu, die der Reduktion von pha-ryngealen Obstruktionen dienen, wie beispielsweise die CPAP-Therapie oder eine Unterkieferprotrusionsschiene. Auch chirurgische Interventionen, etwa die Laser-Uvulopalatoplastik oder Uvulektomie-Palatinopharyngoplastik sowie die Hypoglossus-Neurostimulation, kommen in Betracht. Zudem existieren zusätzliche Therapiealternativen, unter anderem Lagerungstherapie oder das Training der Rachenmuskulatur, etwa durch das Erlernen von Zirkulärratmung mittels medical Didgeridoo-Training. Im Allgemeinen gelten Medikamente nicht als wirkungs-volle Therapie für OSAS.

Das zentrale Schlafapnoesyndrom ist gekennzeichnet durch einen repetitiven Atemstillstand, verursacht durch das Ausbleiben von Atemanstrengungen während des Schlafs, oft gepaart mit Desaturationen. Die Symptome ähneln denen des OSAS. Die Pathogenese ist heterogen. Oft manifestiert sich das Syndrom in Form einer periodischen Atmung bei Patienten mit zerebralen und/oder kardiovaskulären Insuffizienzen. Zur Diagnosestellung der schlafbezogenen Atmungsstörungen dient eine kardiorespiratorische Polygraphie oder kardiorespiratorische Polysomnographie.

Beim Restless-Legs-Syndrom (RLS) leiden Betroffene unter unangenehmen Empfindungen in den Beinen, begleitet von einem starken Bewegungsdrang. Die Symptome lindern sich bei Bewegung und treten besonders am Abend und in der ersten Nachthälfte auf. In der Allgemeinbevölkerung weisen 5 bis 10 % diese Symptomatik auf. Bei der Periodic Limb Movement Disorder (PLMS) treten Beinbewegungen während des Schlafs auf, die von den Patienten meist nicht bemerkt werden. Beide Zustände können den Schlaf stören. Abgesehen von der idiopathischen Form können RLS und PLMS sekundär infolge von Eisenmangel, schwerer Niereninsuffizienz, Morbus Parkinson und anderen Krankheiten auftreten. Zudem können sie Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie sein, zum Beispiel mit Antidepressiva.<sup>5</sup>

Die Diagnose für RLS und PLMS stützt sich in erster Linie auf klinische Kriterien. Ergänzende Untersuchungen, wie Elektromyographie und Elektroneurographie, können beispielsweise zur Ausschlussdiagnostik von Polyneuropathien erforderlich sein. Darüber hinaus sollte eine Labordiagnostik erfolgen, um einen Eisenmangel oder eine Niereninsuffizienz abzuklären. Eine Polysomnographie kann PLMS sowie daraus resultierende Arousalreaktionen nachweisen.

Bezüglich RLS und PLMS existiert bisher keine ursächliche Therapie. Erkannte prädisponierende Faktoren wie Eisenmangel oder Niereninsuffizienz sollten adäquat therapiert werden. In der medikamentösen Therapie haben sich dopaminerge Substanzen als Therapie der ersten Wahl bewährt. Hierbei ist zu beachten, dass Dopaminagonisten in einer deutlich geringeren Dosierung als bei der Parkinsontherapie eingesetzt werden.

Parasomnien manifestieren sich durch ungewöhnliche Verhaltensweisen während des Schlafs oder beim Übergang zwischen Schlafen und Wachen. Dazu zählen Aufwachstörungen wie Schlaftrunkenheit, Schlafwandeln und Pavor nocturnus, aber auch Bruxismus (Zähneknirschen) sowie REM-Schlaf-bezogene Parasomnien wie

Schlaflähmungen und Verhaltensstörungen im REM-Schlaf. Insbesondere bei rhythmisch wiederkehrenden motorischen Phänomenen während des Schlafs sollte differenzialdiagnostisch eine im Schlaf auftretende Epilepsie in Betracht gezogen werden.<sup>5</sup>

Bei der Behandlung einer chronischen Insomnie reicht es aber oftmals nicht aus, lediglich die ursächlichen oder aggravierenden Faktoren zu behandeln oder eine komorbide Erkrankung, sei es organisch oder psychisch, zu therapieren. Selbst nach adäquater Behandlung kann die chronische Insomnie in vielen Fällen fortbestehen.<sup>13</sup> In einigen Fällen sind keine klaren ursächlichen Faktoren oder komorbide Erkrankungen zu identifizieren.

Die Anerkennung der Insomnie als eigenständige Krankheitsentität legt nahe, dass eine gezielte Therapie dieser erforderlich ist. Auch bei komorbidem Auftreten sollte die Insomnie mit Insomnie-spezifischen Interventionen behandelt werden.<sup>31</sup>

Unabhängig davon, ob die Insomnie organische oder nichtorganische Ursachen hat, basiert ihre gezielte Therapie auf denselben Prinzipien. Daher gelten die nachfolgenden Therapieempfehlungen für beide Entitäten.

Die Behandlung von Insomnie sollte sich an einem Stufenschema orientieren, wobei der Fokus zunächst auf nicht-medikamentösen Interventionen liegen sollte.<sup>41,42</sup>

Die Grundpfeiler der nicht-medikamentösen Therapie der Insomnie umfassen Psychoedukation sowie psychotherapeutische bzw. verhaltenstherapeutische Ansätze.<sup>5</sup>

Im Rahmen der Psychoedukation steht die Informationsvermittlung bzw. Aufklärung über schlafinkompatible Verhaltensweisen im Vordergrund, mit dem Ziel, diese zu erkennen und zu ändern. Viele dieser Verhaltensweisen entstehen durch vergebliche Versuche der Patienten, ihre innere Anspannung zu reduzieren und können als Symptom der zugrunde liegenden psychischen Störung betrachtet werden.<sup>5</sup> Die Patienten erhalten fundierte Kenntnisse über Schlaf und die Regeln der Schlafhygiene (**Tabelle 8**).<sup>5</sup> Dies befähigt sie, ihre eigenen Schlafgewohnheiten und -muster besser zu verstehen. Durch die Psychoedukation zu Schlaf und Schlafstörungen wird zudem ein solides Fundament geschaffen, auf dem Patienten den Nutzen verhaltenstherapeutischer Strategien, wie beispielsweise Ansätze zur Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus, besser nachvollziehen können.<sup>2</sup>

**Kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I)**

Bei den psychotherapeutischen bzw. verhaltenstherapeutischen Massnahmen von Insomnie steht insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I) im Mittelpunkt.<sup>41</sup> Als Behandlungsmethode der ersten Wahl sollte die KVT-I allen Patienten mit Insomnie vorgeschlagen werden. Speziell für die Insomnie entwickelt, besteht diese Therapieform aus mehreren Komponenten. Typischerweise wird die KVT-I von einem klinisch erfahrenen Therapeuten über einen Zeitraum von vier bis acht Sitzungen, die jeweils etwa 30 Minuten dauern, durchgeführt.<sup>2</sup> Europäische und amerikanische Richtlinien heben die KVT-I als bevorzugte Therapie bzw. die Therapie der Wahl für chronische Insomnie bei Erwachsenen hervor.

**Tabelle 9. Elemente der psychotherapeutischen und verhaltenstherapeutischen Intervention bei Insomnie durch kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I).** Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

<b>Entspannung I</b>
Körperliche Entspannung, Progressive Muskelrelaxation
<b>Entspannung II</b>
Gedankliche Entspannung, Ruhebild, Phantasiereise, Achtsamkeit
<b>Regeln für gesunden Schlaf/Rhythmusstrukturierung</b>
Informationen zu Schlaf und Schlafstörungen, Schlafhygiene, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion
<b>Kognitive Techniken I</b>
Erkennen kognitiver Teufelskreise und sich selbst erfüllender Prophezeiungen, Gedankenstuhl
<b>Kognitive Techniken II</b>
Kognitives Umstrukturieren dysfunktionaler Gedankenkreisläufe

Die KVT-I ist für Erwachsene aller Altersgruppen konzipiert und aufgrund ihrer nachhaltigen therapeutischen Effekte einer medikamentösen Behandlung vorzuziehen. Medikamente sollten in Erwägung gezogen werden, wenn eine KVT-I nicht verfügbar ist oder keinen Erfolg zeigt.<sup>5</sup> Die KVT-I setzt sich aus mehreren Modulen zusammen, darunter Psychoedukation, Techniken zur Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus, kognitive Ansätze zur Überprüfung und Korrektur dysfunktionaler Überzeugungen und Verhaltensweisen bezüglich des Schlafs (z. B. nächtliches Grübeln) (**Tabelle 9**). Hinzu kommen Entspannungstechniken und als zentrales Element die Bettzeit-Restriktion.<sup>2,13</sup>

Im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) ist die Aufklärung über den natürlichen Schlafzyklus und altersbedingte Änderungen des Schlafverhaltens von zentraler Bedeutung.<sup>44</sup> Bei Insomnie-Patienten zeigt sich oft eine erhöhte psychophysiologische Anspannung, die sich kognitiv, emotional und auf vegetativer Ebene manifestiert. Das übergeordnete Ziel der Therapie ist es, im Schlafkontext auf all diesen Ebenen Entspannung zu fördern.<sup>5</sup> Kognitiv manifestiert sich die Anspannung oft in intensivem Grübeln und dysfunktionalen Glaubenssätzen über den Schlaf. Patienten konzentrieren sich häufig auf ihre Schwierigkeiten, einzuschlafen.<sup>5</sup> Diese kognitiven Belastungen können emotional zu vermehrtem Stress und auf vegetativer Ebene zu Symptomen wie motorischer Unruhe, Herzklopfen und Schwitzen führen.<sup>5</sup>

Ein zentrales Element der Therapie ist das Durchbrechen des sogenannten «Insomnie-Teufelskreises».<sup>2,5</sup> In diesem Zyklus intensivieren Schlafprobleme das nächtliche Grübeln und die damit einhergehende Angst vor den Auswirkungen des Schlafmangels, was wiederum die Schlafprobleme verschärft. Es ist entscheidend, diesen Kreislauf gemeinsam mit dem Patienten zu erkennen und zu durchbrechen.

**Stimuluskontrolle**

Ein Ansatz zur Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus ist die Stimuluskontrolle (**Tabelle 10**). Hierbei geht es darum, die negative Assoziation zwischen dem Schlafbereich und dem Wachzustand, die sich bei chronischer Insomnie entwickeln kann, zu unterbrechen. Denn oft verbinden Betroffene ihre Schlafumgebung bzw. ihr Bett

**Tabelle 10. Instruktionen zur Stimuluskontrolle.**

Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

Gehen Sie abends nur zu Bett, wenn Sie schläfrig sind.
Benutzen Sie das Bett nur zum Schlafen, d.h. nicht zum Lesen, Trinken, Rauchen, Fernsehen (sexuelle Aktivitäten ausgenommen)
Wenn Sie nach 15 min. noch wach sind, stehen Sie auf und gehen Sie in ein anderes Zimmer. Gehen Sie erst wieder ins Bett, wenn Sie sich schläfrig fühlen.
Wenn Sie dann immer noch nicht einschlafen können, wiederholen Sie den vorhergehenden Schritt
Stehen Sie jeden Morgen zur gleichen Zeit auf
Schlafen Sie nicht tagsüber

mit Wachsein, da sie darin lange wachliegen, grübeln oder sogar arbeiten und fernsehen. Die Stimuluskontrolle zielt darauf ab, das Bett und die Schlafumgebung wieder ausschliesslich mit Entspannung und Schlaf zu assoziieren.<sup>2</sup>

**Bettzeitrestriktion**

Die Bettzeitrestriktion verfolgt das Ziel, durch eine Begrenzung der Zeit im Bett und das Vermeiden von Tagschlaf den Schlafdruck zu steigern. Dadurch sollen Ein- und Durchschlafprobleme reduziert werden.<sup>2</sup> Anhand eines Schlafstagebuchs, einer Aktigraphie oder Polysomnographie lässt sich die tatsächliche Schlafdauer feststellen. Auf dieser Basis wird dem Patienten eine Zeit im Bett vorgegeben, die etwas kürzer als die festgestellte Schlafdauer ist, jedoch nicht unter fünf Stunden liegt.<sup>2</sup> Der Ansatz der Bettzeitrestriktion zielt darauf ab, den Schlaf in folgenden Punkten zu optimieren:

1. Durch die Restriktion steigen die Schläfrigkeit und der Schlafdruck, wodurch Patienten in der Regel rascher ein- und durchschlafen. Die mit Schlafproblemen verbundenen negativen Assoziationen werden gemindert und das Bett wird wieder primär mit Schlaf in Verbindung gebracht, anstatt mit ständigem drehen und wälzen, ohne einzuschlafen.
2. Es wird ein strikter Schlaf-Wach-Plan erlernt und eingehalten, der ein wichtiger Bestandteil einer gesunden Schlafhygiene ist.

Nachdem sich der Patient an die vorgegebene Schlafzeit gewöhnt hat und durchgängig schläft, wird die Effektivität dieser Methode nach etwa einer Woche bewertet. Wenn die Schlafeffizienz über 85 % liegt, kann die Zeit im Bett schrittweise um etwa 30 Minuten verlängert werden.<sup>2</sup> So wird die Schlafdauer allmählich angepasst, bis die für den Patienten optimale Schlafdauer gefunden ist.

Während der ersten Phase der Schlafrestriktionstherapie können Patienten tagsüber erhöhte Müdigkeit und Schläfrigkeit verspüren. In dieser Zeit sollten sie Aktivitäten, die ein hohes Mass an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. das Fahren eines Autos oder andere anspruchsvolle berufliche Tätigkeiten, nicht nachgehen.



Innerhalb der KVT-I werden Patienten auch verschiedene Entspannungstechniken vorgestellt, um das Einschlafen am Abend zu erleichtern. Dazu zählen sowohl physische Techniken wie die progressive Muskelrelaxation als auch mentale Ansätze wie Phantasie-reisen, Achtsamkeitstechniken oder die Visualisierung beruhigender Bilder.<sup>2</sup>

Die KVT-I stellt eine effektive Methode dar, um den Schlaf ohne Nebenwirkungen zu verbessern. Es gibt auch Belege dafür, dass die KVT-I bei Hypnotika-Ausschleichversuchen hilfreich sein.<sup>45</sup> Umfangreiche Metaanalysen haben gezeigt, dass die KVT-I bei Insomnie eine moderate bis hohe Wirksamkeit aufweist und ihre positiven Effekte auch über den eigentlichen Behandlungszeitraum hinaus anhalten können.<sup>2,45-56</sup> Dies trifft sowohl für Einzel- als auch für Gruppentherapien zu. Besonders bemerkenswert sind Studien, die zeigen, dass die KVT-I auch bei Patienten mit komorbiden Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden kann, wobei häufig sowohl die Schlafprobleme als auch die komorbide Erkrankung verbessert werden.<sup>2</sup>

Trotz der über 20-jährigen Existenz der KVT-I und ihrer Überlegenheit gegenüber Hypnotika in Bezug auf Langzeitwirkung und Sicherheit wird sie in der klinischen Praxis nur selten eingesetzt. Die Empfehlungen der Leitlinien, die KVT-I als primäres, wirksames und relativ einfach durchzuführendes Verfahren vorzusehen, werden häufig nicht befolgt. Stattdessen greifen Mediziner oft zu Medikamenten oder verweisen Patienten an Schlaflabore. Einige der Gründe könnten der vergleichsweise höhere Zeitaufwand der KVT-I, ein Mangel an Therapieplätzen sowie eine unzureichende Kenntnis nicht-pharmakologischer Behandlungsansätze sein.<sup>2</sup>

Aktuell bemühen sich viele Länder darum, die Anwendung und Verbreitung der KVT-I zu intensivieren. Eine verstärkte Implementierung könnte dazu beitragen, die derzeitige Überverschreibung von Schlafmitteln zu reduzieren.

Obwohl die KVT-I in vielen Fällen mit einer Erfolgsquote von 75 % das Befinden der Patienten deutlich verbessert, gibt es dennoch Patienten, die nicht ausreichend davon profitieren. Häufig verbessert sich der Schlaf zwar gut, die allgemeine Tagesbefindlichkeit manchmal jedoch nicht ausreichend.<sup>5</sup>

In solchen Situationen kann die Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT) sowohl als Alternative als auch als Ergänzung hilfreich sein. Die ACT beinhaltet Achtsamkeitsübungen und lehrt den Umgang mit negativen Gefühlen. Darüber hinaus hilft sie Patienten, ihre persönlichen Werte und Ziele zu definieren und zu verfolgen, was unabhängig vom Schlafzustand zu einer verbesserten Tagesbefindlichkeit beitragen kann.<sup>5</sup>

In manchen, insbesondere therapierefraktären Fällen, kann die Durchführung einer stationären psychosomatischen Rehabilitation die Symptomatik lindern. Oftmals bewirkt bereits die Veränderung des Schlafumfelds eine positive Resonanz. Innerhalb der stationären Behandlung erfahren die Patienten eine intensive Schulung in den Elementen der KVT-I, ergänzt durch zusätzliche Massnahmen zur Schlafförderung, wie Bewegungstherapien, Ansätze zur Harmonisierung des zirkadianen Rhythmus und die Etablierung einer festen

Tagesstruktur. In Zusammenarbeit mit einem Zentrum für Chronobiologie kann zudem eine tiefgreifende chronomedizinische Abklärung stattfinden, bei der Aspekte wie Schichtarbeit, Chronotyp und Lichtexposition berücksichtigt werden. Die Bettzeitrestriktion kann im stationären Rahmen oft effizienter umgesetzt werden, da sie, obwohl ambulant sehr wirksam, für den Patienten belastend sein kann.

**Medikamentöse Therapie der chronischen Insomnie**

Eine medikamentöse Therapie sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn die KVT-I nicht erfolgreich war oder nicht zugänglich ist.<sup>2,13</sup> In Fällen, in denen eine erhöhte physiologische Aktivierung (Hyperarousal) vorliegt, kann eine temporäre Hypnotikatherapie notwendig sein, um den Patienten für die KVT-I vorzubereiten – idealerweise nur als vorübergehende Massnahme, bis nicht-medikamentöse Therapien wirksam werden.

In der Langzeitbehandlung ist die medikamentöse Therapie der Insomnie obsolet, insbesondere aufgrund des Abhängigkeits- und Gewöhnungspotenzials von Hypnotika.<sup>2</sup>

Hypnotika sollten zudem nie isoliert, sondern immer im Kontext psycho- bzw. verhaltenstherapeutischer Massnahmen verabreicht werden, um Risiken wie Programmierung, Abhängigkeit und Aufrechterhaltung der Insomnie zu minimieren.

Falls dennoch eine Hypnotikatherapie notwendig wird, sollte diese so kurz wie möglich andauern. Aktuell existiert kein ideales Hypnotikum, das alle gewünschten Kriterien – wie einen spezifischen Wirkmechanismus, fehlendes Suchtpotential und gute Verträglichkeit – erfüllt.<sup>2,57,58</sup>

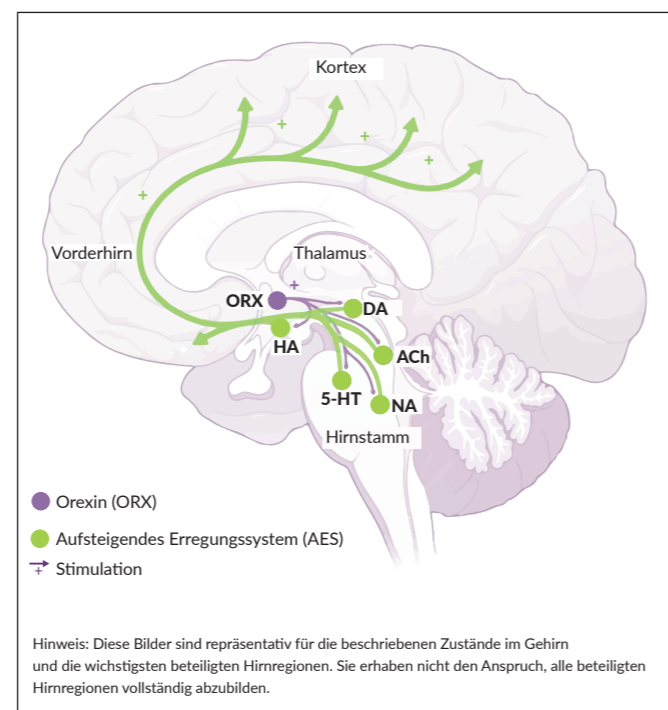


Abbildung 4. Signalwege zur Stabilisierung der Wachheit. 5-HT, Serotonin; AES, Aufsteigendes Erregungssystem; ACh, Acetylcholin; DA, Dopamin; HA, Histamin; NA, Noradrenalin; ORX, Orexin. Abbildung aus: Coliquio 2022.<sup>73</sup>

**Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptoragonisten**  
Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptoragonisten (Z-Substanzen) stellen die am besten untersuchten Wirkstoffe bei der Behandlung von Insomnie dar. Bei kurzzeitiger Anwendung (3–4 Wochen) zeigen sie sich effektiv in der Behandlung von Insomnien.<sup>2</sup> Sie bewirken signifikante positive Veränderungen sowohl bei subjektiven als auch bei polysomnographischen Schlafparametern. Allerdings können sie auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringen.<sup>59-61</sup> Besonders das Abhängigkeitspotenzial dieser Medikamente steht ausser Frage.<sup>62</sup> Daher wird von einer Langzeittherapie der Insomnie mit diesen Mitteln abgeraten.<sup>2</sup> Weiterhin neigen Benzodiazepine zu Hangover-Effekten, die vor allem morgens die Leistungsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit, Fahrtüchtigkeit und auch die psychosoziale Interaktionsfähigkeit beeinträchtigen können.<sup>2,62</sup>

Im Gegensatz dazu sind diese Hangover-Effekte bei Benzodiazepinrezeptoragonisten weniger ausgeprägt, da sie eine kürzere Halbwertszeit aufweisen. Sie neigen jedoch zu rascheren Toleranz-, Rebound- und Abhängigkeitseffekten.<sup>63,64</sup> Eine Studie von Sun et al. analysierte das Suizidrisiko in Zusammenhang mit Zolpidem-Exposition. Dabei wurden 2199 Personen untersucht, die zwischen dem 1. Januar 2002 und dem 31. Dezember 2011 einen Suizid/Suizidversuch unternahmen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Zolpidem und dem Risiko für Suizid oder Suizidversuche festgestellt werden.<sup>65</sup>

Eine neuere Studie hat jedoch aufgezeigt, dass das Risiko für Suizide unmittelbar vor der Verschreibung der Z-Substanz Zolpidem am grössten war und mit fortschreitender Einnahmezeit abnahm.<sup>66</sup> Demzufolge könnten eher die Schlafstörungen selbst eher als die Behandlung mit Zolpidem für das erhöhte Suizidrisiko verantwortlich sein.

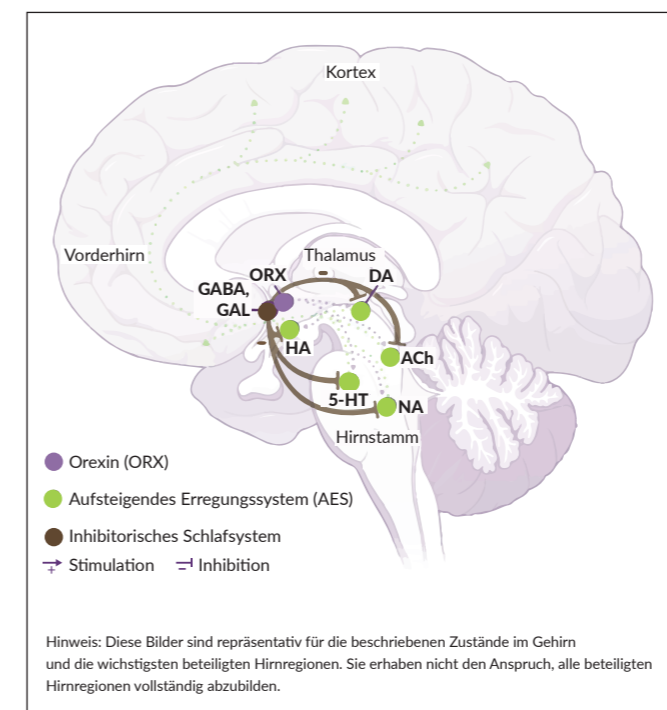


Abbildung 5. Signalwege mit schlaffördernden Strukturen. 5-HT, Serotonin; AES, Aufsteigendes Erregungssystem; ACh, Acetylcholin; DA, Dopamin; GABA, Gammaaminobuttersäure; GAL, Galanin; HA, Histamin; NA, Noradrenalin; ORX, Orexin. Abbildung adaptiert nach Coliquio 2022.<sup>73</sup>

Wenn solche Hypnotika abgesetzt werden, tritt häufig die Insomnie erneut auf (Insomnie-Rebound). Gemäss der S3-Leitlinie «Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen» der DGSM weisen Studien darauf hin, dass bei einer Medikation über einen längeren Zeitraum (mindestens zwölf Wochen) die positiven Effekte von Hypnotika nachlassen, während das Risiko einer körperlichen Gewöhnung mit zunehmender Dauer der Anwendung steigt.<sup>2</sup>

Im Dezember 2022 wurde Daridorexant, ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA), in der Schweiz als innovativer medikamentöser Wirkansatz zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie) zugelassen, wenn die Schlafstörungen seit mindestens 3 Monaten bestehen und einen beträchtlichen Einfluss auf die Tagesaktivität haben. Daridorexant reiht sich neben Lemborexant und Suvorexant als die dritte weltweit zugelassene Substanz dieser Klasse ein, welche zur Marktreife gelangt ist. Dabei handelt es sich bei Daridorexant um den ersten Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa. Die Zulassung durch die EMA erfolgte bereits im Mai 2022 und seit Juni 2023 ist das Medikament in der Schweiz verfügbar.

Eine Überaktivität des Wachzentrums, auch als Hyperarousal bezeichnet, kann der Auslöser für eine chronische Insomnie sein. Untersuchungen haben gezeigt, dass Gehirnregionen, welche mit Wachheit assoziiert sind, bei Patienten mit chronischer Insomnie während des Schlafens aktiver bleiben.<sup>16,67</sup> Das Orexin-System spielt in dieser Pathophysiologie eine zentrale Rolle.<sup>28,68,69</sup> Orexine sind Neuropeptide, die im Hypothalamus gebildet werden. Durch ihre Bindung an Orexin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) fördern sie die Wachheit.<sup>28</sup> Normalerweise oszillieren die endogenen Orexin-Spiegel: Tagsüber erhöht sich die Konzentration, was die Wachheit fördert, während sie nachts in der Regel abnimmt.<sup>70</sup> Die

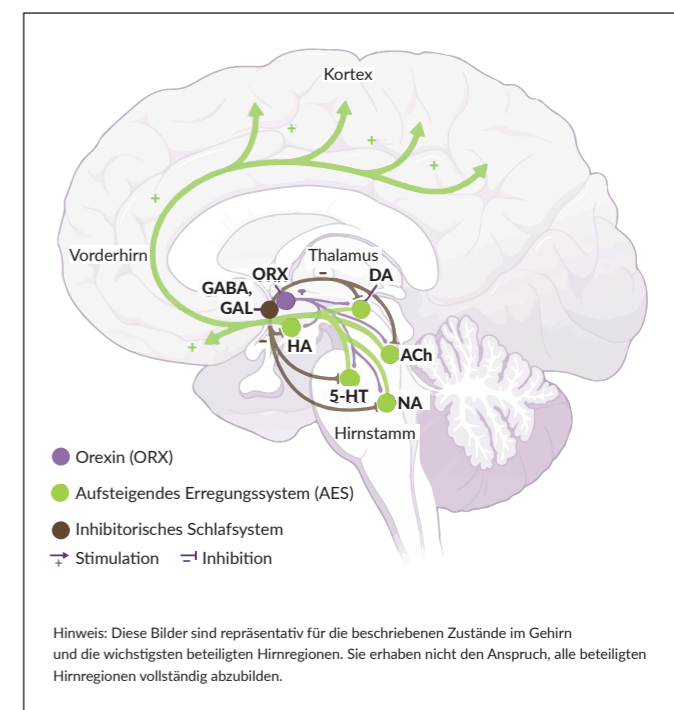


Abbildung 6. Erregungswege bei Chronischer Insomnischer Störung. 5-HT, Serotonin; AES, Aufsteigendes Erregungssystem; ACh, Acetylcholin; DA, Dopamin; GABA, Gammaaminobuttersäure; GAL, Galanin; HA, Histamin; NA, Noradrenalin; ORX, Orexin. Abbildung aus: Coliquio 2022.<sup>73</sup>

Regulation der Wachheit erfolgt durch das aufsteigende Erregungssystem (**Abbildung 4**). Tagsüber führt die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter durch das Grosshirnrinden-System zu Wachheit.<sup>71</sup> Orexin trägt dazu bei, die Wachheit aufrechtzuerhalten, indem es das aufsteigende Erregungssystem verstärkt.<sup>71,72</sup>

Die nächtliche Hemmung des aufsteigenden Erregungssystems mittels Neurotransmittern des ventrolateralen präoptischen Kerns wirkt schlaffördernd (**Abbildung 5**).<sup>14</sup> Beim Übergang zum Schlaf reduziert sich in der Regel die Freisetzung von Orexin, wodurch die Aktivierung des aufsteigenden Erregungssystems vermindert wird. Dies fördert den Schlaf.<sup>71</sup>

Wenn die Aktivität der Wachheitsareale beim Übergang von Wachheit zu Schlaf nicht nachlässt, führt dies zu Schlaflosigkeit (**Abbildung 6**).<sup>26</sup> Eine übermässige Wachheit im Gehirn kann durch eine gesteigerte Aktivität des Orexin-Systems und durch erhöhte Orexin-Spiegel bedingt sein, wodurch das aufsteigende Erregungssystem aktiviert bleibt.<sup>14,26,72</sup>

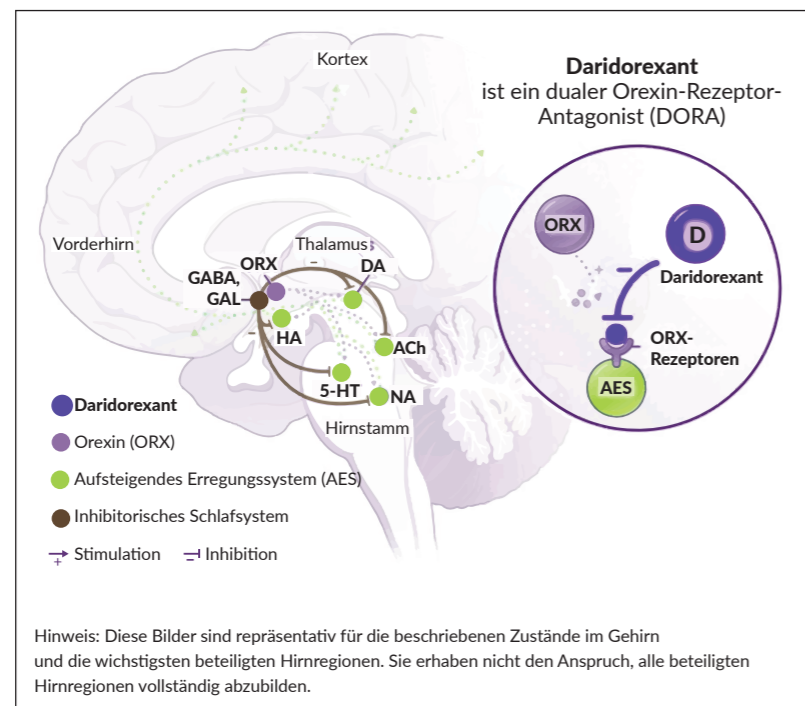
*Daridorexant*

Daridorexant greift gezielt in das überaktive Wach-System ein. Als Antagonist der beiden Orexin-Rezeptoren (OX1R und OX2R) verringert es dabei die Weckreize (**Abbildung 7**).<sup>69</sup> Dies mindert die Aktivierung des aufsteigenden Erregungssystems und begünstigt somit den Schlaf.<sup>72</sup> Das Besondere an Daridorexant ist sein spezifischer Wirkmechanismus: Er verringert die übermässige Wachheit, ohne den Schlaf mittels Sedierung zu induzieren.<sup>69</sup>

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daridorexant wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit Placebo-Kontrolle mit 1.800 Teilnehmern untersucht.<sup>69</sup> Als primäre Endpunkte wurden mittels Polysomnographie die Veränderungen in der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) und der Einschlafzeit (Latency to Persistent Sleep, LPS) gegenüber den Ausgangswerten in den Monaten 1 und 3 definiert.<sup>69</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass Daridorexant das Einschlafen beschleunigt, Wachzeiten reduziert und die Gesamtschlafdauer verlängert.<sup>69</sup> Konkret schliefen die Patienten etwa 30 Minuten schneller ein (**Abbildung 8**) und verbrachten nach dem Einschlafen rund 30 Minuten weniger im Wachzustand (**Abbildung 9**). In Monat 3 verzeichneten die Patienten im Vergleich zu den Ausgangswerten ungefähr eine zusätzliche Stunde Schlaf pro Nacht. Daridorexant reduziert somit die nächtliche Wachheit und fördert das Einschlafen, ohne die Schlafphasen zu beeinflussen.<sup>74</sup>

Daridorexant steigert nicht nur die Tagesaktivität, indem es die Müdigkeit reduziert und für mehr Energie am darauffolgenden Tag sorgt, sondern zeigt auch positive Auswirkungen auf die Symptome in den Bereichen Stimmung, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, wie in **Abbildung 10** dargestellt.<sup>69</sup>

Obwohl der Einsatz von Daridorexant so kurz wie möglich gehalten werden sollte, besteht bei regelmässiger Überprüfung keine Begrenzung der Behandlungsdauer. Die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung sollte nach drei Monaten und danach in regelmässigen Abständen neu bewertet werden.<sup>76</sup> Die Behandlung kann ohne Reduktion der zuletzt verabreichten Dosis abgesetzt werden.<sup>76</sup>



**Abbildung 7. Wirkweise von Daridorexant.** 5-HT, Serotonin; AES, Aufsteigendes Erregungssystem; Ach, Acetylcholin; DA, Dopamin; GABA, Gammaaminobuttersäure; GAL, Galanin; HA, Histamin; NA, Noradrenalin; ORX, Orexin. Abbildung aus: Coliquio 2022.<sup>73</sup>



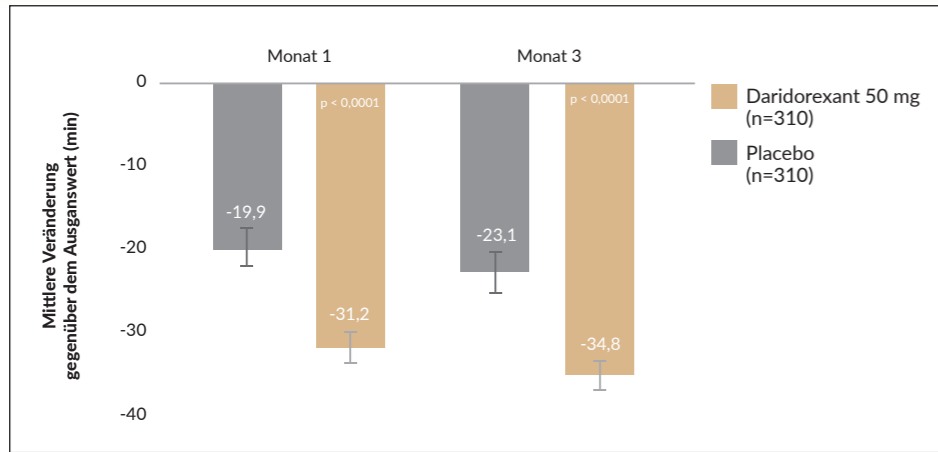


Abbildung 8 Daridorexant – primärer Endpunkt: Einschlafzeit. Unterschied im Monat 1 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert.<sup>69</sup> Abbildung aus: Spielmanns 2023.<sup>75</sup>

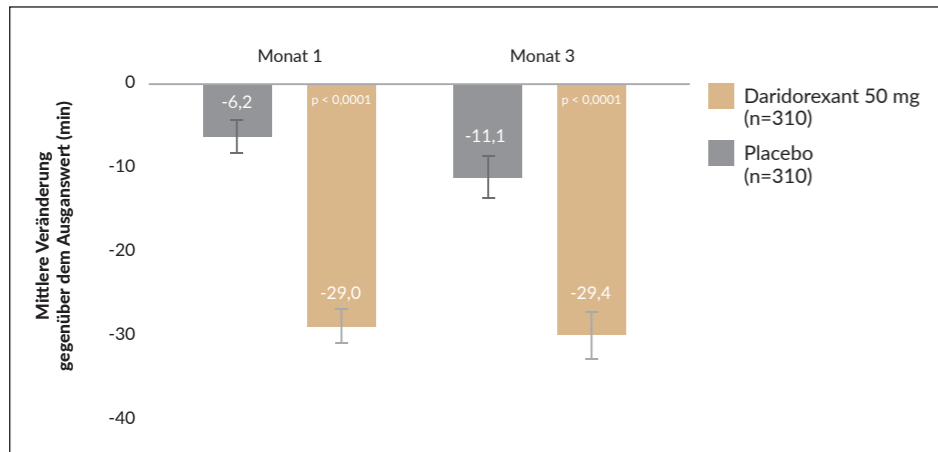


Abbildung 9 Daridorexant – primärer Endpunkt: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn. Unterschied im Monat 1 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert.<sup>69</sup> Abbildung aus: Spielmanns (2023).<sup>75</sup>

In klinischen Studien zeigte Daridorexant ein geringeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Benzodiazepinen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Toleranzentwicklung und selbst bei kontinuierlicher Anwendung über 12 Monate keine Anzeichen von Rebound-Insonnie oder körperlicher Abhängigkeit nach dem Absetzen. Das deutet darauf hin, dass dieses Medikament anderen Hypnotika

überlegen sein könnte.<sup>69,74,77</sup> In den bisherigen Studien war das Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo. Daridorexant wurde gut toleriert und erwies sich als sicher in der Behandlung von Erwachsenen, einschliesslich der Subgruppe der Patienten über 65 Jahre.

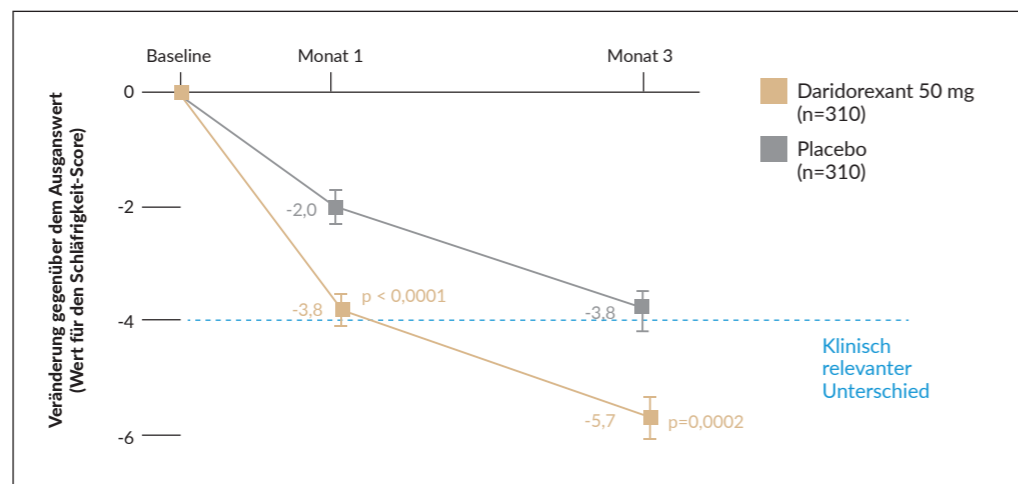


Abbildung 10. Daridorexant. Sekundärer Endpunkt: IDSIQ Schläfrigkeitsscore. Unterschied im Monat 1 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert.<sup>69</sup> Abbildung modifiziert nach Spielmanns (2023).<sup>75</sup>

Eine in diesem Jahr veröffentlichte Verlängerungsstudie erhob zusätzlich Langzeitdaten über weitere 40 Wochen, wobei sich die subjektive Gesamtschlafdauer (sTST, gemessen mittels Schlaftagebuch) sowie die Tagesaktivität (gemessen mittels IDSIQ [Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire]) anhaltend verbesserte (Abbildung 11).<sup>74</sup>

Die Therapie mittels Daridorexant ist allerdings nicht unumstritten: Experten äussern keine Kritik an der Wirksamkeit per se, identifizieren jedoch Schwächen in den eingereichten Daten. Die Studien schlossen Personen aus, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten. Ebenso war eine KVT während der Studie nicht erlaubt. Zudem ist unklar, ob die Teilnehmenden jemals zuvor eine KVT erhalten hatten.<sup>78</sup> Es existieren keine Studien, die eine Verhaltenstherapie in Kombination mit Daridorexant im Vergleich zu einer alleinigen Verhaltenstherapie betrachten.

Ausserdem wird ein gesteigertes Risiko für Suizide bei der Verwendung von Daridorexant, insbesondere bei Depressionen und anderen psychischen Vorerkrankungen, angenommen. Eine mögliche Ursache könnte in der Interaktion des Orexin-Systems mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Signalweg liegen, welcher bei Menschen mit suizidalen Gedanken als gestört gilt.<sup>79</sup>

Wie sich das Medikament über einen längeren Verlauf in der Praxis tatsächlich auswirkt, muss noch ermittelt werden. Jede neue medikamentöse Therapie, einschliesslich dieser, sollte stets im Rahmen eines Gesamtkonzepts und in Kombination mit den zuvor erwähnten psychotherapeutischen und verhaltenstherapeutischen Massnahmen eingesetzt werden.

Sedierende Antidepressiva

Sedierende Antidepressiva gehören zu den weiteren Medikamenten, die bei Schlafstörungen eingesetzt werden. Diese pharmakologischen Wirkstoffe kommen häufig bei Betroffenen mit Depressionen und komorbiden Schlafstörungen zum Einsatz. Kurzzeitbehandlungen mit diesen Medikamenten zeigen sich durchaus effektiv.<sup>2</sup> In der Schweiz sind sie jedoch nicht zur Behandlung von Insomnie ohne

komorbide Depression zugelassen. Während Doxepin in den USA und Deutschland in niedrigen Dosierungen für die Behandlung von Insomnie ohne gleichzeitige Depression genehmigt ist, fehlt diese Zulassung in der Schweiz. Auch andere sedierende Antidepressiva werden in der Schweiz häufig «off-label» zur Behandlung von Insomnie ohne komorbide Depression verabreicht.

Antipsychotika

Aufgrund der unzureichenden Daten zu Antipsychotika bei Insomnie und ihren Nebenwirkungen wird ihr Einsatz zur Insomniebehandlung nicht empfohlen.<sup>2</sup> Eine Ausnahme bilden gerontopsychiatrische Patienten, bei denen in bestimmten Fällen niedrigpotente Antipsychotika eingesetzt werden können.<sup>2</sup>

Obwohl Antihistaminika, Melatonin und Phytotherapeutika von vielen Patienten gegen Schlafstörungen verwendet werden, gibt es derzeit weder eine gesicherte, noch eine widersprüchliche Datenlage.<sup>2</sup>

Der Grossteil der Studien zu Insomnien konzentriert sich auf Kurzzeittherapien (< 4 Wochen) mit pharmakologischen Hypnotika. Studien mit Langzeittherapien zeigen zwar, dass Hypnotika ihre Wirkung über längere Zeiträume beibehalten, jedoch nimmt die Effektivität mit der Zeit ab. Zudem steigt das Risiko einer körperlichen Gewöhnung mit anhaltender Anwendung.<sup>2</sup> Deshalb geben die meisten Leitlinien aktuell keine Empfehlungen für Langzeitbehandlungen aus.<sup>2</sup>

Wenn eine medikamentöse Behandlung von Insomnie erforderlich erscheint, sollte sie auch an eventuell vorhandene Komorbiditäten angepasst werden (Tabelle 11).<sup>2,30,31</sup>

Im Bereich der Insomnie gibt es viele verschiedene weitere Therapieansätze wie Akupunktur, Aromatherapie, Homöopathie, Hypnotherapie, Musiktherapie, die Verabreichung ätherischer Öle, Reflexzonenmassage, Yoga, Tai Chi und Chi Gong. Obwohl sie auf sehr unterschiedlichen Wirkmechanismen basieren, wurden die meisten dieser Ansätze bisher nicht methodisch fundiert untersucht.<sup>2</sup>

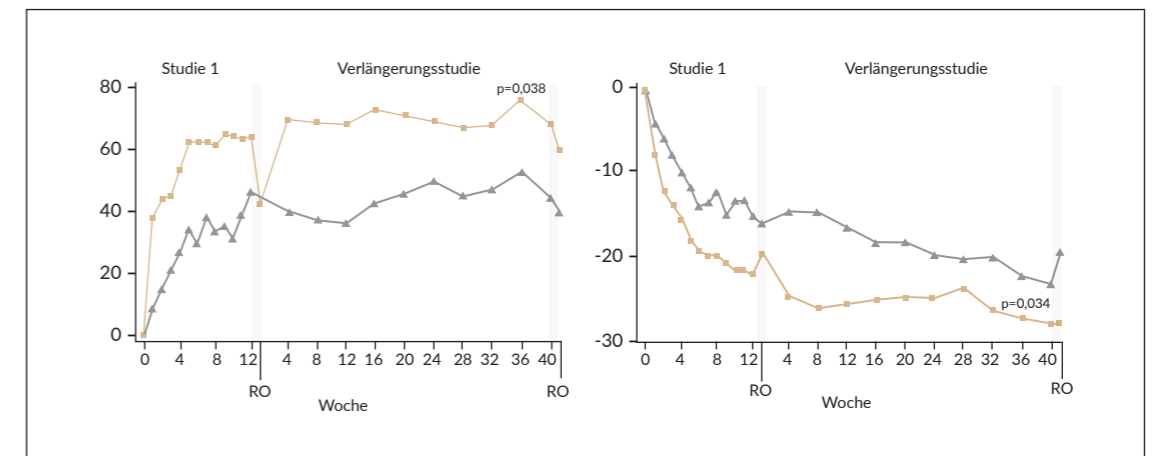


Abbildung 11. Daridorexant-Langzeitdaten über 52 Wochen – Links: Mittlere Veränderung der subjektiven Gesamtschlafdauer sTST (Minuten) im Vergleich zum Ausgangswert. Rechts: Mittlere Veränderung der Tagesaktivität (IDSIQ-Gesamtscore) im Vergleich zum Ausgangswert; Daridorexant 50 mg (pink); Placebo (grau). RO, Run-out; sTST, self-reported total sleep time. Abbildung modifiziert nach Kunz (2022).<sup>74</sup>

### Digitale Gesundheitsanwendungen in der Behandlung der chronischen Insomnie

Ein neuerer Ansatz zur Behandlung der chronischen Insomnie ist die internetbasierte KVT-I. Die Psychoedukation erfolgt online mit Face-to-Face-Option (Einzel- und Gruppensetting). Mithilfe von Videos oder Grafiken erhalten die Nutzer Tipps zur Schlafhygiene und Anleitungen zu Entspannungsübungen. Zudem können sie Daten zu ihrem Schlafverhalten erfassen und visualisieren.

Verschiedene Onlineprogramme werden angeboten (www.somn.io oder www.ksm-somnet.ch, zugegriffen im Juli 2023), die ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt haben.<sup>80-82</sup>

Die personalisierten Onlineprogramme vermitteln Patienten umfangreiche Unterstützung und Aufklärungen, beispielsweise über schlafhygienische Regeln und folgen dem Goldstandard der KVT-I. Patienten lernen dabei, sämtliche Bausteine der KVT-I zu verstehen und anzuwenden. Zusätzlich führen sie ein Schlaftagebuch, das dazu dient, den Therapieerfolg zu dokumentieren und die Schlafeffizienz zu berechnen.

Neue Studien zur internetbasierten KVT-I weisen eine beeindruckende Wirksamkeit auf und sind der nicht-Internet-basierten Therapie nur leicht unterlegen.<sup>2</sup> In einer umfangreichen, randomisiert kontrollierten Studie wurde nachgewiesen, dass die internetbasierte KVT-I nicht nur zur Verbesserung insomnischer Beschwerden beiträgt, sondern auch depressive Symptome reduziert.<sup>83</sup> Diese Studie von Thiar et al. umfasste 128 Patienten und zielte darauf ab, die Wirksamkeit eines begleiteten, internetbasierten Erholungstrainings für Arbeitnehmer, die sowohl unter arbeitsbedingten Belastungen als auch unter Schlafproblemen leiden, zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war der Schweregrad der Schlaflosigkeit.<sup>83</sup>

Zertifizierte Online-Therapieprogramme (digitale Gesundheitsanwendungen) können dabei helfen, Versorgungslücken zu schliessen und stellen eine wertvolle Behandlungsoption zur flächendeckenden Soforthilfe dar. Angesichts der häufig unzureichenden Anzahl an Therapieplätzen für KVT-I kann dies für zahlreiche Betroffene eine aussichtsreiche Therapieoption darstellen.

### Gesundheitsrisiken von Insomnien

In den letzten Jahren fand eine intensive Auseinandersetzung mit der Frage statt, ob chronische Insomnien einen Risikofaktor für somatische und/oder psychische Erkrankungen darstellen.<sup>2</sup>

Im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen wurde aufgezeigt, dass Insomnien als unabhängiger Risikofaktor das Risiko für Herzinfarkte, Herzversagen und Bluthochdruck langfristig steigern.<sup>2,84,85</sup> Mehrere Meta-Analysen, die inzwischen zu diesen Themen publiziert wurden, unterstützen diesen Zusammenhang.<sup>2,86,87</sup>

Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte nachweisen, dass eine Schlafdauer von weniger als fünf Stunden pro Nacht mit einem um 74 % höheren Risiko einhergeht, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) zu entwickeln, im Vergleich zu einer Schlafdauer von sieben bis acht Stunden pro Nacht.<sup>88</sup>

In Meta-Analysen haben sich auch Hinweise ergeben, dass eine kurze Schlafdauer langfristig mit einer Gewichtszunahme korreliert und somit als Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Betracht kommen könnte.<sup>2,89,90</sup> Ob Insomniepatienten ein erhöhtes Risiko für Übergewicht aufweisen, bleibt gegenwärtig allerdings fraglich. Im Fall von Diabetes scheint die chronische Insomnie hingegen ein eindeutiger Risikofaktor zu sein.<sup>2,91</sup> Vor allem Insomnien, die mit einer objektiv verkürzten Gesamtschlafzeit

## SCHLAFMEDIZIN

(nachgewiesen durch Polysomnographie) einhergehen, scheinen erhebliche gesundheitliche Konsequenzen zu haben, wie beispielsweise ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>92</sup>

Darüber hinaus steigern insomnische Beschwerden das Risiko für Unfälle am Arbeitsplatz und im Strassenverkehr.<sup>2</sup>

Eindeutige Daten existieren in Bezug auf die Verbindung zwischen Insomnien und psychischen Erkrankungen.<sup>2</sup> So zeigen sich Zusammenhänge bei Patienten mit Insomnien, die später depressive Episoden, Suizidalität, Angststörungen oder Substanzabhängigkeiten entwickeln. Patienten mit chronischen Insomnien tragen ein hohes Risiko für ein späteres Auftreten einer Depression<sup>2,93-95</sup> oder einer bipolaren Störung.<sup>96</sup>

Es gibt Hinweise, dass der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement Sleep) negative Affekte im emotionalen Gedächtnis runterreguliert.<sup>97,98</sup>

### Ausblick

Die aktuelle Forschung zielt darauf ab, verschiedene Insomnie-Phänotypen anhand spezifischer Biomarker zu identifizieren. Diese Phänotypen basieren auf unterschiedlichen ätiopathophysiologischen Prinzipien, was in Zukunft zu gezielteren therapeutischen Ansätzen führen könnte.<sup>31</sup>

### Das Wichtigste für die Praxis – Zusammenfassung

Schlafstörungen stellen häufig auftretende und klinisch relevante Probleme dar, die teilweise mit schwerwiegenden Konsequenzen verbunden sind. Sie beeinflussen erheblich die psychische und physische Gesundheit und können zahlreiche Begleit- sowie Folgeerkrankungen mit sich bringen.

Weltweit leiden zwischen 17 bis 32 % der Bevölkerung an Schlafstörungen, wobei die Ursachen oft nicht richtig diagnostiziert werden.<sup>2,5,6</sup> In westlichen Ländern erfüllen etwa 6 % der Menschen die Kriterien für chronische Insomnie, doch nur rund ein Drittel dieser Betroffenen sucht ärztlichen Rat. Frauen sind häufiger von Schlaflosigkeit betroffen und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter.

Akute Insomnien treten häufig auf und werden oft durch temporäre Stressoren ausgelöst. Sobald der Stressor entfällt, verschwindet die Schlaflosigkeit zumeist wieder, sodass in dieser Situation keine weiterführende Diagnostik oder Therapie erforderlich ist. Bei rund zwei Dritteln der Betroffenen entwickelt sich jedoch eine chronische Schlaflosigkeit, die auch nach dem Wegfall des auslösenden Faktors anhält und dann einer Behandlung bedarf.

Die «chronische insomnische Schlafstörung» ist definiert als Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen, die von Beeinträchtigungen während des Tages begleitet sind und mehrmals pro Woche über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten hinweg auftreten.

Komorbiditäten, insbesondere Depressionen und Angststörungen, treten oftmals in Verbindung mit chronischer Insomnie auf. Schlafstörungen können zudem als (Früh-)Symptom für psychische Erkrankungen in Erscheinung treten oder selbst als Risikofaktor für deren Entwicklung wirken. Ferner ist bei Patienten mit internistischen und neurologischen Krankheiten ein gehäuftes Auftreten von chronischer Insomnie zu verzeichnen.

Bei chronischer Insomnie ist daher eine umfangreiche Untersuchung auf psychische und organische Erkrankungen entscheidend, um diese entweder auszuschliessen oder zu diagnostizieren und ggf. zu behandeln. Auch Faktoren wie unzureichende Schlafhygiene, störende Umwelteinflüsse, zirkadiane Besonderheiten, schlafstörende Medikamente sowie dysfunktionaler Substanzkonsum sollten bewertet und entsprechend angepasst werden. Bei Anzeichen einer organischen Schlafstörung, wie beispielsweise OSAS, RLS, PLMS oder Narkolepsie, ist eine Überweisung an ein schlafmedizinisches Zentrum zur weiteren Diagnostik indiziert. Dies gilt ebenso bei therapieresistenter Insomnie und Insomnie bei Risikogruppen in Zusammenhang mit Eigen- oder Fremdgefährdung.

Die chronische Insomnie ist mittlerweile als eigenständige Erkrankung anerkannt und wird nicht länger nur als Symptom anderer, ursächlicher psychischer oder physischer Erkrankungen betrachtet. Eine effektive Behandlung erfordert daher mehr als nur die Therapie ursächlicher oder aggravierender Faktoren bzw. die Behandlung einer begleitenden Erkrankung. Eine gezielt auf die Insomnie ausgerichtete Therapie wird empfohlen.

Zur Behandlung der Insomnie sollten primär nicht-pharmakologische Interventionen wie Psychoedukation und kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen im Rahmen einer KVT-I angewendet werden, die speziell für die Insomnie entwickelt wurde.

Obwohl die KVT-I die Therapie der ersten Wahl ist, nachweislich effektiv ist und Hypnotika hinsichtlich Langzeitwirkung und Sicherheit übertrifft, wird sie in der Praxis oft vernachlässigt. Häufig erfolgen stattdessen eine Fehlversorgung mit Medikamenten und Überweisungen an Schlaflabore. Wünschenswert ist daher eine weitere Verbreitung der Bekanntheit dieser Methode. Zertifizierte Online-Therapieprogramme der KVT-I können hier hilfreich sein, da sie einfacher verfügbar sind.

Bei therapieresistenten Fällen kann eine stationäre psychosomatische Rehabilitation zu einer Symptomverbesserung führen.

Der Einsatz von Medikamenten (z.B. Hypnotika) zur Therapie der Insomnie sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Eine medikamentöse Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die KVT-I erfolglos war, nicht zur Verfügung steht oder wenn aufgrund einer stark erhöhten physiologischen Aktivierung eine kurzfristige nächtliche Hypnotikatherapie notwendig ist, um eine «Therapiefähigkeit» für die KVT-I zu schaffen. Falls eine pharmakologische Behandlung notwendig wird, sollten Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptoragonisten mit kurzer Halbwertszeit oder sedierende Antidepressiva bevorzugt und die Therapiedauer so kurz wie möglich gehalten werden. Ein «Off-Label-Use» ist hierbei zu beachten. Für weitere medikamentöse Therapieansätze (z.B. Antipsychotika, Antihistaminika, Melatonin, Phytotherapeutika) existiert aktuell keine gesicherte oder eine widersprüchliche Datenlage. Langzeittherapien mit Medikamenten werden derzeit nicht empfohlen, da die Risiken den Nutzen übersteigen.

Seit Dezember 2022 ist der Orexin-Rezeptor-Antagonist Daridorexant in der Schweiz zur Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie zugelassen, sofern ihre Symptome mindestens 3 Monate andauern und signifikante Auswirkungen auf ihre täglichen Aktivitäten haben.

**Tabelle 11. Therapeutisches Management der Insomnie bei Komorbiditäten.** Modifiziert nach Wilt et al. (2016).<sup>30</sup> Tabelle adaptiert nach Riemann et al. 2017.<sup>2</sup>

<b>Behandlung der Insomnie bei den wichtigsten Komorbiditäten</b> <i>Klinisch abwägen, ob die Insomnie oder die Komorbidität zuerst bzw. beide gleichzeitig behandelt werden sollen.</i>	
<b>Depression</b>	<b>Leicht</b> Psychotherapie
	<b>Mittelschwer</b> Psychotherapie + ev. Antidepressivum
	<b>Schwer</b> Psychotherapie + Antidepressivum, bei Auswahl von nicht sedierenden Antidepressiva (z.B. SSRI) ggf. zusätzlich ein schlafanstossendes Antidepressivum (s.o.)
<b>Angststörungen</b>	Psychotherapie + ggf. SSRI bei Therapieresistenz, bei schweren Schlafstörungen schlafanstossendes Antidepressivum (s.o.) <i>Benzodiazepine speziell bei Angststörungen wegen Abhängigkeitsentwicklung vermeiden</i>
<b>Zirkadiane Störungen</b>	Licht, Melatonin
<b>Restless-legs-Syndrom</b>	Levodopa, Dopaminergika, Gabapentin
<b>Zentrale Schlafapnoe</b>	Seroventilation/CPAP
<b>M. Parkinson</b>	Slow-release Dopaminergika abends, atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin)
<b>M. Alzheimer</b>	Tiefdosierte sedierende Antidepressiva (z.B. Trazodon, Mirtazapin) oder niederpotente Neuroleptika (z.B. Dipiperon, Melperon), Lichttherapie

Das Neuropeptid Orexin fördert die Wachheit, indem es das aufsteigende Erregungssystem verstärkt. Daridorexant reduziert durch seinen zielgerichteten Wirkmechanismus die überaktive Wachheit, ohne Schlaf durch Sedierung zu erzwingen. Ein schnelleres Einschlafen, kürzere Wachzeiten und eine längere Gesamtschlafdauer wurde in Studien beobachtet, ohne dass sich die Schlafphasen veränderten.<sup>69</sup> Darüber hinaus verbesserte sich die Tagesaktivität und es trat weniger Tagesmüdigkeit auf.<sup>69</sup> Eine Verlängerungsstudie mit Langzeitdaten über weitere 40 Wochen zeigte, dass sich die subjektive Gesamtschlafdauer sowie die Tagesaktivität verbessern.<sup>74</sup> Wie sich der Nutzen in der Praxis darstellen wird, bleibt abzuwarten. Auch diese neue Therapieoption sollte – wie alle anderen medikamentösen Behandlungen – nicht isoliert, sondern nur im Kontext mit psychotherapeutischen bzw. verhaltenstherapeutischen Massnahmen eingesetzt werden.

Insomnien weisen einen signifikanten Zusammenhang mit dem späteren Auftreten psychischer Erkrankungen, insbesondere Depressionen, auf. Darüber hinaus gibt es Evidenz dafür, dass Insomnie langfristig einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Der Zusammenhang zwischen Insomnie, Gewichtszunahme und metabolischem Syndrom ist derzeit noch nicht eindeutig belegt. Eine adäquate Behandlung von Insomnien kann daher nicht nur den Leidensdruck der Patienten mindern, sondern hat auch präventives Potential bezüglich der Entwicklung weiterer psychischer und organischer Erkrankungen.

#### Glossar

ACT:	Akzeptanz- und Commitment-Therapie
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AE:	Aufwachergebnisse
BZ:	Benzodiazepine
BZRA:	Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten
CPAP:	Continuous-Positive Airway-Pressure
DGSM:	Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM-5:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA:	European Medicines Agency
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
HWZ:	Halbwertszeit
ICD 10/11:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10/11
ISI:	Insomnia Severity Index

KVT-I:	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
LPS:	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep)
n.s.:	nicht signifikant
OSAS:	Obstructive Sleep Apnoea Syndrome
PG:	Kardiorespiratorische Poygraphie
PSG:	Kardiorespiratorische Polysomnografie
PLMS:	Periodic Limb Movement Disorder
PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung
REMD:	REM-Dichte
REML:	REM-Latenz
REM-Schlaf:	Rapid eye movement sleep
RLS:	Restless-Legs-Syndrom
SE:	Schlafeffizienz
SL:	Schlaflatenz
WASO:	Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset)

#### Disclaimer

Die Inhalte dieser Übersicht wurden mit grösster Sorgfalt und unter Berücksichtigung der aktuellen medizinischen Entwicklungen und Erkenntnisse von Dr. Marcus Hesse (Chefarzt Pneumologie, Spital Affoltern am Albis) und unserer Redaktion erstellt. Für die Richtigkeit, Vollständigkeit, Korrektheit, Aktualität und Qualität sämtlicher Inhalte sowie deren Übermittlung übernehmen Autor und Verlag keine Gewähr und Haftung. Diese Inhalte sind ausschliesslich zu Informationszwecken bestimmt und stellen keine Behandlungsemp-

fehlung dar. Fachleute im Gesundheitswesen werden vom Autor auf ihr eigenes Urteilsvermögen bei der Beurteilung und Behandlung der Patientinnen und Patienten verwiesen. Der Autor kann nicht für eine unsachgemässe Gesundheitsversorgung im Zusammenhang mit der Verwendung dieses Dokuments haftbar gemacht werden. Auch geltende nationale Vorschriften und Richtlinien müssen beachtet werden.

## SCHLAFMEDIZIN

#### Interessenskonflikt

Die Autoren erklären, dass das Manuskript ohne jegliche kommerzielle oder finanzielle Unterstützung verfasst wurde, die als potenzieller Interessenskonflikt ausgelegt werden könnten.

#### Finanzierung

Alle Autoren haben erklärt, dass sie für die eingereichte Arbeit keine finanzielle Unterstützung von einer Organisation erhalten haben.

#### Autorenbeiträge

Alle Autoren haben zum endgültigen Manuskript beigetragen und es genehmigt.

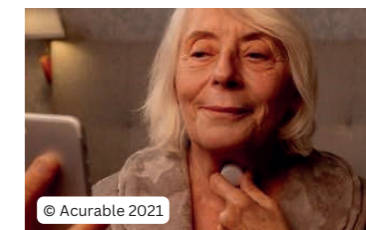
Die Referenzen zu diesem Artikel finden Sie hier:



## Unruhiger Schlaf? Müdigkeit? Schnarchen? Ein- oder Durchschlafstörungen?

- Abklärungen & Therapien zu allen Arten von Schlafstörungen
- medizinische Betreuung durch unseren Chefarzt und Schlafexperten Dr. med. Marcus Hesse
- neuste Generation der schlafmedizinischen Diagnostikgeräte: klein und handlich, einfach zu Hause anwenden, kein Besuch im Schlaflabor

Gerne erarbeiten wir mit Ihnen auf Sie abgestimmte Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten. **Unsere Leistungen bieten wir auch bequem über die Telemedizin an. Kontaktieren Sie uns!**



#### Zentrum für Pneumologie und Schlafmedizin

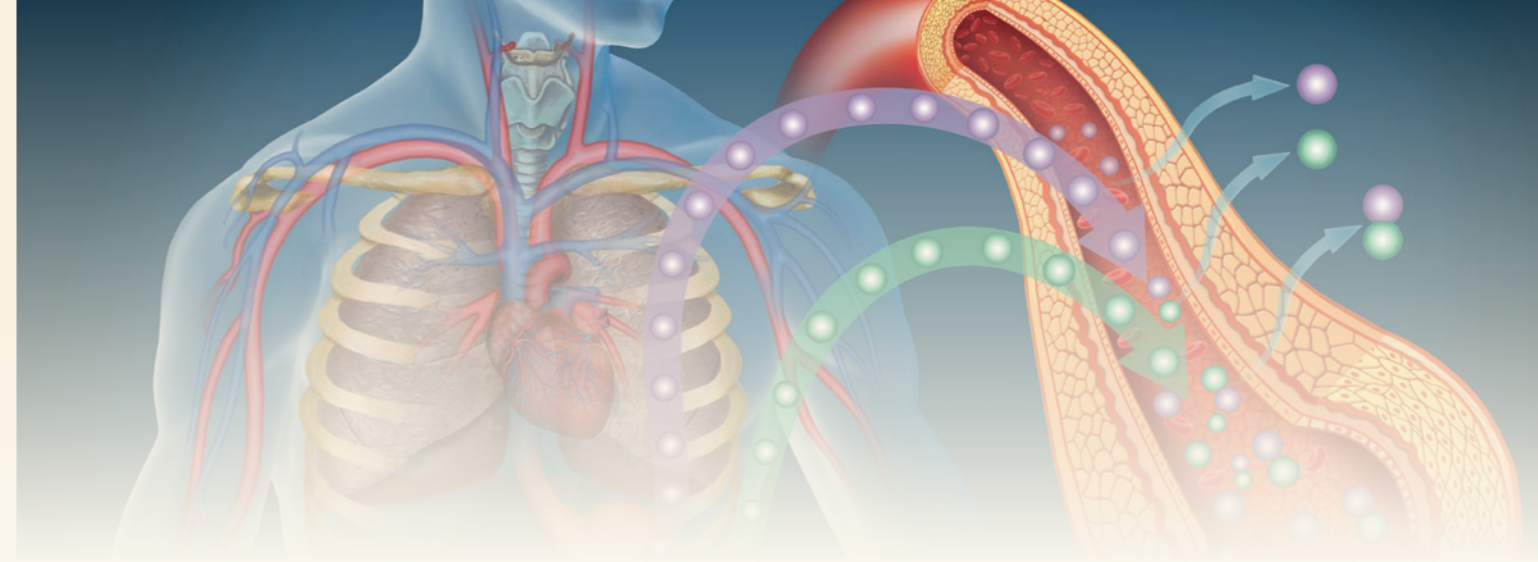
Obstgartenstrasse 3 8910 Affoltern a. A. Tel. 044 714 26 33  
pneumologie-schlafmedizin@spitalaffoltern.ch  
www.spitalaffoltern.ch/pneumologie-schlafmedizin

## Ausgewählte Studien zu Diabetes und Adipositas



### Études Sélectionnées en Diabétologie et Obésité

**Prof. em. Dr med. Ulrich Keller**  
Basel, Schweiz



#### Oral Semaglutide 50 mg einmal täglich bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas (OASIS 1): Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie

«Diese Phase-3-Studie zeigt, dass die orale Gabe von Semaglutid 50 mg pro Tag zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 15% und zur Abnahme von kardiovaskulären Risikofaktoren bei adipösen Patienten während 68 Wochen der Nachverfolgung führt.»

**Zusammenfassung:** In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid, einem oralen Glucagon-like Peptid-1-Analogen, bei der Behandlung von Übergewicht oder Adipositas bei Erwachsenen ohne Typ-2-Diabetes untersucht. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, die in neun Ländern in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt wurde. Die Teilnehmer erhielten entweder orales Semaglutid oder ein Placebo für 68 Wochen, begleitet von einer Lebensstilintervention. Die Ergebnisse zeigten, dass orales Semaglutid zu einer

signifikanten Gewichtsabnahme führte, wobei mehr Teilnehmer mindestens 5% ihres Körpergewichts verloren. Nebenwirkungen traten häufiger bei den mit Semaglutid behandelten Personen auf. Zusammenfassend führte die Gabe von Semaglutid bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas ohne Typ-2-Diabetes zu einer überlegenen und klinisch bedeutsamen Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo.

Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10403):705-719. doi:10.1016/S0140-6736(23)01185-6

#### Oral Semaglutide 50 mg une fois par jour chez les adultes en surpoids ou obèses (OASIS 1) : une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo

« Cette étude de phase 3 atteste que l'administration orale de Semaglutide à une dose quotidienne de 50 mg par jour entraîne une perte de poids moyenne de 15 % et une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients obèses lors d'un suivi de 68 semaines. »

**Résumé :** Cette étude a évalué l'efficacité et la sécurité du Semaglutide oral, un analogue du glucagon-like peptide-1, dans le traitement de l'obésité ou du surpoids chez les adultes sans diabète de type 2. Il s'agissait d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée dans neuf pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord. Les participants ont reçu soit du Semaglutide oral, soit un placebo pendant 68 semaines, accompagnés d'une intervention sur le mode de vie. Les résultats ont montré que le Semaglutide oral entraînait une perte de poids significative, avec un plus grand

nombre de participants perdant au moins 5 % de leur poids corporel. Les effets secondaires ont été plus fréquents chez les personnes traitées avec le Semaglutide. En résumé, l'administration de Semaglutide chez les adultes en surpoids ou obèses sans diabète de type 2 a conduit à une réduction de poids supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo.

Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10403):705-719. doi:10.1016/S0140-6736(23)01185-6

#### Teplizumab: Die erste immun-modulatorische Therapie für Typ-1-Diabetes, welche die Abnahme der β-Zellfunktion vermindert.

«Dieser Überblick über 5 klinische Studien zeigt, dass Teplizumab in den frühen Stadien von Typ-1-Diabetes das Fortschreiten des Beta-Zell-Versagens verlangsamt. Dies führt nach einem Jahr zu etwa 10 % weniger Insulinverbrauch, aber ohne sonstigen klinischen Nutzen. Die Tatsache, dass das Medikament Nebenwirkungen wie Lymphopenie bei 80 % der Patienten, erhöhte Raten schwerer Infektionen und Nasopharyngitis hat, wirft Fragen hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieses neuen Ansatzes zur Vorbeugung von Typ-1-Diabetes auf.»

**Zusammenfassung:** Im November 2022 erhielt Teplizumab-mzvw die Zulassung zur Verzögerung des Versagens der Betazell-Funktion bei frühen Stadien des Typ-1-Diabetes. Eine Analyse von C-Peptid-Daten von 609 Patienten aus fünf Studien zeigte, dass Teplizumab die körpereigene Insulinproduktion signifikant erhöhte, sowohl im ersten Jahr (durchschnittlich +0,08 nmol/L) als auch im zweiten Jahr (durchschnittlich +0,12 nmol/L) nach der Behandlung. Der Insulinverbrauch nahm ebenfalls ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Lymphopenie, Hautausschlag und Kopfschmerzen, die meist vorübergehend waren. Diese Daten bestätigen die Konsistenz der β-Zellfunktionserhaltung durch Teplizumab in mehreren Studien.

Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β-Cell Function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. doi:10.2337/dc23-0675

#### Teplizumab : Le premier traitement immunomodulateur pour le diabète de type 1 qui préserve la fonction des cellules bêta.

« Cet aperçu de 5 études cliniques montre que le Teplizumab ralentit la progression de l'insuffisance des cellules bêta dans les premiers stades du diabète de type 1. Cela se traduit par une réduction d'environ 10 % de la consommation d'insuline après un an, mais sans autre bénéfice clinique. Le fait que le médicament présente des effets secondaires tels que la lymphopénie chez 80 % des patients, des taux élevés d'infections graves et des infections des voies nasopharyngées suscite des questions quant à l'équilibre bénéfice-risque de cette nouvelle approche de prévention du diabète de type 1. »

**Résumé :** En novembre 2022, le Teplizumab a reçu l'approbation pour retarder la défaillance de la fonction des cellules bêta dans les premiers stades du diabète de type 1. Une analyse des données de C-peptide provenant de 609 patients issus de cinq études a montré que le Teplizumab augmentait significativement la production d'insuline endogène, tant au cours de la première année (augmentation moyenne de +0,08 nmol/L) que de la deuxième année (augmentation moyenne de +0,12 nmol/L) après le traitement. La consommation d'insuline a également été réduite. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la lymphopénie, l'éruption cutanée et les maux de tête, qui étaient pour la plupart temporaires. Ces données confirment la cohérence de la préservation de la fonction des cellules bêta par Teplizumab dans plusieurs études.

Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β-Cell Function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. doi:10.2337/dc23-0675

# Schutz vor Infektionen mit Meningokokken und Pneumokokken

## Protection contre les infections à méningocoques et à pneumocoques

Meningo- und Pneumokokken-Infektionen können schwerwiegende Erkrankungen wie Sepsis oder Meningitis verursachen. Impfungen mit modernen Impfstoffen bieten hier eine wirksame Prävention. Liegt bereits eine Infektion vor, kann diese mit unterschiedlichen Antibiotika behandelt werden, wobei die pathogenen Erreger hier zunehmend Resistenzen entwickeln. In diesen Fällen muss gegebenenfalls auf ein anderes Antibiotikum ausgewichen werden.

Les infections à méningocoques et à pneumocoques peuvent provoquer des maladies graves comme la septicémie ou la méningite. Les vaccinations avec des vaccins modernes offrent à cet égard une prévention efficace. Si une infection est déjà présente, elle peut être traitée avec différents antibiotiques, bien que les agents pathogènes développent alors de plus en plus de résistances. Dans ce cas, il faut éventuellement passer à un autre antibiotique.

### Epidemiologie und Pathogenese

#### Meningokokken

Etwa 8 bis 15 % der Bevölkerung tragen das Meningokokken-Bakterium *Neisseria meningitidis* im Nasen-Rachenraum, ohne zu erkranken (Abb. 1A).<sup>1</sup> Gelangen jedoch pathogene Stämme dieser Bakterien über die Schleimhäute ins Blut, können sie eine Meningitis und/oder eine Sepsis auslösen, die beide einen schweren Verlauf nehmen und irreversible Schäden verursachen können.<sup>1</sup> So beträgt die Mortalität bei einer Meningokokken-Infektion etwa 7 % (Säuglinge: 15 %).<sup>1</sup> In den letzten 52 Wochen (Stand: 25.09.2023) wurden in der Schweiz 35 invasive Meningokokken-Erkrankungen gemeldet, was einer jährlichen Inzidenz von 0,40 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht.<sup>2</sup> *Neisseria meningitidis* ist von einer Polysaccharid-Kapsel umgeben, welche die Phagozytose des Erregers verhindert und die Immuninvasion unterstützt.<sup>3</sup> Anhand der Antigene in dieser Kapsel können 12 verschiedene Serogruppen unterschieden werden, wobei vor allem die Gruppen A, B, C, W-135, X und Y als Krankheitsverursacher eine Rolle spielen.<sup>3</sup> Darüber hinaus enthält die äussere Membran von *Neisseria meningitidis* Lipopolysaccharide, die als Endotoxin wirken.<sup>3</sup> Meningokokken können durch Tröpfchen- und Kontaktinfektion übertragen werden.<sup>3</sup>

#### Pneumokokken

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* ist im Nasen-Rachenraum von über 50 % der Menschen nachweisbar, ohne eine Erkrankung zu verursachen (Abb. 1B).<sup>4,5</sup> Bei einer Schwächung des Immunsystems, z. B. infolge einer anderen Erkrankung, können Pneumokokken jedoch Krankheiten wie Meningitis und Sepsis, aber auch Otitis media und Pneumonie verursachen.<sup>4</sup> In den letzten

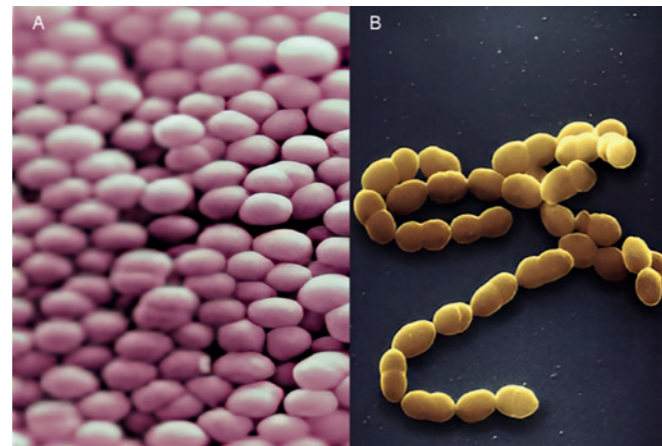


Abbildung 1. Meningokokken (A) und Pneumokokken (B) (nach <sup>4,7</sup>).

52 Wochen (Stand: 25.09.2023) wurden in der Schweiz 971 invasive Pneumokokken-Erkrankungen gemeldet, was einer jährlichen Inzidenz von 11,10 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht.<sup>2</sup> Ebenso wie Meningokokken besitzen auch Pneumokokken eine Polysaccharidkapsel, die ihnen einen Schutz vor Phagozytose bietet, wobei anhand der Zusammensetzung der Kapsel über 90 verschiedene Serotypen unterschieden werden können.<sup>6</sup> Zudem produzieren Pneumokokken Hämolyse (auch Pneumolysin genannt), das zytotoxisch und inflammatorisch wirkt.<sup>5</sup> Dadurch können sich die Bakterien im oberen Respirationstrakt ausbreiten und werden nicht durch die mukoziliäre Clearance eliminiert.<sup>5</sup> *Streptococcus pneumoniae* wird meist durch Tröpfcheninfektion, seltener über den Blutweg übertragen.<sup>5</sup>

### Diagnostik

Meningokokken werden anhand von Liquor- oder Blutkulturen mikroskopisch oder mit Hilfe eines Latexpartikel-Agglutinationstests nachgewiesen.<sup>3</sup> Dabei werden Latexpartikel, die mit einem Antikörper gegen ein Meningokokken-Antigen in der Kapsel beschichtet sind, mit dem zu untersuchenden Serum vermischt.<sup>3</sup> Enthält das Serum Meningokokken, kommt es zur Agglutination, die visuell oder per Trübungsmessung bestimmt werden kann. Wenn die Bakterien schwer zu kultivieren sind oder andere Testergebnisse nicht eindeutig sind, kann auch ein PCR-Test zum Nachweis der Meningokokken-DNA durchgeführt werden.<sup>8</sup> Die molekulare Diagnosemethode besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität.<sup>8</sup> Zudem lässt sich dadurch die Serogruppe des Erregers bestimmen.<sup>8</sup> Pneumokokken können – nach Anlegen von Blut- Liquor oder Sputumkulturen – ebenfalls mikroskopisch erfasst werden.<sup>5</sup> Es stehen auch Schnelltests zur Verfügung, mit denen sich das Pneumokokken-Antigen im Urin nachweisen lassen.<sup>5</sup> Diese Tests sind jedoch nicht sehr sensitiv.<sup>5</sup> Eine molekulargenetische Untersuchung mittels PCR ist ebenfalls möglich.<sup>5</sup> Sowohl bei Infektionen mit Meningokokken als auch mit Pneumokokken ist eine rasche und exakte Diagnose von grosser Bedeutung, da sie Voraussetzung für eine schnell eingeleitete, optimal wirksame Behandlung ist.

### Prävention

#### Meningokokken

Eine Impfung gegen Meningokokken wird Personen mit Immunstörungen, Rekruten, Laborpersonal, Reisenden in ein Endemiegebiet sowie – als ergänzende Impfung – Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren

und Jugendlichen im Alter von 11 bis 19 Jahren empfohlen.<sup>7</sup> Es gibt verschiedene Impfstoffe, die jeweils Antigene eines oder mehrerer Bakterienstämme enthalten und deren Wirkung durch Adjuvantien unterstützt wird.<sup>9</sup> Sie decken unterschiedliche Serogruppen ab.<sup>7</sup> In der Schweiz sind derzeit zwei Vierfachimpfstoffe gegen die Serotypen A, C, W-135 und Y sowie ein Impfstoff gegen den Serotyp C und einer gegen den Serotyp B zugelassen.<sup>10</sup> Dabei wird der einwertige Meningokokken-C-Impfstoff nicht mehr empfohlen, sondern stattdessen durch einen vierwertigen Meningokokken-A-, -C-, -W- und -Y-Impfstoff ersetzt.<sup>9</sup> Der Impfstoff gegen den Serotyp B wird zusätzlich Personen mit einem hohen Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion empfohlen.<sup>9</sup> Die Wirksamkeit der vierwertigen Impfstoffe beträgt bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren 83 bis 98 % und bei Jugendlichen zwischen 11 und 18 Jahren 93 bis 96 %. Der Meningokokken-B-Impfstoff hat – je nach Impfschema – eine Wirksamkeit zwischen 60 % und 94 %.

#### Pneumokokken

Zur Vorbeugung gegen schwere Pneumokokken-Infektionen wird Erwachsenen mit Risikofaktoren wie Immunschwäche, Leberzirrhose, chronische Herz-, Lungen- oder Nierenerkrankung, Innenohrimplantat sowie gesunden Kindern unter 5 Jahren eine Impfung empfohlen.<sup>4</sup> Hierzu sind in der Schweiz derzeit drei Impfstoffe zugelassen, die 13, 15 bzw. 23 verschiedene Serotypen abdecken.<sup>11</sup> Der 13-wertige Konjugat-Impfstoff schützt vor 13 Pneumokokken-Stämmen, die für 75 bis 90 % aller schweren Erkrankungen verantwortlich sind, und weist eine sehr hohe Wirksamkeit von >95 % auf.<sup>12</sup> Der 15-wertige Konjugat-Impfstoff ähnelt dem 13-wertigen Impfstoff, deckt aber



zwei zusätzliche Serotypen ab und wird für Menschen ab 65 Jahren mit erhöhtem Risiko empfohlen und erstattet.<sup>12</sup> Bei dem 23-wertigen Impfstoff handelt es sich um einen Polysaccharid-Impfstoff, der nicht zusätzlich mit einem Protein konjugiert ist. Mit diesem Impfstoff sind in der Schweiz zurzeit keine Auffrisch- oder Zusatzimpfungen empfohlen.<sup>13</sup> In einem Bulletin aus dem Jahr 2006 empfiehlt die STIKO, die gleichzeitige Gabe von konjugierten Pneumokokken- und Meningokokken-Impfstoffen wegen der in diesem Fall unklaren Datenlage zur Immunogenität möglichst zu vermeiden.<sup>14</sup>

### Therapie

#### Meningokokken

Eine Meningokokken-Infektion kann mit Penicillin G behandelt werden.<sup>3</sup> In der Regel werden in einer Akutsituation aber zunächst Antibiotika mit einem breiteren Wirkspektrum wie Cephalosporine der 3. Generation eingesetzt, da auch andere Bakterien eine Meningitis auslösen können.<sup>3</sup> Wenn der mikrobiologische Befund vorliegt, kann die Therapie dann dementsprechend angepasst werden.<sup>3</sup> Um eine Meningitis bzw. eine Sepsis möglichst rasch unter Kontrolle zu bringen und so Komplikationen zu vermeiden, können Kortikosteroide zum Einsatz kommen.<sup>15</sup> Erkrankungen, die durch Meningokokken verursacht werden, treten jedoch in der Regel plötzlich auf oder

werden wegen der zu Beginn unspezifischen Symptomatik oft zu spät diagnostiziert und verlaufen zudem aggressiv, so dass meist wenig Zeit für eine Antibiotikatherapie bleibt.<sup>15</sup> Den besten Schutz gegen Meningokokken-Infektionen bietet daher eine prophylaktische Impfung.<sup>15</sup>

#### Pneumokokken

Zur Behandlung einer Pneumokokken-Infektion werden bevorzugt Beta-Lactam-Antibiotika wie Penicillin oder Makrolide, z. B. Clarithromycin, Roxithromycin, oder Azithromycin, eingesetzt.<sup>6</sup> Allerdings hat sich die Resistenz von Streptococcus pneumoniae gegenüber diesen Antibiotika in den letzten Jahren deutlich erhöht, so dass zunehmend andere Substanzen verwendet werden müssen.<sup>6</sup> Hierzu gehören das Ketolid Telithromycin und Cephalosporine wie Ceftriaxon, Cefotaxim oder Ceftazolidim.<sup>5,6</sup> Bei Atemwegsinfektionen mit penicillinresistenten Pneumokokken sind Fluorchinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin, Gemifloxacin) sowie Omadacyclin und Lefamulin wirksam.<sup>6</sup> Das Tetracyclin Doxycyclin wird von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft ebenfalls empfohlen.<sup>5</sup> Sulfamethoxazol, Clindamycin, Chloramphenicol, Rifampicin, Vancomycin und Linezolid können unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls gegeben werden.<sup>5</sup>



1. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokken. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/publikationen/broschueren/publikationen-uebertragbare-krankheiten/meningokokken.html> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meldepflichtige Infektionskrankheiten – Wöchentliche Fallzahlen. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten/meldepflichtige-infektionskrankheiten---woechentliche-fallzahlen.html> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 3. DocCheck Flexicon. Neisseria meningitidis. Verfügbar unter: [https://flexikon.doccheck.com/de/Neisseria\\_meningitidis](https://flexikon.doccheck.com/de/Neisseria_meningitidis) (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 4. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pneumokokken-Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/pneumokokken-erkrankungen.html> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 5. DocCheck Flexicon. Streptococcus pneumoniae. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Strepto->

[coccus\\_pneumoniae](https://flexikon.doccheck.com/de/Streptococcus_pneumoniae) (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 6. MSD Manual. Pneumokokkeninfektionen. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/infektionskrankheiten/grampositive-kokken/pneumokokkeninfektionen> (letzter Zugriff am 29.09.2023)  
 7. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokken-Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/meningokokken-erkrankungen.html> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 8. Robert Koch Institut (RKI). Meningokokken, invasive Erkrankungen (Neisseria meningitidis). Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Meningokokken.html#doc2374538body-Text11](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html#doc2374538body-Text11) (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 9. Infovac. Meningokokken. Verfügbar unter: <https://www.infovac.ch/de/impfung/nach-krankheiten-geordnet/meningokokken> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 10. Compendium.ch. Meningokokken: Impfstoffe. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/search/de?q=Meningokokken> (letzter Zugriff am 28.09.2023)

11. Compendium.ch. Pneumokokken-Impfstoffe. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/search/de?q=Pneumokokken> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 12. Infovac. Pneumokokken. Verfügbar unter: <https://www.infovac.ch/de/impfung/nach-krankheiten-geordnet/pneumokokken> (letzter Zugriff am 28.09.2023)  
 13. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Schweizerischer Impfplan 2023. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/neue-empfehlungen/schweizerischer-impfplan.pdf.download.pdf/schweizerischer-impfplan-de.pdf> (letzter Zugriff am 29.09.2023)  
 14. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin (11. August/Nr. 32). Verfügbar unter: [https://gpk.de/downloadp/STIKO\\_Bulletin32\\_060811\\_NeuerungenSTIKO-Empfehlung.pdf](https://gpk.de/downloadp/STIKO_Bulletin32_060811_NeuerungenSTIKO-Empfehlung.pdf) (letzter Zugriff am 29.09.2023)  
 15. Internisten im Netz. Therapie von Meningokokken-Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/meningokokken-erkrankungen/therapie-von-meningokokken-erkrankungen.html> (letzter Zugriff am 29.09.2023)



## Herpes Zoster

# Impfung beugt Gürtelrose und potenziell schwerwiegenden Komplikationen vor

## La vaccination prévient le zona et les complications potentiellement graves

Herpes Zoster ist eine häufige Erkrankung, die mit ernststen Komplikationen verbunden sein kann.<sup>1</sup> Daher ist eine vorbeugende Impfung empfehlenswert, insbesondere bei älteren Menschen oder bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko.<sup>2</sup> Eine Möglichkeit bietet der Impfstoff Shingrix®, der seine Wirksamkeit in den beiden Phase-III-Studien ZOE-50 und ZOE-70 unter Beweis stellen konnte.<sup>3,4</sup> Der Impfstoff wurde im Februar 2022 auf die Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit (BAG) aufgenommen und ist somit kassenzulässig.<sup>5</sup>

L'herpès zoster est une maladie fréquente qui peut être associée à des complications sérieuses.<sup>1</sup> Une vaccination préventive est donc recommandée, notamment chez les personnes âgées ou chez les patient.es jeunes présentant un risque accru de développer la maladie.<sup>2</sup> Le vaccin Shingrix® qui a prouvé son efficacité dans les deux études de phase III ZOE-50 et ZOE-70 constitue une option possible.<sup>3,4</sup> Ce vaccin a été admis dans la liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en février 2022 et est donc admis par les caisses maladie.<sup>5</sup>

Die Gürtelrose (Herpes Zoster) ist weit verbreitet. So erkranken in der Schweiz jedes Jahr zwischen 17 000 und 30 000 Menschen daran, wobei das Risiko ab einem Alter von 50 Jahren aufgrund der nachlassenden Immunität zunimmt.<sup>1,3</sup> Auch jüngere Menschen, deren Immunsystem z. B. aufgrund von Erkrankungen wie Lymphomen oder Myelomen geschwächt ist, sind stärker gefährdet.<sup>1</sup> Ursache von Herpes Zoster ist eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus, das bei rund 99,6 % der Erwachsenen im Alter von über 40 Jahren nach primärer Windpockenerkrankung latent in den sensorischen Ganglien zurückbleibt.<sup>1,6</sup> Bei 20–30 % der Menschen reaktiviert sich das Virus im Laufe ihres Lebens wieder und breitet sich entlang der Nervenbahnen bis zur Hautoberfläche aus, was letztlich das Krankheitsbild des Herpes Zoster auslöst.<sup>1,6</sup> Charakteristisch ist ein Ausschlag mit Bläschen, der meist auf einen einzelnen Hautbereich beschränkt ist.<sup>1</sup> Je nach Alter und Immunstatus entwickeln bis zu 50 % der an Gürtelrose erkrankten Patientinnen und Patienten eine postherpetische Neuralgie, die durch oft starke neuropathische Schmerzen gekennzeichnet ist und mehrere Monate oder sogar Jahre andauern kann.<sup>1</sup> Eine weitere Komplikation ist der Zoster ophtalmicus – eine Manifestation des Herpes Zoster an den Augen, die 10–20 % aller Patientinnen und Patienten betrifft und zur Erblindung führen kann.<sup>1</sup>

Vor diesem Hintergrund ist eine Prävention gegen Herpes Zoster durch eine entsprechende Impfung sinnvoll. Eine Möglichkeit bietet hier der Impfstoff Shingrix®, der das Antigen Glykoprotein E enthält, das eine spezifische Immunantwort gegen das Varizella-Zoster-Virus auslöst.<sup>7</sup> Ein weiterer Bestandteil ist das Adjuvanssystem AS01<sub>B</sub>, das die Immunantwort auf das Impfstoffantigen verstärkt.<sup>7</sup> Dieser Impfstoff ist in der Schweiz zur Prävention von Herpes Zoster bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter sowie im Alter von 18 Jahren und älter bei erhöhtem Herpes-Zoster-Risiko indiziert.<sup>7</sup>

Dabei ist die Impfung auch für immundefiziente oder -supprimierte Patientinnen und Patienten geeignet.<sup>7</sup>

### ZOE-50 und ZOE-70: Impfung gegen Herpes Zoster zeigt auch langfristig hohe Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffs wurde in den beiden Beobachter-verblindeten Multicenterstudien der Phase III ZOE-50 und ZOE-70 an insgesamt über 30 000 Personen ohne bisherige Erkrankung an Herpes Zoster untersucht.<sup>3,4</sup> In ZOE-50 wurden Erwachsene in einem Alter von 50 Jahren oder älter eingeschlossen, in ZOE-70 waren die Probandinnen und Probanden mindestens 70 Jahre alt.<sup>3,4</sup> In beiden Studien wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten dann zwei Dosen des Herpes-Zoster-Impfstoffs intramuskulär in einem Abstand von zwei Monaten oder stattdessen Placebo.<sup>3,4</sup> Primärer Studienendpunkt war die Wirksamkeit des Impfstoffs, das Risiko einer Erkrankung an Herpes Zoster im Vergleich zur Placebo-Injektion zu reduzieren.<sup>3,4</sup> Eine Analyse der Daten beider Studien nach einem medianen Follow-up von 3,2 Jahren (ZOE-50) bzw. 3,7 Jahren (ZOE-70) brachte folgende Ergebnisse:<sup>3,4,8</sup>

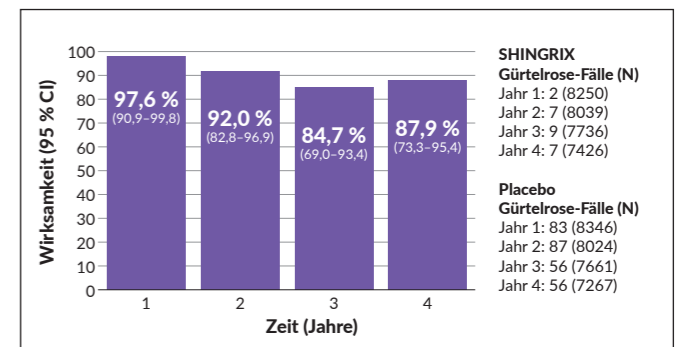
- Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen eine Infektion mit Varizella Zoster betrug in der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen 96,6 %, der 60- bis 69-Jährigen 97,4 %, der 70- bis 79-Jährigen 91,3 % und der mindestens 80-Jährigen 91,4 %.
- Eine gepoolte Langzeitanalyse der Daten von mindestens 70-jährigen Probandinnen und Probanden beider Studien zeigte, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs vier Jahre nach der Impfung noch sehr hoch war und nicht unter eine Rate von 84 % abfiel (**Abbildung 1**). Auch acht Jahre nach der Impfung lag deren Wirksamkeit immer noch bei über 84 %, wie eine Zwischenanalyse der Erweiterungsstudie von ZOE-50 und ZOE-70 ergab.<sup>8</sup>

- Diejenigen Patientinnen und Patienten von ZOE-50 und ZOE-70, die einen Herpes Zoster entwickelten oder bei denen ein entsprechender Verdacht bestand, wurden dahingehend überwacht, ob bei ihnen eine postherpetische Neuralgie auftrat. Dies war im Verlauf der Studie bei 4 von 32 Patientinnen und Patienten aus der Impfkohorte vs. 46 von 477 im Placebo-Arm der Fall. Daraus errechnete sich eine Schutzwirkung der Impfung gegen postherpetische Neuralgien von 91,2 % ab einem Alter von 50 Jahren und 88,8 % ab 70 Jahren.
- Was das Sicherheitsprofil betrifft, kam es infolge der Impfung unter anderem zu lokalen Reaktionen wie Schmerzen, Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Darüber hinaus traten allgemeine Nebenwirkungen auf, z. B. Myalgien, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber und gastrointestinale Symptome. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse war von leichter bis mässiger Ausprägung, wobei die mediane Dauer ein bis drei Tage betrug.

Vor dem Hintergrund dieser Daten empfehlen das Bundesamt für Gesundheit und die Eidgenössische Kommission für Impffragen die Impfung gegen Herpes Zoster mit Shingrix®.<sup>2</sup> Dies gilt für gesunde Personen ab 65 Jahren sowie für Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz ab 50 Jahren bzw. mit schwerer Immundefizienz ab 18 Jahren.<sup>2</sup>

### Anwendung in der Praxis

Shingrix® wird in zwei Dosen intramuskulär verabreicht, wobei die Injektionen bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren im Abstand von zwei Monaten gegeben werden sollten.<sup>7</sup> Wenn mehr Flexibilität



**Abbildung 1.** Langfristige Wirksamkeit der Impfung gegen Herpes Zoster bei ≥ 70-jährigen Patientinnen und Patienten der ZOE-50- und ZOE-70-Studie. Auch nach vier Jahren war die präventive Wirksamkeit des Impfstoffs noch sehr hoch (nach 4).

erforderlich ist, kann der Abstand auch bis zu sechs Monate betragen.<sup>7</sup> Bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten kann die zweite Dosis ein oder zwei Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden.<sup>7</sup> Die Impfung kann gleichzeitig mit einem nicht-adjuvantierten, saisonalen Grippeimpfstoff, einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff oder einem Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTPa) verabreicht werden, wobei beide Impfungen an unterschiedlichen Stellen injiziert werden sollten.<sup>7</sup> Ein zeitlicher Minimalabstand zwischen der Impfung gegen Herpes Zoster und einer mRNA-Impfung gegen COVID-19 ist, wie bei allen anderen Nicht-Lebendimpfstoffen, nicht erforderlich.<sup>9</sup>

1. Evaluation der Impfung gegen Herpes zoster gemäss den Analyseverfahren für nationale Impfempfehlungen in der Schweiz. Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Bundesamt für Gesundheit (BAG). [Aufgerufen im März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/ekif/herpes-zoster-impfung-evaluation-ekif.pdf.download.pdf/herpes-zoster-impfung-evaluation-ekif-de.pdf>.

2. Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes zoster: Impfstoff Shingrix®. Bundesamt für Gesundheit (BAG). [Aufgerufen im März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erregere-krankheiten/herpes-zoster/impfempfehlung-herpes-zoster.pdf.download.pdf/impfempfehlung-herpes-zoster-de.pdf>.

3. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087–2096. doi:10.1056/NEJMoa1501184

4. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019–1032. doi:10.1056/NEJMoa1603800

5. Shingrix® (Glycoprotein E viri Varicellae Zoster antigenum). Spezialitätenliste. Bundesamt für Gesundheit. [Aufgerufen im März 2022]. Verfügbar unter: [www.spezialitaetenliste.ch](http://www.spezialitaetenliste.ch).

6. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect.* 2015;70(2):178–186. doi:10.1016/j.jinf.2014.08.018

7. Shingrix® (Glycoprotein E viri Varicellae Zoster antigenum). Fachinformation. Swissmedic. [Aufgerufen im März 2021]. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

8. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase III Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70). *Clin Infect Dis.* 2021;ciab629. doi:10.1093/cid/ciab629

9. Impfempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19. Bundesamt für Gesundheit (BAG). [Aufgerufen im Januar 2022]. Verfügbar unter: <https://www.news.admin.ch/news/message/attachments/70161.pdf>.

# Biologika-Therapie bei schwerem Asthma

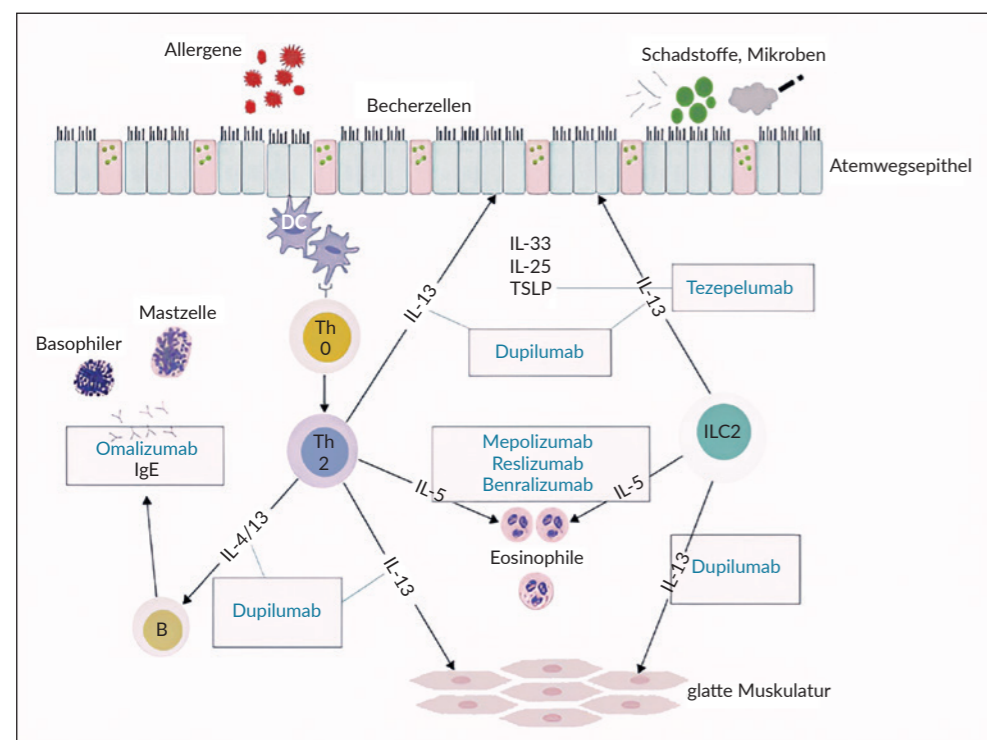
## Traitement biologique dans l'asthme sévère

Bei den meisten Asthma-Patienten kann durch eine Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) bzw. Anticholinergika (LAMA) eine gute Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. In einigen Fällen entwickeln die Patienten jedoch ein schweres Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA, LAMA oder oraler Kortikosteroide unkontrolliert bleibt. Hier können moderne Biologika eingesetzt werden, die auf verschiedene entzündungsfördernde Faktoren abzielen. In mehreren Real-World-Studien wurde die Wirksamkeit dieser Therapien unter Praxisbedingungen untersucht.<sup>1-5</sup>

La plupart des patients asthmatiques obtiennent un bon contrôle de la maladie avec un traitement de base par corticostéroïdes inhalés (CSI) et bêta-agonistes à longue durée d'action (LABA) ou anticholinergiques (LAMA). Dans certains cas, toutefois, les patients développent un asthme sévère qui reste incontrôlé malgré l'administration de fortes doses de CSI plus LABA, LAMA ou corticostéroïdes oraux. Dans de tels cas, il est possible d'avoir recours à des biomédicaments modernes qui ciblent différents facteurs pro-inflammatoires. Plusieurs études en situation réelle ont examiné l'efficacité de ces traitements dans la pratique.<sup>1-5</sup>

Etwa 5 bis 10 % aller Asthmapatienten leiden an einer schweren Form der Erkrankung, die mit erhöhter Mortalität und verminderter Lebensqualität der Betroffenen einhergeht.<sup>1</sup> Eine wirksame, individuell angepasste Therapie dieser Patienten ist daher unerlässlich. Hier bietet die Pathophysiologie des Asthmas Ansatzpunkte für neue Behandlungsoptionen (**Abbildung 1**).<sup>6</sup> So gelten bei einigen Formen der Erkrankung die Interleukine 4, 5 und 13 (IL-4, -5 und -13) als Hauptursachen für die Entzündungsreaktionen.<sup>1,6</sup> Hier setzen verschiedene monoklonale Antikörper an: Mepolizumab und Reslizumab binden an IL-5, Benralizumab interagiert mit dem IL-5-Rezeptor und Dupilumab bindet an die gemeinsame Komponente des IL-4/IL-13-Rezeptors.<sup>1,6</sup> Immunglobulin E (IgE) spielt ebenfalls

eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des allergenspezifischen Asthmas. Der monoklonale Antikörper Omalizumab blockiert selektiv IgE, verhindert damit dessen Bindung an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen und wirkt so antientzündlich. Ein weiteres Target ist das thymische stromale Lymphopoietin (TSLP). Der monoklonale Antikörper Tezepelumab bindet an dieses Zytokin und verhindert so dessen Interaktion mit dem TSLP-Rezeptor.<sup>7</sup> Dadurch wird die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Immunzellen reduziert.<sup>7</sup> In der Schweiz sind die Anti-IL5-Biologika Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab ebenso zur Behandlung von schwerem Asthma zugelassen wie Dupilumab, Omalizumab und Tezepelumab.<sup>8</sup>



**Abbildung 1. Biologika und deren Ansatzpunkte bei der Behandlung des schweren Asthmas.** B, B-Zellen; DC, dendritische Zellen; IgE, Immunglobulin E; IL, Interleukin; ILC2, angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2; Th0, naive T-Helferzellen; Th2, Helferzellen vom Typ 2; TSLP, thymisches stromales Lymphopoietin (nach 6).



### Real-World-Daten belegen Wirksamkeit in der Praxis

Moderne Biologika haben sich in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bereits vielfach als wirksam erwiesen.<sup>1</sup> Allerdings kommt nur eine Minderheit der Patienten mit schwerem Asthma für den Einschluss in eine RCT infrage.<sup>1</sup> Dass diese Patienten auch in der klinischen Praxis von einer Behandlung mit Biologika profitieren können, zeigen mehrere Real-World-Studien.

### Anti-IL5-Biologika

In einer Metaanalyse wurden 21 Studien ausgewertet, die verschiedene Biologika bei der Therapie von Patienten mit schwerem Asthma unter Bedingungen des klinischen Alltags untersucht hatten.<sup>1</sup> Dabei konnte durch die Behandlung mit Benralizumab, Mepolizumab oder Reslizumab die jährliche Exazerbationsrate um 3,79, um 3,17 bzw. um 6,72 reduziert werden. Unter Mepolizumab verbesserte sich zudem das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV1) um 0,17 l und die fraktionierte Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) sank um 14,23 ppb. Unter Benralizumab kam es zu einem Anstieg des FEV1 um 0,21 l und zu einer Verringerung des FeNO um 14,18 ppb. Die tägliche orale Steroiddosis konnte unter Benralizumab um durchschnittlich 8,35 mg, unter Mepolizumab um 5,30 mg und unter Reslizumab um 3,90 mg gesenkt werden. Die Daten zeigen, dass die untersuchten Anti-IL5-Biologika die klinischen Ergebnisse von Patienten mit schwerem Asthma unter praxisnahen Bedingungen ähnlich wirksam verbessern können, wie dies bereits in kontrollierten Studien der Fall war.

In eine Post-hoc-Analyse der prospektiven, einarmigen, beobachtenden Kohortenstudie REALITI-A wurden 822 Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eingeschlossen, die neu mit einer Mepolizumab-Therapie (100 mg, alle 4 Wochen, subkutan) begonnen hatten.<sup>2</sup> Die Auswertung der Daten ergab, dass unter Mepolizumab der Anteil der Patienten, die OCS-Freiheit<sup>a</sup> erreichten, d. h. weder zur Erhaltung der Schubfreiheit noch zur Behandlung akuter Schübe orale Kortikosteroide benötigten, von 4 % zu Studienbeginn

auf 22 % in Woche 104 anstieg. Demnach konnte Mepolizumab die Belastung der Patienten durch orale Kortikosteroide in der Praxis deutlich reduzieren.

In einer Post-hoc-Analyse der retrospektiven Beobachtungsstudie ANANKE wurde die Langzeitwirksamkeit von Benralizumab bei 162 Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma untersucht.<sup>3</sup> Die Auswertung 96 Wochen nach Beginn der Behandlung ergab, dass die jährliche Rate der Exazerbationen um 94,9 % und die der schweren Exazerbationen um 96,9 % reduziert werden konnte. Das vor Bronchodilatation gemessene FEV1 stieg im Mittel um 0,4 l an. Bei 60 % der Patienten konnten die oralen Kortikosteroide vollständig abgesetzt werden. Die Behandlung mit Benralizumab führte also langfristig zu einer signifikanten Abnahme der Exazerbationen, zur Verbesserung der Lungenfunktion und zu einer deutlichen Reduzierung der OCS-Belastung.

### Dupilumab

Im Rahmen der oben beschriebenen Metaanalyse wurde auch eine Studie ausgewertet, in der Patienten mit schwerem Asthma eine Therapie mit Dupilumab erhalten hatten.<sup>1</sup> Dabei konnte unter dem IL4/IL13-Rezeptorantagonisten eine mediane Verringerung der jährlichen Exazerbationsrate um 3, eine Verbesserung des FEV1 um 0,2 l und eine Reduzierung der Steroidtagesdosis um durchschnittlich 13 mg festgestellt werden.<sup>1</sup> In einer prospektiven Beobachtungsstudie soll nun das globale RAPID-Register ausgewertet werden mit dem Ziel, einerseits diejenigen Asthmapatienten zu charakterisieren, die in der klinischen Praxis eine Therapie mit Dupilumab beginnen, und andererseits Informationen über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung zu sammeln.<sup>4</sup> Dabei werden die demografischen Daten, die Krankheitsmerkmale und die Medikamentenanamnese sowie die Adhärenz und Persistenz von voraussichtlich rund 1000 Patienten erhoben. Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zu bewerten, erfassen die Ärzte die Schübe orale Kortikosteroide benötigten, von 4 % zu Studienbeginn



Lebensqualität, die Arbeitsproduktivität und die Einschränkung der körperlichen Aktivität ebenso wie die Inzidenz und den Schweregrad von unerwünschten Ereignissen.

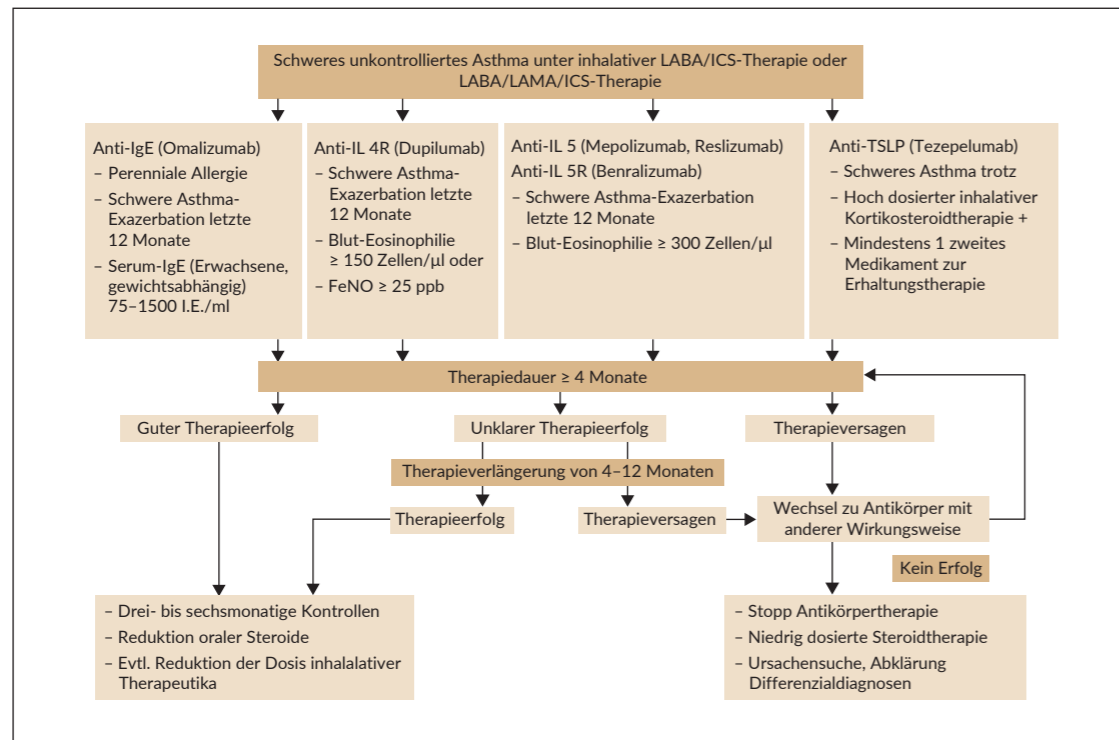
**Omalizumab**

In einer Metaanalyse wurden insgesamt 86 Beobachtungsstudien ausgewertet, in denen Patienten (≥6 Jahre) mit schwerem allergischem Asthma mindestens 16 Wochen lang Omalizumab erhalten hatten.<sup>5</sup> Im Ergebnis verbesserte sich das FEV1 nach 16 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten durchschnittlich um 0,16, um 0,22 bzw. um 0,25 l. Omalizumab reduzierte nach 12 Monaten auch die jährliche Rate schwerer Exazerbationen (Risikoverhältnis [RR]: 0,41; 95 % KI: 0,30 bis 0,56) und den Anteil der Patienten, die OCS erhielten (RR: 0,59; 95 % KI: 0,47 bis 0,75). Die Anzahl der ungeplanten Arztbesuche konnte nach 12 Monaten um 2,34 verringert werden

im Vergleich zum Ausgangswert. Die Behandlung mit Omalizumab wurde gemäss GETE<sup>b</sup> nach 16 Wochen bei 77 % und nach 12 Monaten bei 82 % der Patienten mit gut/ausgezeichnet bewertet. Diese Daten zeigen, dass Patienten mit schwerem Asthma auch langfristig von Omalizumab durch konsistent verbesserte Lungenfunktion und Asthmakontrolle sowie durch einen deutlich reduzierten OCS-Verbrauch profitierten.

**Vorgehensweise bei der Behandlung des schweren Asthmas mit Biologika**

Bei schwerem unkontrolliertem Asthma wird – abhängig vom Krankheitsverlauf und den jeweiligen Biomarkerbefunden – folgende Vorgehensweise bei der Therapie mit Biologika vorgeschlagen (**Abbildung 2**).<sup>9,10</sup>



**Abbildung 2. Vorgehensweise bei der Behandlung des schweren Asthmas mit Biologika.** FeNO, exhalirtes Stickstoffmonoxid; ICS, inhalatives Kortikosteroid; IL, Interleukin; LABA, langwirksames β2-Mimetikum; TSLP, Thymic Stromal Lymphopoietin (nach 9,10).



a OCS: orale Kortikosteroide  
b GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness

1. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. May 2022;52(5):616-627. doi:10.1111/cea.14112  
2. Chupp G, Heaney L, Price R, et al. Real-World Impact of Mepolizumab on the Oral Corticosteroid Freedom Component of Clinical Remission in Severe Eosinophilic Asthma: International, Prospective REALTI-A Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023/02/01/ 2023;151(2, Supplement):AB20. Programs and Abstracts of Papers to be Presented During Scientific Sessions: 2023 AAAAI Annual Meeting. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.066  
3. Vultaggio A, Aliani M, Altieri E, et al. Long-term effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma

patients treated for 96-weeks: data from the ANANKE study. *Respir Res*. May 20 2023;24(1):135. doi:10.1186/s12931-023-02439-w  
4. Gall R, Jain N, Soong W, et al. Dupilumab-Treated Patients with Asthma in the Real World: The RAPID Global Registry. *Adv Ther*. Mar 2023;40(3):1292-1298. doi:10.1007/s12325-022-02399-5  
5. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2021/07// 2021;9(7):2702-2714. doi:10.1016/j.jaip.2021.01.011  
6. Olivier M, Stehling F, Steindor M, Taube C. Allergien und schweres Asthma. *Pneumologie*. 2021/11/01/ 2021;18(6): 366-377. doi:10.1007/s10405-021-00409-x  
7. Gelbe Liste. Tezepelumab. [Aufgerufen im Juli 2023].

Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tezepelumab\\_56764](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tezepelumab_56764).  
8. HCl Solutions AG. Antikörper bei Asthma. [Aufgerufen im Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/search?q=Asthma%20Antik%C3%B6rper>.  
9. Gillissen A. Biologika in der Asthma-Therapie: Welche Präparate gibt es?. Abrufbar unter: <https://www.hausarzt.digital/medizin/pneumologie/biologika-in-der-asthma-therapie-vier-bis-fuenf-prozent-129250.html>.  
10. Gillissen A. Biologika in der Asthmatherapie - was gibt es, was kommt? *Pneumo News*. 2022 2022;14(2):27-34. doi:10.1007/s15033-022-2811-7

# Asthma und Urtikaria: Omalizumab auch bei Kindern mit guter Langzeitsicherheit

## Asthme et urticaire : l'omalizumab présente également une bonne sécurité à long terme chez les enfants

Omalizumab bindet an freies Immunglobulin E und verhindert so, dass eine allergische Kaskade ausgelöst wird.<sup>1</sup> Der monoklonale Antikörper wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in Kombination mit anderen Asthmatherapien zur Verbesserung der Asthmakontrolle sowie als Zusatztherapie bei chronischer spontaner Urtikaria (CSU) eingesetzt.<sup>1</sup> Seit der Zulassung konnte Omalizumab in mehreren Studien seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Beweis stellen.<sup>2</sup> Allerdings gibt es bislang nur wenige Sicherheitsdaten zur Langzeittherapie von Kindern mit dem monoklonalen Antikörper.<sup>2</sup>

L'omalizumab se lie à l'immunoglobuline E libre et empêche ainsi le déclenchement d'une cascade allergique.<sup>1</sup> L'anticorps monoclonal est utilisé chez les adultes et les patients pédiatriques en combinaison avec d'autres traitements de l'asthme pour améliorer le contrôle de l'asthme et comme traitement d'appoint de l'urticaire chronique spontanée (UCS).<sup>1</sup> Depuis son autorisation de mise sur le marché, l'omalizumab a démontré sa bonne efficacité et sa bonne tolérance dans plusieurs études.<sup>2</sup> On ne dispose toutefois à ce jour que de données limitées sur la sécurité du traitement à long terme des enfants par l'anticorps monoclonal.<sup>2</sup>

In einer prospektiven Studie wurde nun die Langzeitsicherheit von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen unter Real-World-Bedingungen untersucht.<sup>2</sup> Hierzu wurden insgesamt 23 Patienten<sup>1</sup> (11 weiblich, 12 männlich) im Alter zwischen 6 und 18 Jahren (mittleres Alter: 15 Jahre) eingeschlossen, die an schwerem Asthma (60,6 %) oder einer CSU (39,2 %) erkrankt waren und deswegen mit Omalizumab behandelt wurden. Die Therapiedauer betrug zwischen ein und vier Jahren (im Mittel: zwei Jahre). Die unerwünschten Ereignisse wurden bei den regelmässigen Kontrolluntersuchungen registriert und detailliert beschrieben. Darüber hinaus klassifizierte der behandelnde Arzt jede gemeldete Nebenwirkung gemäss dem «Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®)». Die Auswertung der Daten brachte folgende Ergebnisse:

- Von den 23 Studienteilnehmern entwickelten 16 (69,6 %) eine oder mehrere Nebenwirkungen. Insgesamt gab es 78 unerwünschte Ereignisse.
- Die häufigsten Nebenwirkungen gehörten zur Systemorganklasse der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (29 von 78 Ereignissen, 37,2 %). Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren am zweithäufigsten (24,4 %). Auch Störungen des Nervensystems (15,4 %) sowie des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (9,0 %) kamen vergleichsweise oft vor.

- Andere unerwünschte Ereignisse waren Tachykardie (5,1 %), abdominale Schmerzen (3,9 %), Schwindel (2,6 %) und trockene Augen (1,3 %). Ein Patient (1,3 %) erlitt eine Herpesvirusinfektion während der Behandlung.
- Es gab keine Fälle von Anaphylaxie, Hämopathien, Uro- bzw. Nephropathien sowie respiratorischen, psychiatrischen, hepatobiliären oder onkologischen Erkrankungen.
- Während der Therapie mit Omalizumab traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf und keiner der Patienten brach seine Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

### Fazit

Die Studiendaten zeigen, dass die langfristige Behandlung mit Omalizumab unter Praxisbedingungen von den Kindern gut vertragen wurde. Damit bietet der monoklonale Antikörper aufgrund seines günstigen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils eine vielversprechende Behandlungsoption bei Asthma und CSU, die das Leben der betroffenen Kinder erheblich verbessern kann. Gleichzeitig gilt es, auch die Entwicklungen in der Erforschung anderer Medikamente, die für diese Indikationen eine wichtige Rolle spielen, aufmerksam zu verfolgen. So werden z. B. fortlaufend Studien mit Dupilumab, Benralizumab oder Mepolizumab zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern durchgeführt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personen- und Berufsbezeichnungen, die nachfolgend im männlichen Geschlecht aufgeführt sind, gelten daher selbstverständlich gleichermaßen für alle Geschlechter.

1. Fachinformation Xolair® Injektionslösung in einer Fertigspritze (Juni 2022); [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).  
2. Galletta F, Caminiti L, Lugarà C, et al. Long-Term Safety of Omalizumab in Children with Asthma and/or Chronic Spontaneous Urticaria: A 4-Year Prospective Study in Real Life. *Journal of Personalized Medicine*. 2023/06/29/ 2023;13(7):1068. doi:10.3390/jpm13071068



**CARDIOLOGY**

---

**70** ACL Inhibitor for Patients at Cardiovascular Risk

**72** ESC Congress 2023: Updates in Dyslipidemia and Hypertension  
Prof. Dr Isabella Sudano



## ACL Inhibitor for Patients at Cardiovascular Risk

Patients who receive cardiovascular prevention with statins often develop an intolerance to the drug, which leads to treatment discontinuation.<sup>1</sup> Bempedoic acid, an ATP citrate lyase (ACL) inhibitor, is an alternative therapy used for decreasing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and reducing cardiovascular risk.<sup>2</sup> As demonstrated in the randomized, double-blind, phase III CLEAR Outcomes study, bempedoic acid reduced first major adverse cardiovascular events (MACEs) compared with placebo in high-risk patients with statin intolerance and LDL cholesterol levels.<sup>3,4</sup> During the Late-Breaking Science Session of the ESC Congress 2023, two presentations reported additional analyses of the CLEAR Outcomes trial data, evaluating the benefits of bempedoic acid by glycemic status,<sup>5</sup> and its effects on total cardiovascular (CV) risk reduction.<sup>6</sup>

### CLEAR Outcomes: Bempedoic acid significantly reduces CV risk with no increase of new-onset diabetes in high-risk patients

In CLEAR Outcomes, a total of 13,970 patients with high CV risk who were unable or unwilling to take guideline-recommended doses of statins (statin-intolerant patients) were randomized 1:1 to receive either bempedoic acid (180 mg daily) (n=6,992) or placebo (n=6,978) for 3.4 years.<sup>3,4</sup> The primary endpoint was a four-component composite of MACE, defined as the events of CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke or coronary revascularization (MACE-4). The key secondary endpoint was MACE-3 (a composite of CV death, nonfatal MI or stroke), fatal and non-fatal myocardial infarctions, fatal and non-fatal strokes, and the need for coronary revascularization. The median follow-up was 40.6 months.

### Cardiovascular risk patients with diabetes benefit from bempedoic acid

In the first presentation, Prof. Kausik K. Ray reported results from the pre-specified analysis of the efficacy of bempedoic acid compared with placebo in patients with diabetes.<sup>5</sup> In addition to MACE-4 and MACE-3, this analysis included clinical outcomes, such as HbA1c and fasting glucose levels, as well as the risk of new-onset diabetes in normoglycemic and pre-diabetic patients.

Overall, 12.9% of patients had normoglycemia (n=1,801), 41.5% had prediabetes (n=5,796), defined as hemoglobin A1c of 5.7–6.4%, and 45.6% had diabetes (n=6,373), defined as hemoglobin A1c of  $\geq 6.5\%$ .<sup>5</sup> The baseline characteristics including LDL cholesterol levels and background lipid-lowering therapy were well-balanced between the two treatment arms across the three subgroups of patients.

In diabetic patients, bempedoic acid demonstrated a 17% reduction in risk of MACE-4 (HR: 0.83 [95% CI: 0.72–0.95]) (Figure 1) and a 20% reduction in risk of MACE-3 (HR: 0.80 [95% CI: 0.68–0.93]).<sup>5</sup> While relative HR values were similar to those in the overall population (MACE-4, HR: 0.87 [95% CI:

0.79–0.96]; MACE-3, HR: 0.85 [95% CI: 0.76–0.96]), the absolute benefits of bempedoic acid were more prominent in patients with diabetes due to a higher baseline CV risk in this population. More specifically, the absolute risk reduction in MACE-4 was 2.4% in the diabetes group and 1.6% in the overall population (Figure 1), with values of 2.1% and 1.3% for MACE-3, respectively.

Regarding clinical outcomes, bempedoic acid versus placebo did not worsen the levels of fasting glucose and hemoglobin A1c at 6 or 12 months, respectively, or at the end of the study.<sup>5</sup> These findings were consistent across the three subgroups of patients. There was no increased risk for new-onset diabetes with bempedoic acid over 3.4 years among those with no diabetes at baseline. Interestingly, there was a tendency for weight loss in patients treated with bempedoic acid, which is contrary to weight gain reported with statins.

### Significant risk reduction of total CV events with bempedoic acid

The second study presented by Prof. Stephen Nicholls evaluated the impact of bempedoic acid on total MACE rates in the overall CLEAR Outcomes population.<sup>6</sup> Among all CV events reported during the study (n>2,600), 65.6% were first events and 34.4% were additional events. The relative distribution of the MACE components differed between the event types, with coronary revascularization representing 32.8% and 69.4% of the first and additional events, respectively.

## Cardiovascular Risk Reduction

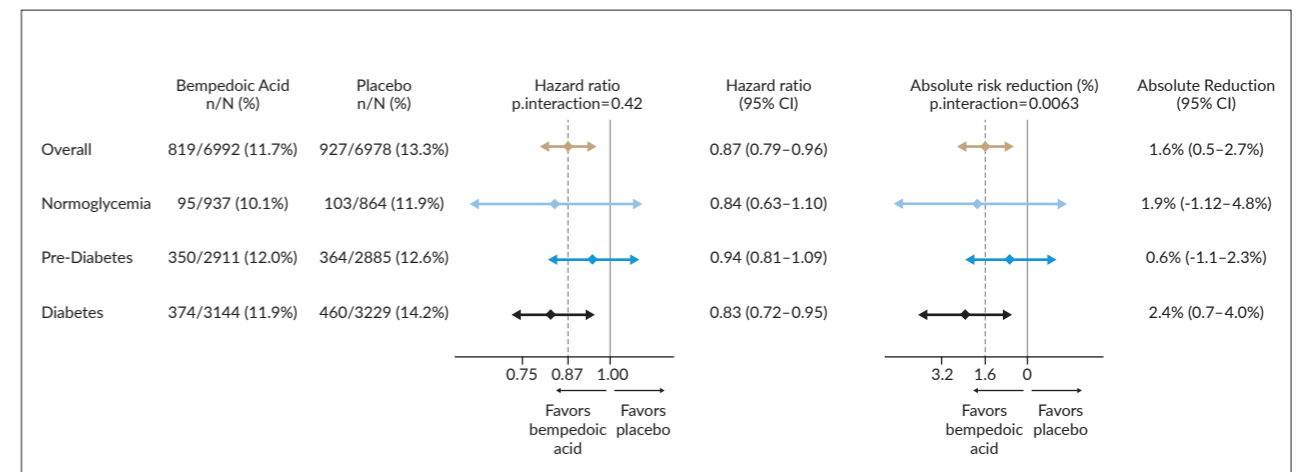


Figure 1. MACE-4 benefits with bempedoic acid versus placebo in patients in the overall CLEAR Outcomes population and across subgroups. DM, diabetes mellitus; MACE-4, a composite of major adverse cardiovascular events including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or coronary revascularization. Adapted from Ray et al. 2023.<sup>5</sup>

In the total event analysis, bempedoic acid decreased the rates of MACE-4 by 20% (HR: 0.80 [95% CI: 0.72–0.89]; p=0.0001) and of MACE-3 by 17% (HR: 0.83 [95% CI: 0.73–0.93]; p=0.002) compared with placebo.<sup>6</sup> Specifically, bempedoic acid demonstrated a significant benefit in the total event rates of non-fatal MI (HR: 0.69 [95% CI: 0.58–0.83]; p=0.0001) and coronary revascularization (HR: 0.78 [95% CI: 0.68–0.89]; p=0.003). However, no significant difference between the treatment groups was reported for total events of stroke (HR: 0.80 [95% CI: 0.63–1.03]; p=0.09).

When analyzed for first events by primary and secondary endpoints, bempedoic acid was associated with favorable outcomes versus placebo.<sup>6</sup> In detail, for the primary endpoint of MACE-4, HR: 0.87 (95% CI: 0.70–0.96; p=0.004) and for the secondary endpoint of MACE-3, HR: 0.85 (95% CI: 0.76–0.96; p=0.006).

### Conclusions

- In CLEAR Outcomes, bempedoic acid significantly reduced CV risk in diabetic patients with statin intolerance, without increasing glycemia or the risk of new-onset diabetes.<sup>5</sup>
- Bempedoic acid achieved a 20% reduction in the total number of major CV events in high-risk patients.<sup>6</sup>
- These data support the benefits of long-term therapy with bempedoic acid for lowering LDL cholesterol and CV risk reduction.

## ESC Congress 2023: Updates in Dyslipidemia and Hypertension



**Prof. Dr Isabella Sudano**  
University Hospital of Zurich  
Zurich, Switzerland

In the fields of dyslipidemia and hypertension, the European Society of Cardiology (ESC) Congress presented two important guidelines this year: the 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>7</sup> and the 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes.<sup>8</sup> There were also updates on pivotal clinical trials in the setting of dyslipidemia, including the large CLEAR Outcomes study of bempedoic acid in statin-intolerant patients.<sup>3</sup> A prespecified analysis showed that bempedoic acid may reduce not only the initial event but also the recurrent cardiovascular event in these patients.<sup>6,9</sup> Bempedoic acid demonstrated a 20% risk reduction in risk of a four-component major adverse cardiovascular event (MACE-4), defined as death from cardiovascular (CV) causes, nonfatal myocardial infarction (MI), nonfatal stroke or coronary revascularization, and a 17% risk reduction in risk of a three-component MACE-3, a composite of CV death, nonfatal MI and nonfatal stroke. Another prespecified analysis further showed that bempedoic acid can provide clinically meaningful reductions in CV events in patients

with diabetes.<sup>5</sup> In this population, bempedoic acid was associated with a 17% reduction in MACE-4 and a 20% reduction in MACE-3. In addition to decreasing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, bempedoic acid was also shown to lower the high-sensitivity C-reactive protein (CRP), with a 21.6% reduction at six months relative to placebo.<sup>3</sup> It is likely that decreased inflammation due to bempedoic acid has a positive effect on CV prevention.

The ESC Congress 2023 also featured several studies from other lipid-lowering drugs that can reduce triglyceride and LDL, including promising medication for reducing lipoprotein (a). Concerning hypertension, an overview was provided on emerging classes of antihypertensive drugs for use in patients with treatment-resistant hypertension (HRT). In light of the recommendations of the European Society of Hypertension (ESH) that the target blood pressure should not be below 120/70 mmHg in most patients,<sup>10</sup> our debate during a session on managing hypertension concluded that the treatment of hypertension and the blood pressure goal should be personalized.<sup>11</sup>

1. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43(34):3213-3223. doi:10.1093/eurheartj/ehac015

2. Nilemdo® (bempedoic acid). Information for healthcare professionals. Swissmedic. 2020 [Accessed October 2023]. Available from: <https://swissmedicinfo.ch/>.

3. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024

4. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA*. 2023;330(2):131-140. doi:10.1001/jama.2023.9696

5. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al. Cardiovascular benefits and risk of new onset diabetes by glycaemic status with bempedoic acid: prespecified analyses of the CLEAR Outcomes trial. Presented at: ESC Congress 2023; 25-28 August 2023; Amsterdam, The Netherlands. Oral presentation.

6. Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, et al. Impact of bempedoic acid on total cardiovascular events: a prespecified analysis of the CLEAR Outcomes study. Presented at: ESC Congress 2023; 25-28 August 2023; Amsterdam, The Netherlands. Oral presentation.

7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195

8. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192

9. Catapano A, et al. Pharmacological effects of bempedoic acid: clinical implications. Presented at: ESC Con-

gress 2023; 25-28 August 2023; Amsterdam, The Netherlands. Oral presentation.

10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;doi:10.1097/hjh.0000000000003480

11. Managing hypertension: when and how to measure? which thresholds to apply? Presented at: ESC Congress 2023; 25-28 August 2023; Amsterdam, The Netherlands. Oral presentation.



### Congress Highlights

---

- 78 Effective Treatment Option for Patients with Polymyalgia Rheumatica**  
Bhaskar Dasgupta, MD
- 80 COBRA-Slim with or without Early Access to a Temporary Course of a TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis**  
Delphine Bertrand
- 82 Comparing IL-6 and TNF Inhibition in Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**  
Gerd Horneff, MD, PhD
- 86 Impact of Cardiovascular Comorbidities on Efficacy of a JAK Inhibitor versus TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis**  
Maya H. Buch, MD, PhD





## Effective Treatment Option for Patients with Polymyalgia Rheumatica

Interleukin-6 (IL-6) plays a key role in the pathology of polymyalgia rheumatica (PMR), an inflammatory disorder characterized by pain and stiffness in the neck, shoulder and hip area.<sup>1,2</sup> In the phase III SAPHYR study, a significantly greater proportion of PMR patients who were treated with sarilumab, a human monoclonal antibody against the IL-6 receptor  $\alpha$ , achieved sustained remission at week 52 compared with patients who were treated with placebo.<sup>3</sup> At EULAR Congress 2023, Prof. Bhaskar Dasgupta presented results from a post hoc analysis of SAPHYR that assessed the proportion of patients achieving sustained remission and its components at week 16 and 24 up to week 52.<sup>4</sup>



**Bhaskar Dasgupta, MD**  
Anglia Ruskin University  
East Anglia, UK

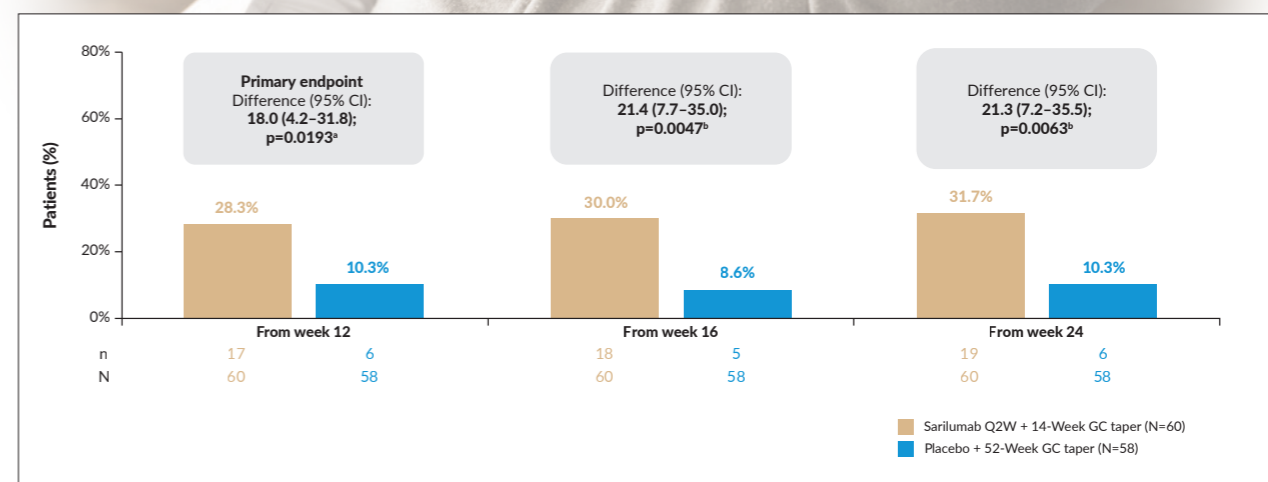
### SAPHYR: Sarilumab plus glucocorticoid taper increased rates of sustained remission in PMR patients

This double-blind study included patients with PMR who fulfilled the American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) classification criteria<sup>5</sup> and had a flair on prednisone treatment ( $\geq 7.5$  mg) within 12 weeks before screening.<sup>3,4</sup> Patients underwent 1:1 randomization to receive either sarilumab (200 mg every two weeks) plus 14-week glucocorticoid (GC) (n=60) or placebo plus 52-week GC taper (n=58), followed by a 6-week follow-up period. The primary endpoint was the proportion of patients achieving sustained remission at week 52. Sustained remission was defined using the four criteria: disease remission (no PMR signs and symptoms and C-reactive protein [CRP] normalization [ $<10$  mg/L]) at 16 weeks and 24 weeks; the absence of disease flare from weeks 16 to 52 and weeks 24 to 52; sustained reduction of CRP (to  $<10$  mg/L, with no successive elevations to  $\geq 10$  mg/L) from weeks 16 to 52 and weeks 24 to 52; successful adherence to protocol-specified GC taper dose from weeks 16 to 52 and weeks 24 to 52. Patients were considered as non-responders if they did not achieve remission, did not receive rescue GC therapy, withdrew from the study before week 52 or had missing data that prevented assessment of the primary endpoint.

### Higher rates of sustained remission with sarilumab versus placebo

Baseline characteristics were generally similar between the two treatment arms.<sup>4</sup> The median age was 69 years among patients receiving sarilumab and 70 years among those receiving placebo, with most patients being female (75.0% vs 63.8%) and Caucasians (83.3% vs 82.8%). The median duration of PMR (diagnosis date to baseline) was 300 days.

Data showed that a higher proportion of patients in the sarilumab arm than in the placebo arm experienced sustained remission from weeks 16 to 52 and from weeks 24 to 52 (Figure 1).<sup>4</sup> Furthermore, more patients treated with sarilumab versus placebo achieved components of sustained remission during each assessment period. Disease remission decreased slightly over time in both the sarilumab (week 12: 46.7%; week 24: 41.7%) and placebo (week 12: 37.9%; week 24: 20.7%), as the proportion of patients with no PMR symptoms increased over time due to missing or abnormal CRP. Furthermore, the proportion of sarilumab-treated patients without disease flare increased at both week 16 and week 24 compared with week 12 to week 52 assessments (65.0% and 68.3% vs 55.0%). During the three assessment periods, there was no change in the proportion of



**Figure 1. Sustained remission at week 52 from weeks 12, 16 and 24.** \*p value from Fisher's exact test; <sup>b</sup>Nominal p values. GC, glucocorticoids; Q2W, every 2 weeks. Adapted from Dasgupta et al. 2023.<sup>4</sup>

patients with sustained CRP normalization (sarilumab: ~65%; placebo: ~48%) and those who adhered to protocol-defined GC taper (sarilumab: 50%; placebo: 24%). At all time points, the actual mean daily GC dose including rescue was  $<2.5$  mg in the sarilumab arm and  $>2.5$  mg in the placebo arm after protocol-defined taper reached 2 mg/day.

In terms of safety, there were no new or unexpected adverse events, with a safety profile of sarilumab consistent with previously reported data.<sup>4</sup>

### Conclusions

- A higher proportion of patients receiving sarilumab versus placebo achieved sustained remission and its components when assessed from week 16 and week 24 up to week 52.<sup>4</sup>
- Most patients experienced sustained remission by week 12 with some additional responses observed between week 12 and 24.
- The actual mean daily GC dose administered during the study was lower in the sarilumab versus placebo arm.

1. Dasgupta B, Panayi G. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1990;29(6):456-458. doi:10.1093/rheumatology/29.6.456

2. Toussiot É, Régent A, Devauchelle-Pensec V, et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open.* 2016;2(2):e000305. doi:10.1136/rmdopen-2016-000305

3. Dasgupta B, Unizony S, Warrington KJ, et al. LB0006 Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: a phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR). *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):210-211. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.5004a

4. Dasgupta B, Praetgaard A, Fiore S, et al. Sustained Remission From Weeks 16 to 52 and Weeks 24 to 52 in Patients Treated With Sarilumab: Post-hoc Analysis

of SAPHYR Trial in Patients With Polymyalgia Rheumatica. Presented at: EULAR Congress 2023; 31 May - 3 June 2023. Milan, Italy. Poster POS0715.

5. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al. 2012 provisional criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Rheumatism/American College of Rheumatology collaboration initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):484-492. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200329

## COBRA-Slim with or without Early Access to a Temporary Course of a TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis

The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) recommends methotrexate (MTX) in combination with short-term glucocorticoids (COBRA-Slim) as the first-line treatment for patients with early rheumatoid arthritis (RA).<sup>1</sup> Approximately 30% of patients achieved insufficiently controlled disease activity with this regimen and this subset of patients can be identified from week 8 onwards.<sup>2</sup> The Care in Early RA 2020 (CareRA2020) study therefore aimed to investigate the long-term effectiveness of accelerated access to a temporary course of etanercept, a tumor necrosis factor (TNF) inhibitor, compared with the addition of leflunomide in patients with early RA who insufficiently respond to initial COBRA-Slim induction therapy.<sup>3</sup> At EULAR Congress 2023, Delphine Bertrand presented the primary outcome of this 2-year, pragmatic trial.



**Delphine Bertrand**  
KU Leuven  
Leuven, Belgium

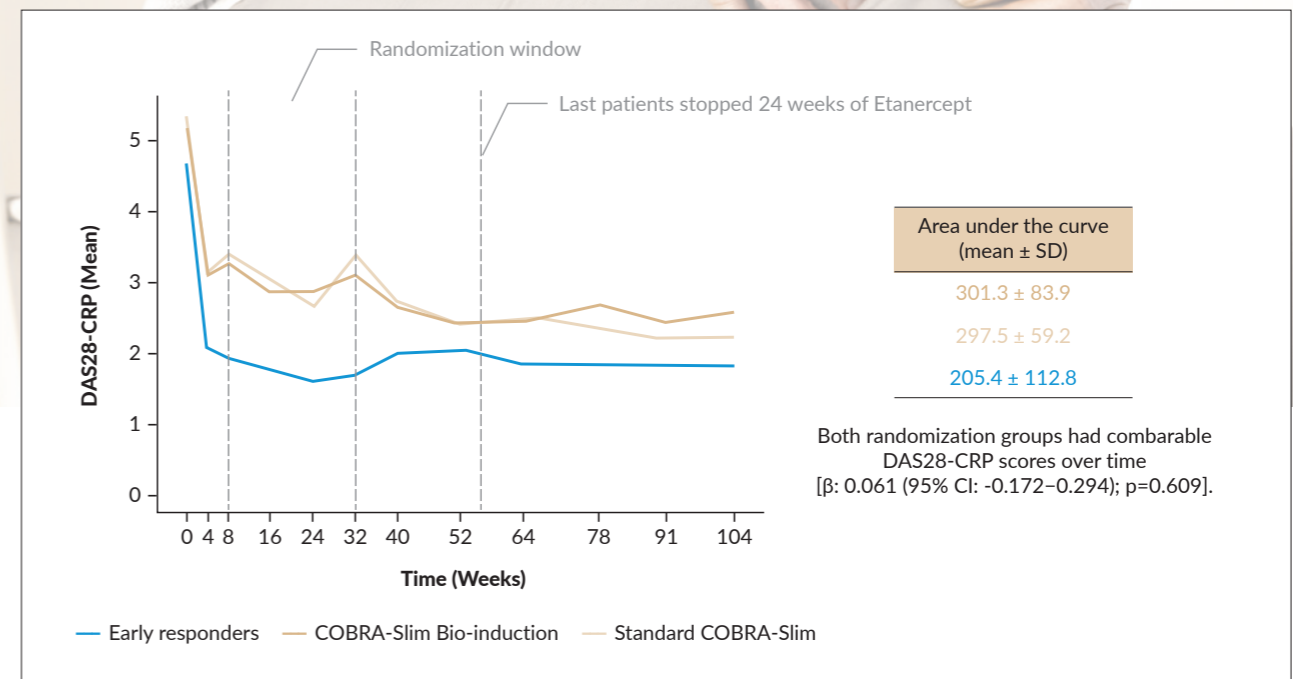
### CareRA2020: Comparable effectiveness between COBRA-Slim bio-induction and standard COBRA-Slim, with a lower need for advanced therapies

This open-label, multicenter superiority trial included patients naïve to a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) with a recent diagnosis of RA ( $\leq 1$  year ago).<sup>3</sup> All patients started the COBRA-Slim induction regimen (MTX 15 mg weekly plus step-down prednisone from 30 mg daily) and in those who responded insufficiently, MTX was increased to 20 mg weekly. Patients with insufficient response, defined as not achieving Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with C-reactive protein (DAS28-CRP)  $\leq 3.2$  between weeks 8 and 32, or having DAS28-CRP score  $\geq 2.6$  at week 32 regardless of MTX dose, were randomized to receive either standard COBRA-Slim (addition of leflunomide 10mg daily) or COBRA-Slim bio-induction (addition of etanercept 50mg weekly for 24 weeks). The primary outcome was the difference in DAS28-CRP over 104 weeks between the two randomized groups of insufficient responders.

### Lower requirement for advanced therapies in the bio-induction group

Of 276 included patients, 155 (56%) were classified as sufficient and 121 (44%) as insufficient responders.<sup>3</sup> In total, 110 patients with insufficient response were randomized 1:1 to receive either standard COBRA-Slim (n=55) or COBRA-Slim bio-induction (n=55) regimen. Most patients in the two groups were randomized at week 8 and week 32 (randomization window).

Sufficient responders to the initial COBRA-Slim regimen obtained a rapid disease control which was maintained during the trial (Figure 1).<sup>3</sup> After randomization, disease activity decreased in both treatment groups, with no significant difference in the long-term effectiveness of the standard COBRA-Slim regimen versus COBRA-Slim bio-induction in initial insufficient responders (DAS28-CRP;  $\beta$ : -0.095 [95% CI: -0.299-0.108];  $p=0.351$ ). At the end of the trial, 69% of patients in the standard group and 54% of patients in the bio-induction group achieved DAS28-CRP  $< 2.6$  and the rate of Clinical Disease Activity Index (CDAI)  $\leq 2.8$  was 28% versus 23%, respectively.



**Figure 1. Disease activity (DAS28-CRP) over 104 weeks.** DAS28-CRP, Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with C-reactive protein. Adapted from Bertrand et al. 2023.<sup>3</sup>

In terms of advanced therapies used at the end of the trial, more patients in the bio-induction versus standard group were on MTX monotherapy and required fewer biological (b) DMARDs (35% vs 53%).<sup>3</sup> During the trial, there was no additional oral glucocorticoid use above the initial step-down scheme.

Regarding safety, the two randomization groups had a slightly higher number of adverse events (AEs) compared with the early responders.<sup>3</sup> Over two years, 78.2% and 85.5% of patients experienced AEs in the standard and bio-induction groups, with a rate of serious AEs of 7.3% versus 9.1%, respectively.

### Conclusions

- More than half of the patients included in CareRA2020 were early responders to standard COBRA-Slim induction therapy and maintained remission by week 104.<sup>3</sup>
- In the early insufficient responders, control of disease activity over two years (DAS28-CRP) was not superior with COBRA-Slim bio-induction versus standard COBRA-Slim regimen.
- Accelerated access to a temporary course of etanercept reduced the need for advanced therapies at the end of the study.

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356

2. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):511-520. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209212

3. Bertrand D, Joly J, Neerinx B, et al. Effectiveness of COBRA-Slim with or without early access to a temporary 6-month course of etanercept in early RA: primary outcome of the 2-year, pragmatic, randomised CareRA2020 trial. Presented at: EULAR Congress 2023; 31 May - 3 June 2023. Milan, Italy. Oral presentation OP0129.

## Comparing IL-6 and TNF Inhibition in Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatologic disease in children with prevalence estimates in Europe ranging widely, from 3.8 to 400 per 100,000.<sup>1</sup> JIA causes long-term disability, growing issues, gastrointestinal symptoms, and depression and fatigue, which can continue into adulthood. At least 25% of children with polyarticular JIA (pJIA) have an inadequate response to the first biologic, normally a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi), and require switching to another targeted therapy.<sup>2,3</sup> Tocilizumab is a biologic interleukin (IL)-6 inhibitor approved in combination with methotrexate (MTX) for use in children aged  $\geq 2$  years with active systemic JIA who have responded insufficiently to MTX, or as monotherapy in patients for whom MTX is inappropriate.<sup>4</sup> BiKeR is a rheumatology registry for all children in Germany who receive an approved treatment and includes more than 5,000 children with JIA. At EULAR 2023, Prof. Gerd Horneff presented 24-month results on the effectiveness and safety of tocilizumab versus TNFi in children with pJIA using data from the BiKeR registry.<sup>5</sup>



Gerd Horneff, MD, PhD  
Department of General Paediatrics and Neonatology  
Asklepios Children's Hospital Saint Augustin  
Sankt Augustin, Germany

### BiKeR registry: 24-month real-world data for the safety and effectiveness of tocilizumab and TNFi in children with JIA

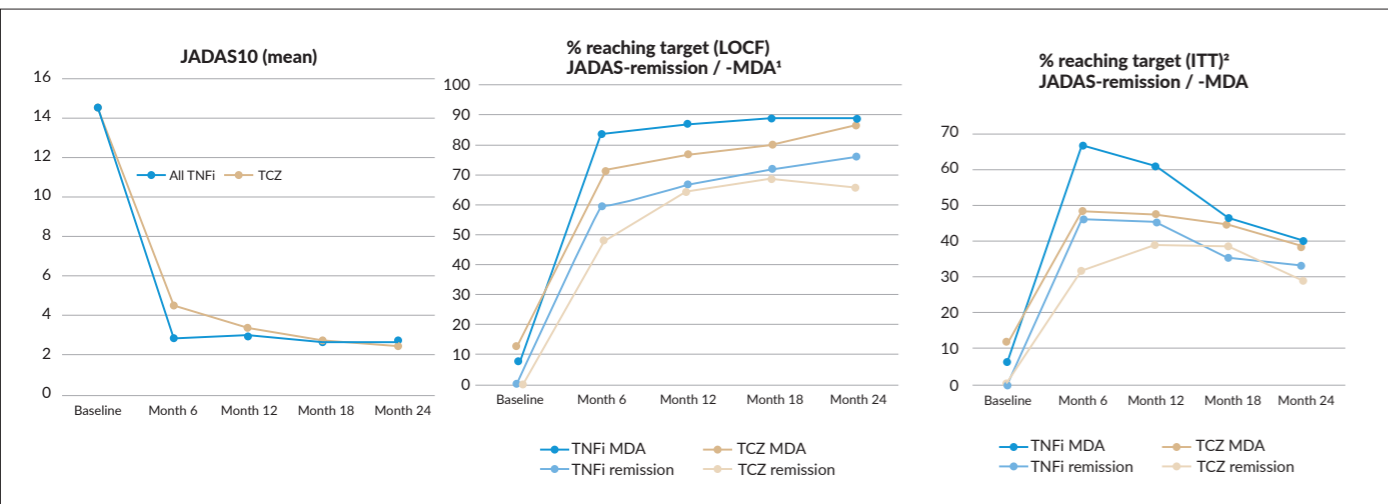
These were interim results from an ongoing 5-year observational cohort study (BiKeR WA29358) comprising pJIA patients in Germany who started treatment with tocilizumab between 2015 and 2020 and were matched 1:1 by date of treatment start and region to patients who had started an approved TNFi (adalimumab, etanercept or golimumab).<sup>5</sup> Through 24 months, clinical disease activity (juvenile arthritis disease activity score [JADAS]-10), JADAS-10 remission ( $\leq 2.7$ ), minimal disease activity (MDA;  $\leq 6.0$ )<sup>6</sup> and safety were assessed for the tocilizumab- and TNFi-treated cohorts. The tocilizumab-treated cohort comprised 171 patients of whom 77 received subcutaneous tocilizumab 162 mg once weekly and 94 received intravenous tocilizumab 8 mg or 10 mg/kg once every 4 weeks and had a total tocilizumab exposure of 278.4 patient-years (PY). Aged-matched controls (n=171) received TNFi and had a total exposure of 312.6 PY.

### Tocilizumab was used as a second-line biologic in most patients

As the study is not a randomized controlled trial, there were some differences in patient disposition for the tocilizumab- and TNFi-treated cohorts, respectively: mean age, 12.1 versus 10.0 years; disease duration, 5.4 versus 3.2 years; prior biologic use, 84% versus 14%; concomitant MTX treatment: 54% versus 78% ( $p < 0.001$  for all).<sup>5</sup> Most (84%) patients received tocilizumab as a second-line biologic and TNFi as a first biologic (86%). Patients who received tocilizumab (n=143) or TNFi (n=24) as second-line treatment had similar disease duration (5.9 and 6.4 years), prior use of  $\geq 2$  biologics (43.4% and 37.5%), concomitant MTX use (53% and 54%), mean JADAS-10 score (14.8 and 14.2) and mean number of active joints (6.2 and 5.4).

Through Month 24, both the tocilizumab- and TNFi-treated cohorts showed a marked improvement in disease activity as measured by JADAS-10 (baseline:  $14.6 \pm 6.6$  and  $14.6 \pm 6.2$ ; Month 24:  $2.5 \pm 3.4$  and  $2.7 \pm 3.6$ ) (Figure 1).<sup>5</sup> Furthermore, a





**Figure 1. BiKeR cohort study: efficacy of tocilizumab (n=171) or tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) (n=171) in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) through Month 24.** <sup>1</sup>Juvenile arthritis disease activity score (JADAS) remission  $\leq 2.7$ ; JADAS-minimal disease activity (MDA): 2.8–6.0. <sup>2</sup>Patients who discontinued or for whom data were not available were labeled as a non-responder. LOCF, last observation carried forward; TCZ, tocilizumab. Adapted from Horneff et al. 2023.<sup>5</sup>

similar percentage of patients from the two cohorts achieved remission or MDA using either the intention-to-treat analysis or the last observation carried forward (LOCF) analysis. When grouped by the line of treatment, a similar proportion of patients achieved JADAS-10 remission at Month 24 for tocilizumab and TNFi (first-line: 85% and 77%; second-line: 62% and 67%) or MDA (first-line: 100% and 88%; second-line: 84% and 92%) in the LOCF analysis.

There were no new safety signals.<sup>5</sup> Adverse event (AE) and serious AE rates were both higher among the tocilizumab-treated cohort (AEs: 89 vs 73/100-patient years [PY]; serious AEs: 3.6 vs 1.0/100-PY). Cytopenia was more common among children treated with tocilizumab versus TNFi (4.7 vs 0.3/100-PY;  $p=0.010$ ).

### Conclusions

- The German BiKeR registry provides real-world evidence that both tocilizumab and TNFi are effective first- or second-line biologics for children with polyarticular JIA, with a high proportion achieving treatment targets of remission (disease inactivity) or MDA.<sup>5</sup>
- TNFi is more commonly used as a first-line biologic, and tocilizumab is more commonly used as a second-line biologic.



1. Horneff G, Borchert J, Heinrich R, et al. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study. *Pediatric Rheumatology*. 2022;20(1):100. doi:10.1186/s12969-022-00755-x

2. Kearsley-Fleet L, Heaf E, Davies R, et al. Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(4):e217-e226. doi:10.1016/S2665-9913(20)30025-4

3. Mannion ML, Xie F, Horton DB, et al. Biologic Switching Among Nonsystemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients: A Cohort Study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1322-1329. doi:10.3899/jrheum.200437

4. ACTEMRA® (tocilizumab). Product information. Swissmedic 2023 [Accessed October 2023]. Available from: www.swissmedicinfo.ch.

5. Horneff G, Zimmer A, Hospach T, et al. 24 month results on effectiveness and safety of a comparative

study of tocilizumab versus tumour necrosis factor inhibition in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Presented at: EULAR 2023; 31 May – 3 June, 2023; Milan, Italy. Oral presentation OP0161.

6. Trincanti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, et al. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1966-1975. doi:10.1002/art.41879

## Impact of Cardiovascular Comorbidities on Efficacy of a JAK Inhibitor versus TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis

Tofacitinib, an oral pan-Janus kinase (JAK) inhibitor, is approved in >80 countries to treat adults with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis (RA). A large phase IV post-authorization study, Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL) Surveillance, previously showed that the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) was higher with tofacitinib than with a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) for patients who were 50 years or older with active RA and at least one risk factor for MACE.<sup>1</sup> A post hoc analysis of ORAL Surveillance indicated that the risk of MACE with tofacitinib depended on patient history of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).<sup>2</sup> At EULAR Congress 2023, Prof. Maya H. Buch presented additional post hoc analysis of the ORAL Surveillance study to further characterize the benefit-risk profile of tofacitinib versus TNFi according to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) history and baseline cardiovascular (CV) risk.<sup>3</sup>



**Maya H. Buch, MD, PhD**  
NHR Manchester Biomedical Research Centre  
University of Manchester  
Manchester, UK

### ORAL Surveillance: The efficacy of tofacitinib appears to be at least as good as TNFi, regardless of ASCVD and baseline CV risk

In this post hoc analysis of the ORAL Surveillance study, patients were grouped according to their ASCVD history.<sup>3</sup> The efficacy of tofacitinib (5 or 10 mg twice daily [BID]) plus methotrexate (MTX) or TNFi (adalimumab 40 mg every other week in North America or etanercept 50 mg once weekly in the rest of the world) plus MTX were assessed according to prior history of ASCVD. Efficacy was measured by the proportion of patients who achieved remission (Clinical Disease Activity Index [CDAI] ≤2.8) or low disease activity (LDA) (CDAI <10) in each subgroup. Patients with no ASCVD history had their 10-year CV risk estimated using a validated calculator<sup>4,5</sup> and EULAR treatment guidelines,<sup>6</sup> and were then categorized as either high (≥20%), intermediate (7.5 to 20%), borderline (5 to <7.5%) or low risk (<5%) of a CV event. Patients enrolled in ORAL Surveillance between March 2014 and July 2020. All patients randomized to tofacitinib 10 mg BID plus MTX had their dose reduced to 5 mg BID in February 2019 but the two dose groups were analyzed separately.

### Slightly greater odds of achieving treatment targets with tofacitinib versus TNFi in patients with no history of ASCVD

In total, 14.7% of patients (640/4,362) had a history of ASCVD and 85.3% of patients (3,722/4,362) had no history of ASCVD.<sup>3</sup> Of patients with no history of ASCVD, 22.5%, 39.4%, 14.2% and 24.0% had an estimated high, intermediate, borderline or low risk of a CV event, respectively. Selected demographics and baseline disease characteristics were different depending on the history of ASCVD. Compared with the ASCVD group, the group with no history of ASCVD had a lower proportion of patients who were ≥65 years (47.8% vs 28.1%), past smokers (35.3% vs 19.1%), or had a history of diabetes (24.4% vs 16.2%), hypertension (78.9% vs 63.8%) or hyperlipidemia (59.4% vs 31.0%).

The odds of reaching the treatment target of remission or LDA at 6 months with tofacitinib versus TNFi were slightly higher among patients with no history of ASCVD (Figure 1).<sup>3</sup> In detail, slightly more patients with no history of ASCVD receiving tofacitinib 5 or 10 mg BID plus MTX versus a TNFi plus MTX achieved remission (12.0%, 12.6% vs 8.9%) or LDA (49.6%, 52.9% vs 43.3%). In patients with a history of ASCVD, there was

	Tofacitinib	TNFi	Percentage (95% CI) of patients achieving remission/LDA*		OR (95% CI) vs TNFi for achieving remission		OR (95% CI) vs TNFi for achieving LDA	
			n	Remission (%) / LDA (%)	OR	95% CI	OR	95% CI
Overall N=4210	Tofacitinib 5 mg BID	n=1414	12.0 (10.4–13.8)/49.6 (46.9–52.3)	1.32 (1.04–1.67)	1.31 (1.12–1.53)			
	Tofacitinib 10 mg BID	n=1391	13.4 (11.6–15.3)/51.8 (49.0–54.5)	1.48 (1.17–1.88)	1.43 (1.22–1.67)			
	TNFi	n=1405	9.4 (8.0–11.1)/42.9 (40.2–45.6)					
History of ASCVD N=610	Tofacitinib 5 mg BID	n=196	10.0 (6.5–15.1)/48.8 (41.4–56.3)	0.89 (0.46–1.70)	1.43 (0.94–2.19)			
	Tofacitinib 10 mg BID	n=211	15.6 (11.3–21.3)/44.8 (38.0–51.8)	1.48 (0.82–2.65)	1.22 (0.81–1.84)			
	TNFi	n=203	11.2 (7.3–16.8)/39.9 (33.0–47.4)					
No history of ASCVD N=3600	Tofacitinib 5 mg BID	n=1218	12.0 (10.3–14.1)/49.6 (46.7–52.5)	1.40 (1.08–1.82)	1.29 (1.09–1.52)			
	Tofacitinib 10 mg BID	n=1180	12.6 (10.8–14.7)/52.9 (49.9–55.9)	1.48 (1.14–1.92)	1.47 (1.24–1.74)			
	TNFi	n=1202	8.9 (7.4–10.6)/43.3 (40.4–46.3)					

**Figure 1. Achievement of treatment targets at 6 months with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) overall and by history of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).** \*The darker shaded portion of each bar represents the percentage of patients achieving remission (CDAI ≤2.8); the full bar represents the percentage of patients achieving LDA (CDAI ≤10). BID, twice daily; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; LDA, low disease activity; N, total number of patients in each category at Month 6; n, number of evaluable patients at Month 6; OR, odds ratio. Adapted from Buch et al. 2023.<sup>3</sup>

no statistical difference in the likelihood of achieving remission or LDA between tofacitinib and TNFi. Furthermore, across baseline CV risk categories, the odds of reaching treatment targets were equal or greater for patients receiving tofacitinib 5 or 10 mg BID versus TNFi.

### Conclusions

- This additional post hoc analysis of ORAL Surveillance indicated that in patients with no history of ASCVD, the efficacy of tofacitinib is at least as good as a TNFi regardless of estimated baseline CV risk.<sup>3</sup>
- The findings of this study provide additional characterization of the relevant benefit-risk of tofacitinib versus TNFi based on a patient's prior CV history.

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316–326. doi:10.1056/NEJMoa2109927

2. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):119–129. doi:10.1136/ard-2022-222259

3. Buch MH, Mortezaei M, Giles J, et al. Impact of cardiovascular comorbidities on efficacy of tofacitinib vs TNFi in rheumatoid arthritis. Presented at: EULAR 2023; 31 May – 3 June, 2023; Milan, Italy. Oral presentation OP0043.

4. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49–73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98

5. American College of Cardiology, American Heart Association. ASCVD risk estimator. [Accessed September, 2023]. Available from: [https://tools.acc.org/ascvd\\_risk\\_estimator/index.html#!calculate/estimator/](https://tools.acc.org/ascvd_risk_estimator/index.html#!calculate/estimator/)

6. Agca R, Helsing SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775

healthbook  
**TIMES**  
OPEN-ACCESS

<https://schw-aerztej.healthbooktimes.org/>



**PEER REVIEWED & OPEN ACCESS**

---

REVIEW ARTICLE

**86 Impact of Sleep Disturbances on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors**

Stavroula Lygkon, Marcus Hesse, Buset Elefteri

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**92 Flammer Syndrome in Aesthetic Medicine: The Importance of Recognizing Signs and Symptom**

Cigdem Kaya, Issa Rasheed Fetian, Lei Fang, Fabio Valeri, Maneli Mozaffarieh

## REVIEW ARTICLE

# Impact of Sleep Disturbances on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors

Stavroula Lygkoni, M.D.<sup>1,2</sup>, Marcus Hesse, M.D.<sup>2</sup>, Buset Elefteri, M.D.<sup>3</sup>

## ABSTRACT

This review aims to summarize the latest research findings regarding the impact of sleep disorders, particularly insomnia, on cardiovascular disease. As cardiovascular disease remains the leading cause of morbidity and mortality in developed countries, many studies have been conducted to investigate the role of sleep disorders as an additional factor that can elevate cardiovascular risk. Among other factors, sleep disorders have been found to cause hormonal dysregulation and impaired neurotransmission leading to increased appetite and subsequent weight gain, thereby elevating the risk of diabetes mellitus. In the case of insomnia, not only does it prevent the physiological drop in blood pressure (dipping) at night, but it also leads to a rise in blood pressure during the night (reverse dipping). These dysregulations associated with insomnia contribute to the increased risk of cardiovascular disease. Regular moderate physical activity, on the other hand, has been shown to improve sleep quality and cardiovascular health.

**Keywords:** Cardiovascular risk, reverse dipping, insomnia, hypnotics, exercise

## INTRODUCTION

The average person sleeps 6–8 hours, which is equivalent to one third of the entire life. Shorter sleep duration, as well as disturbed sleep, correlates with health risks and performance impairment.<sup>1</sup> Adequate night sleep is characterized by falling asleep quickly, sleeping through the night without repetitively waking up and feeling rested in the morning.<sup>2</sup> Sleep research has shown that sleep is essential for mental and physical recovery. Sleep provides the brain with energy,<sup>3</sup> activates genes that are important for cellular repair and metabolic processes,<sup>4</sup> plays an essential role in memory consolidation<sup>5</sup> and the formation and breaking of synaptic connections in the brain.<sup>6</sup> In addition, important regulation processes of the fat and glucose metabolism,<sup>7</sup> the immune system<sup>8</sup> and the long-term maintenance of constant blood pressure<sup>9</sup> are sleep dependent. During sleep, arterial blood pressure drops by at least 10% compared to the mean blood pressure while awake (dipping) and is based on a reset (resetting) of the control point of the baroreceptor reflex.<sup>10</sup> Lack of sleep leads to an increase in diastolic blood pressure despite reduced sympathetic nervous system activity, which can be interpreted as a resetting of the baroreceptor reflex in the opposite direction.<sup>9</sup> According to the new classification of ICD-11 chronic insomnia is defined as difficulty falling asleep and staying asleep with physical impairment during the day several times a week for a period of at least 3 months. For shorter sleep disorders, the short-term insomniac disorder has been included in the ICD-11.

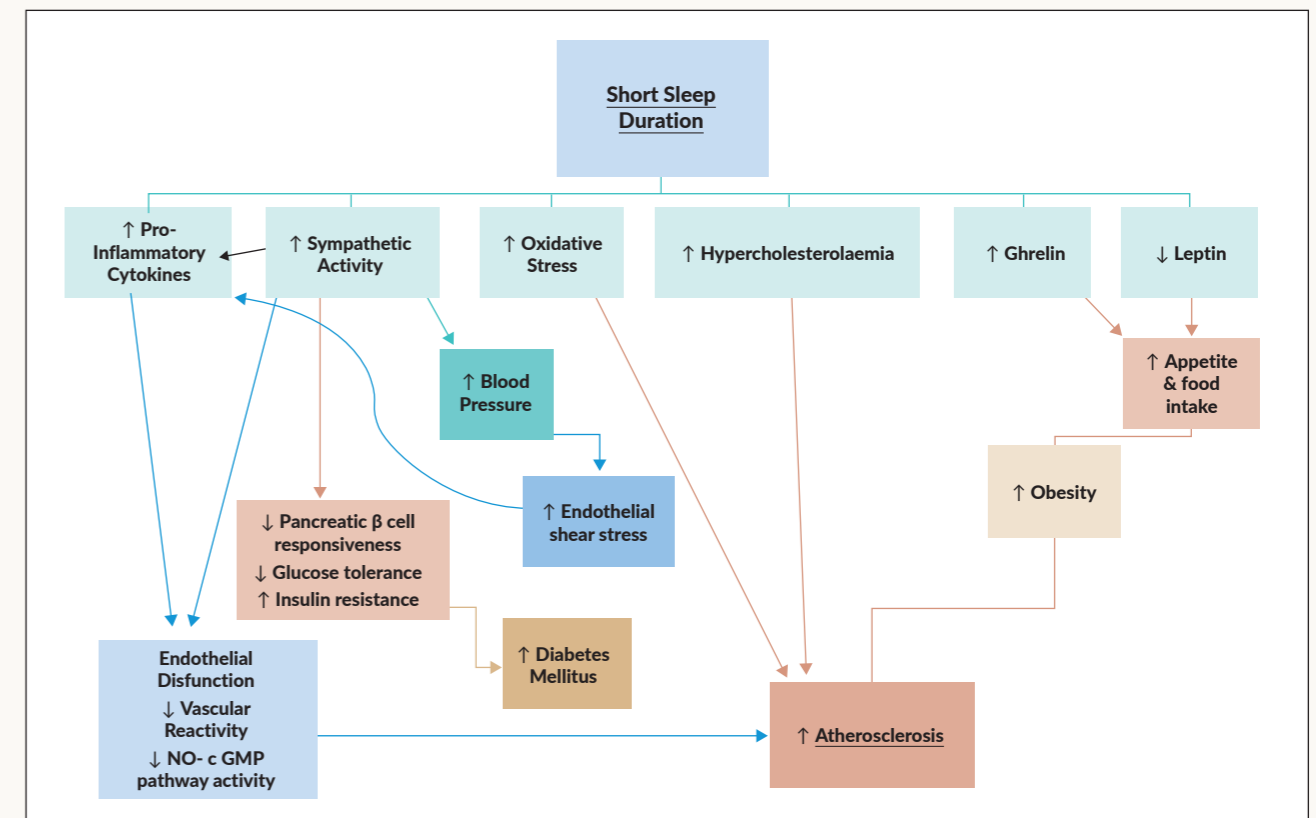
<sup>1</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Zurich, Switzerland  
<sup>2</sup> Center for Pulmonology and Sleep Medicine, Spital Affoltern am Albis, Switzerland  
<sup>3</sup> Department of Cardiology, Rehaklinik Seewis, Switzerland

\* Corresponding Author:  
 Stavroula Lygkoni, M. D.  
 Department of Cardiology  
 University Heart Center  
 University Hospital Zurich  
 Raemistrasse 100  
 CH-8091 Zurich  
 Switzerland  
 Tel: +41 44 255 1111  
 Fax: +41 44 255 4859  
 Email: stavroula.lygkoni@usz.ch

DOI: 10.36000/hbT.2023.10.002  
 ISSN: 2673-8406 (Print) and  
 2673-8414 (Online)  
 This article was received on  
 July 26, 2023.  
 This article was accepted after  
 peer review on September 23, 2023.  
 This article was published on  
 October 31, 2023.

Lygkoni S, Hesse M, Elefteri B. Impact of Sleep Disturbances on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors. *hb healthbook TIMES Schw Aertzej.* 2023;10(3):90-95

## Insomnia's consequences on heart health



**Figure 1.** The molecular mechanisms that link short asleep duration to increased cardiovascular risk. Alterations in several biological processes including oxidative stress, dyslipidemia, autonomic nervous system, and inflammation lead to increased cardiovascular risk. Modified from Tobaldini et al. 2019.<sup>20</sup>

## INSOMNIA AND CARDIOVASCULAR RISKS

During sleep, the heart rate also decreases due to the change in position and lying quietly. The heart rate continues to decrease as stable sleep is achieved<sup>11</sup> but increases again during rapid eye movement (REM) sleep. Disturbed sleep and sleep deprivation are very common phenomena<sup>12</sup> that adversely affect the cardiovascular system and are associated with an elevated risk of arterial hypertension,<sup>13</sup> atherosclerosis,<sup>14</sup> coronary artery disease<sup>15</sup> and increased mortality due to heart failure.<sup>1</sup>

An increased state of inflammation can enhance endothelial dysfunction, which can lead to the development of atherosclerosis. Insomnia exacerbates this condition by inducing oxidative stress and hypercholesterolemia. Apart from this, the activation of the sympathetic nervous system causes a rise in blood pressure, further enhancing endothelial shear stress. Another mechanism whereby the lack of sleep affects cardiovascular health involves a decrease in the concentration of leptin and an elevated ghrelin level, which leads to increased appetite and obesity, further increasing the risk of diabetes mellitus (Figure 1).

Insomnia and sleeping less than 5 hours per night are significantly associated with a remarkably increased incidence of heart attacks, according to a new meta-analysis of 9 cohort studies involving 1.2 million subjects from 6 countries and 3 continents.<sup>16</sup> The association is comparable to other heart attack risks, such as diabetes mellitus, smoking and blood pressure. In this study insomnia was defined, according to the current classification at that time, as difficulty falling asleep or staying asleep, sleeping too little or waking up too early without being able to go back to sleep (DIMS = disorders of initiating and maintaining sleep).

Insomniac patients are 69% more likely to have a heart attack than the general population, according to this study. The risk of heart attack is 1.56 times greater when sleep duration is ≤5 hours. The study was able to demonstrate a direct connection between insomnia and myocardial infarction, regardless of age, gender, and concomitant diseases such as diabetes mellitus, high blood pressure or dyslipidemia. It was striking that most of the patients examined had no history of a heart attack. A sleep duration of ≥9 hours showed no benefit. The risk was the same for men and women. The results of this meta-analysis do not agree on all points with previous studies. Amongst other

things, earlier studies found that not only insomnia, but also non-restorative sleep increases the cardiovascular risk. A prospective study published in 2010 found that a short sleep duration of  $\leq 5$  hours per night does not increase cardiovascular risk. The risk was only increased in subjects who slept poorly.<sup>17</sup> In insomniac patients, the risk of developing arterial hypertension is more than 3-fold increased.<sup>18</sup> A Dutch prospective cohort study with almost 18000 patients, published in the European Journal of Preventive Cardiology, examined the impact of sufficient sleep duration ( $\geq 7$  hours sleep per night) in patients without cardiovascular disease and a healthy lifestyle to reduce cardiovascular risk.<sup>19</sup> A healthy lifestyle was defined as adequate physical activity ( $\geq 3.5$  h/week of sport), healthy nutrition, moderate alcohol consumption and nicotine abstinence. Adequate sleep alone (disregarding the other factors) increases the risk of non-fatal cardiovascular disease by 22% and fatal cardiovascular disease by 43% compared to insufficient sleep. Adequate sleep complementing the healthy lifestyle, which was defined above, reduced cardiovascular risk by 65%. The effect of adequate sleep was comparable to that of not smoking.

**INSOMNIA AND DIABETES MELLITUS**

Insomnia tends to be a widespread problem in the population, which can lead to significant comorbidities. Lack of sleep is associated with obesity and arterial hypertension, as well as elevated levels of total cholesterol, triglycerides and hemoglobin

A1C (HbA1c). A new multicenter study in Diabetes Care suggests that sleep disorders may play a causative role in the development of type 2 diabetes (T2DM).<sup>21</sup> Previous studies<sup>22-24</sup> have linked sleep disorders to increased insulin resistance and higher blood sugar levels and thus to a higher risk of T2DM. However, a causal relationship remained unclear due to extrinsic factors (exercise or diet) as well as reverse causality (diabetic nocturia or neuropathic pain) affecting sleep. Data from the UK Biobank and the Meta-analyses of Glucose and Insulin-Related Characteristics Consortium (MAGIC) were analyzed to assess the impact of five patient-reported sleep characteristics (insomnia, sleep duration, daytime sleepiness, napping and chronotype) on HbA1c. The overall population of the above studies was cumulatively 383,367 patients. It turned out that patients with difficulty falling asleep or sleeping through the night had higher HbA1c values than patients who had no or rare sleep disorders. It is worth mentioning that even in non-diabetics, insomnia has led to higher HbA1c levels. The exact pathological mechanisms are still unclear. A dysregulation of several hormones such as evening cortisol, nocturnal growth hormone and ghrelin (“growth hormone release inducing” or “hot hunger hormone”) would be a plausible explanation (Figure 2).

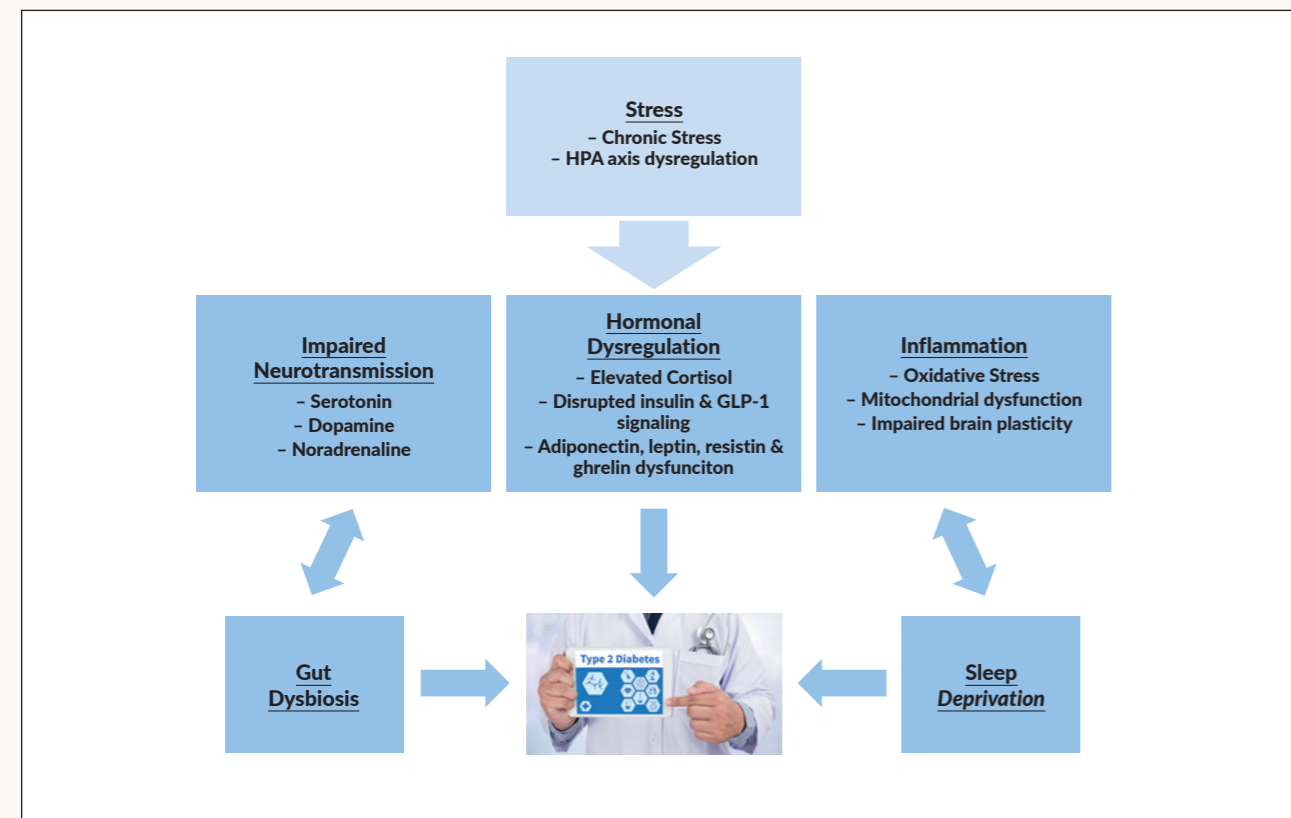


Figure 2. A model depicting various interlinked physiological factors that are involved in the pathophysiology of type 2 diabetes. Modified from Subba et al. 2021.<sup>26</sup>

Effects on glucose utilization in the brain, the autonomic nervous system and pro-inflammatory processes are also possible. Lifestyle modification or drug therapy is required to prevent or treat diabetes mellitus.

Associations between type 2 diabetes mellitus and insomnia are already known from earlier studies,<sup>22,23,25</sup> although it is not clear whether insomnia leads to higher blood glucose levels or vice versa. Thanks to this new data, there was evidence that insomnia leads to higher blood sugar levels and could therefore play a role in the development of type 2 diabetes.

**THERAPEUTIC APPROACHES TO INSOMNIA**

Sleep disturbances are an extremely prevalent health problem, with about 33% to 50% of adults reporting regular difficulty staying asleep or falling asleep.<sup>27,28</sup>

The most potent treatment for chronic insomnia is cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBT-i).<sup>29</sup> This multi-component treatment occurs usually over the course of six to eight sessions (session length may vary between 30 and 90 minutes). Sessions can be delivered in either individual or group format, most often in person or via telehealth once or twice a week. A 2015 meta-analysis of 20 randomized controlled studies of CBT-i for patients with chronic insomnia found average reductions of 26 minutes in time awake after sleep onset and 19 minutes in sleep latency. Sleep efficiency improved by 10% and total sleep by 8 minutes.<sup>29</sup> Many sleep disorders are treated unsatisfactorily or not at all due to the lack of treatment options, the resulting costs, and the lack of knowledge about alternative therapies. For this reason, low-threshold offers such as internet-based treatment approaches have been increasingly developed and researched in recent years, as the internet has become popular. Internet-based self-help programs for the treatment of sleep disorders have proven to be effective in various studies. So far, however, these programs have mostly been evaluated as a whole, i.e., participating patients received an entire behavioral intervention package (multi-component intervention) online. The original studies showed a good effectiveness of the online treatment in adult insomnia patients directly after the therapy. The treatment successes achieved were also stable up to 3 years after the end of the therapy, at the follow up measurement point.<sup>30-32</sup> For instance, the study by Ritterband et al.<sup>31</sup> still showed enormous effect for sleep onset latency, nocturnal wake time after falling asleep and the severity of insomnia symptoms in the follow-up study after one year compared with psychoeducation alone.

Hypnotics could be a therapeutic option for the induction and sleep maintenance in people with insomnia, but only as a short-term therapy and preferably in combination with CBT-i. Hypnotics suppress the central nervous system (CNS) mainly by targeting GABA receptors, which enhance the gamma-aminobutyric acid (GABA) activity, a neurotransmitter that inhibits electrical activity in the brain. The drug classes that are mostly recommended in insomnia- treatment are sedative

antidepressants, benzodiazepine-receptor agonists and benzodiazepines.

The nonbenzodiazepine hypnotics (“Z-drug” hypnotics) also act on GABA receptor and are useful in insomnia treatment, owing to their quick onset and short duration of action. The most prescribed Z-drugs include zopiclone, zaleplon, eszopiclone and zolpidem which vary in terms of efficacy and side effects.

A retrospective cohort study with 16064 patients published in June 2023 examined whether the use of hypnotics in patients with insomnia reduces major adverse cardiovascular events, including all-cause mortality and nonfatal major adverse cardiovascular events.<sup>33</sup> Treatment with hypnotics (benzodiazepine and Z-drugs) showed higher extended major adverse cardiovascular events but not nonfatal major adverse cardiovascular events. The use of reuptake inhibitors and serotonin antagonists seems to have a protective effect against major adverse cardiovascular events.

A recently approved medication for adults with insomnia whose symptoms have lasted for at least 3 months and have a significant impact on daytime activity is the dual orexin receptor antagonist Daridorexant. The orexin system has an impact on central sleep-wake regulation. A trigger for chronic insomnia can be overactivity of the waking center (hyperarousal). Daridorexant targets the overactive wake system by blocking the binding of orexin to the orexin receptors. The targeted mechanism of action of Daridorexant reduces overactive wakefulness without forcing sleep through sedation.<sup>34</sup> The additional benefit of the relatively expensive drug Daridorexant (trade name Quviviq) is controversial, as there are no data that it is superior to already established drugs. Additionally, long-term data are lacking as Daridorexant has been newly approved and therefore the establishment of this drug should be well considered.

Although hypnotics can be an effective short-term treatment for insomnia, some patients experience side effects such as morning hangover, cognitive impairment, and amnesic episodes. In addition, some patients continue to experience sleep difficulties even under sleep medications, leading to higher doses and thus eventual dependence on and tolerance to the drugs.<sup>35</sup> Consequently, the use of hypnotics should be evaluated with caution and mainly in combination with face-to-face or internet-based psychoeducation. Furthermore, it should be delivered as a short-term therapy.



**PREVENTIVE MEASURES IN CASE OF INSOMNIA**

However, if insomnia cannot be avoided then other measures should be considered. A recent cohort study with over 90,000 people showed that regular physical activity ( $\geq 150$  min moderate to high intensity) should be aimed at patients with problems falling asleep and staying asleep.<sup>36</sup> This was the first study, which used accelerometry to examine sleep duration and the joint effects of physical activity and on mortality risk. An improvement in performance and thus a significantly reduced risk of insomnia-related mortality was achieved. This is explained by the inhibition of the inflammatory state,<sup>37</sup> improved glucose metabolism<sup>38</sup> and endothelial function.<sup>39</sup> Intermediate amounts of exercise and too little sleep led to a 41% raised likelihood of all-cause death. In people with a high amount of exercise, sleep duration was independent to risk of death. The risk of death disappears as soon as the exercise volume increases to moderate or high compared to short sleepers with a low volume of exercise, in whom the risk of death due to heart disease is 69%.<sup>36</sup> Studies showed that concurrent health promotion for physical activity and sleep duration is more effective in preventing premature death in middle-aged and older adults instead of focusing on one behavior alone.

**CONCLUSION**

In conclusion, primary preventive education for insomnia patients is essential. Patients should be informed about insomnia's consequences and especially the significantly higher risk of developing a myocardial infarction. Screening for coronary artery disease should also be evaluated in this group of patients. Ideally, people should ensure that they achieve at least moderate physical activity and night-sleep to significantly reduce the cardiovascular risk. However, considering the newest studies, it is indicated that getting sufficient exercise may partially offset the detrimental impact of missing a good night sleep. If restorative and sufficient sleep cannot be achieved, the use of hypnotics can be evaluated as a short-term therapy, though only in combination with CBT-i. Their selection should be, however, very carefully considered, as they can have major adverse effects, such as insomnia, poor function, and poor quality of life. Therefore, long-term therapy with hypnotics is not indicated.

**CONFLICT OF INTEREST**

All authors have declared that they do not have any conflict of interest and that they have no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work.

**Author Contributions**

SL has made substantial contributions to the conception and design, acquisition of data and analysis and interpretation of data. SL and EB have been involved in drafting the manuscript. EB has given final approval of the version to be published. MH & EB agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work.

**Acknowledgments**

None.

**Abbreviations**

CBT-i = cognitive-behavioral therapy for insomnia  
 CNS = central nervous system  
 DIMS = difficulty initiating sleep or maintenance sleep  
 GABA = gamma-aminobutyric acid  
 Ghrelin = growth hormone release inducing  
 HbA1c = hemoglobin A1C  
 CBT-i = internet-based cognitive-behavioral therapy for insomnia  
 T2DM = type 2 diabetes  
 "Z-drug" hypnotics = nonbenzodiazepine hypnotics

1. Spiesshoefer J, Linz D, Skobel E, et al. Sleep – the yet underappreciated player in cardiovascular diseases: A clinical review from the German Cardiac Society Working Group on Sleep Disordered Breathing. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;28(2):189-200. doi:10.1177/2047487319879526

2. Mayer G, Arzt M, Braumann B, et al. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)*. 2017;21(4):290-301. doi:10.1007/s11818-017-0136-2

3. Wisor JP. A metabolic-transcriptional network links sleep and cellular energetics in the brain. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):15-22. doi:10.1007/s00424-011-1030-6

4. Mackiewicz M, Naidoo N, Zimmerman JE, et al. Molecular mechanisms of sleep and wakefulness. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:335-49. doi:10.1196/annals.1417.030

5. Ribeiro S. Sleep and plasticity. *Pflugers Arch*. 2012; 463(1):111-20. doi:10.1007/s00424-011-1031-5

6. Miller G. Neuroscience. Sleeping to reset overstimulated synapses. *Science*. 2009;324(5923):22. doi:10.1126/science.324.5923.22

7. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):139-60. doi:10.1007/s00424-011-1053-z

8. Gómez-González B, Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, et al. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261:97-106. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06616.x

9. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep*. 2003;26(8):986-9. doi:10.1093/sleep/26.8.986

10. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension*. 2007;49(5):1070-6. doi:10.1161/hypertensionaha.106.084343

11. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM, et al. Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(2):468-76. doi:10.1152/japplphysiol.00702.2004

12. Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):297-310. doi:10.1053/smr.2001.0245

13. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47(5):833-9. doi:10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0

14. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *Jama*. 2008;300(24):2859-66. doi:10.1001/jama.2008.867

15. Heslop P, Smith GD, Metcalfe C, et al. Sleep duration and mortality: The effect of short or long sleep duration on cardiovascular and all-cause mortality in working men and women. *Sleep Med*. 2002;3(4):305-14. doi:10.1016/s1389-9457(02)00016-3

16. Dean YE, Shebl MA, Rouzan SS, et al. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;46(4):376-385. doi:10.1002/clc.23984

17. Chandola T, Ferric JE, Perski A, et al. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2010;33(6):739-44. doi:10.1093/sleep/33.6.739

18. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, et al. Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Associated with Increased Risk for Hypertension in Individuals with Insomnia. *Sleep*. 2016;39(5):1037-45. doi:10.5665/sleep.5748

19. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, et al. Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: the MORGEN study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(11):1367-75. doi:10.1177/2047487313493057

20. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, et al. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(4):213-224. doi:10.1038/s41569-018-0109-6

21. Liu J, Richmond RC, Bowden J, et al. Assessing the Causal Role of Sleep Traits on Glycated Hemoglobin: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):772-781. doi:10.2337/dc21-0089

22. Depner CM, Stothard ER, Wright KP, Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep*. 2014;14(7):507. doi:10.1007/s11892-014-0507-z

23. Kay DB, Karim HT, Hasler BP, et al. Impact of acute sleep restriction on cerebral glucose metabolism during recovery non-rapid eye movement sleep among individuals with primary insomnia and good sleeper controls. *Sleep Med*. 2019;55:81-91. doi:10.1016/j.sleep.2018.12.007

24. LeBlanc ES, Smith NX, Nichols GA, et al. Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000604. doi:10.1136/bmjdr-2018-000604

25. Kowall B, Lehnich AT, Strucksberg KH, et al. Associations among sleep disturbances, nocturnal sleep duration, daytime napping, and incident prediabetes and type 2 diabetes: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Sleep Med*. 2016;21:35-41. doi:10.1016/j.sleep.2015.12.017

26. Subba R, Sandhir R, Singh SP, et al. Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control. *Eur J Neurosci*. 2021;53(8):2870-2900. doi:10.1111/ejn.15136

27. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*. 2009;32(8):1027-37. doi:10.1093/sleep/32.8.1027

28. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111. doi:10.1053/smr.2002.0186

29. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):191-204. doi:10.7326/m14-2841

30. Blom K, Jernelöv S, Rück C, et al. Three-Year Follow-Up of Insomnia and Hypnotics after Controlled Internet Treatment for Insomnia. *Sleep*. 2016;39(6):1267-74. doi:10.5665/sleep.5850

31. Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Insomnia Intervention With 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):68-75. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3249

32. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:3-16. doi:10.1016/j.smrv.2017.02.001

33. El-Solh AA, Lawson Y, Wilding GE. The risk of major adverse cardiovascular events associated with the use of hypnotics in patients with insomnia. *Sleep Health*. 2023;9(5):717-725. doi:10.1016/j.slsh.2023.05.006

34. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-139. doi:10.1016/s1474-4422(21)00436-1

35. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1888-96. doi:10.1001/archinte.164.17.1888

36. Liang YY, Feng H, Chen Y, et al. Joint association of physical activity and sleep duration with risk of all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study using accelerometry. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(9):832-843. doi:10.1093/eurjpc/zwad060

37. Naylor M, Chernofsky A, Spartano NL, et al. Physical activity and fitness in the community: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4565-4575. doi:10.1093/eurheartj/ehab580

38. Frodermann V, Rohde D, Courties G, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med*. 2019;25(11):1761-1771. doi:10.1038/s41591-019-0633-x

39. Lohr R, Stamatakis E, Folkerts D, et al. Effects of Interrupting Prolonged Sitting with Physical Activity Breaks on Blood Glucose, Insulin and Triacylglycerol Measures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2020;50(2):295-330. doi:10.1007/s40279-019-01183-w

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

# Flammer Syndrome in Aesthetic Medicine: The Importance of Recognizing Signs and Symptoms

Cigdem Kaya<sup>1</sup>, Issa Rasheed Fetian<sup>1</sup>, Lei Fang<sup>1</sup>, Fabio Valeri<sup>2</sup>, Maneli Mozaffarieh<sup>1,3,4</sup>

## ABSTRACT

**Purpose:** Flammer syndrome (FS), a clinical entity characterized by primary vascular dysregulation of blood flow together with various signs and symptoms, has been reported in both healthy individuals and those with certain diseases. Adequate management of FS requires personalized treatment and preventive measures. In the field of aesthetic medicine, proper regulation of blood flow is crucial for optimal wound healing. This study aims to investigate the prevalence of FS signs and symptoms among individuals seeking aesthetic intervention.

**Methods:** A total of 207 patients seeking aesthetic intervention at the Beauty2Go clinic in Lucerne answered a standardized questionnaire consisting of 15 signs and symptoms of FS.

**Results:** Overall, 189 (91.3%) patients were female and 18 (8.7%) were male. The mean age was 36.0 years (standard deviation [SD] 12.1) and the median age was 35.0 years (interquartile range [IQR]: 14.0–67.0). Several signs and symptoms of FS were present among patients undergoing aesthetic surgery. Compared to a control group patients showed a higher tendency towards cold hands (25.1% [95% confidence interval [CI]: 19.5–31.7]), feeling cold (21.7% [95% CI: 16.4–28.1]) and low blood pressure (27.3% [95% CI: 21.0–34.7]). Other signs and symptoms included Increased response to certain drugs (8.4% [95% CI: 4.8–14.3]) a low Body Mass Index (BMI) (58.0% [95% CI: 50.9–64.7]), Reversible skin blotches (7.2% [95% CI: 4.3–11.9]) and a tendency towards perfectionism (53.6% [95% CI: 46.6–60.5]). Accompanying symptoms of migraines were lower in the patient group (5.0% [95% CI: 2.2–10.4]) than in the control group.

**Conclusions:** The prevalence of Flammer syndrome (FS) is notable among individuals seeking aesthetic interventions. Acknowledging this fact not only enables the treatment of FS in patients but also empowers the field of aesthetic medicine to devise proactive strategies for enhancing blood flow regulation through personalized treatment in this population. This research paper emphasizes the significance of identifying FS in the context of aesthetic procedures and highlights the potential benefits of personalized preventive treatments.

**Keywords:** *aesthetic medicine, vascular dysregulation, Flammer syndrome*

## INTRODUCTION

Today's society is bombarded with apps such as Instagram which conform to an often unrealistic standard of beauty.<sup>1</sup> This could explain why there is such a great desire for perfectionism. Non-surgical cosmetic facial procedures such as botulinum toxin injections and hyaluronic fillers are commonly used to improve the appearance of the face by reducing wrinkles, fine lines and other signs of aging. These procedures involve injecting substances into and under the skin, with proper wound healing being essential to receive optimal results.

Ensuring that the skin heals well after the procedure can help to achieve the desired outcome and minimize the risk of complications.<sup>2</sup> Besides the maintenance of aseptic techniques and high adherence to sterile practices before, during and after the procedures,<sup>3</sup> the blood flow regulation is another key factor that may be overlooked in some individuals seeking aesthetic procedures.<sup>4</sup> The availability of oxygen and the presence of adequate blood flow, with an optimal regulation of blood flow, are important components in the wound healing process.<sup>5</sup> Oxygen plays a critical role in the formation of collagen, the growth of new capillaries and the control of infection.<sup>6</sup> Unfortunately, some clinicians or aesthetic clinicians are not aware that blood flow can be measured and dysregulation of blood flow can be treated adequately in

<sup>1</sup> University of Basel, Basel, Switzerland  
<sup>2</sup> Institute of Primary Care, University of Zurich, University Hospital Zurich  
<sup>3</sup> Limmat Eye Center, Zurich  
<sup>4</sup> Eye Center Höfe, Freienbach

\*Corresponding Author  
 PD Dr med Maneli Mozaffarieh  
 University of Basel & Eye Center Höfe  
 & Limmat Eye Center  
 Kantonstrasse 102  
 8807 Freienbach  
 Switzerland  
 Email: maneli.mozaffarieh@gmail.com

DOI: 10.36000/hbT.2023.10.003  
 ISSN: 2673-8406 (Print) and  
 2673-8414 (Online)

This article was received on  
 February 22, 2023

The article was accepted after peer  
 review on October 17, 2023

This article was published on  
 on October 31, 2023

Kaya C, Fetian IR, Fang L. et al.  
 Flammer Syndrome in Aesthetic  
 Medicine: The Importance of Recognizing  
 Signs and Symptoms. *hb healthbook TIMES  
 Schw Aerzte*. 2023;10(3):96-101

diverse organs such as the eye,<sup>7,8</sup> thus reducing blood flow-related complications that may arise from seemingly minimally invasive aesthetic procedures.

Most aesthetic clinicians are unaware that dysregulation of blood flow commonly occurs in young people who are otherwise healthy. Vascular dysregulation refers to the regulation of blood flow that is not adapted to the needs of the respective tissue.<sup>9</sup> Flammer syndrome (FS) is a clinical entity consisting of clinical features caused mainly by dysregulation of blood supply (see [www.flammer-syndrome.ch](http://www.flammer-syndrome.ch)). It can manifest in many symptoms such as cold hands and feet, reduced feeling of thirst, migraines, an altered sensitivity towards various drugs, increased sensitivity to smell, prolonged sleep onset time, increased pain sensitivity and increased levels of systemic oxidative stress.<sup>10</sup> The symptoms appear at a young age and weaken as the individual ages. In addition, these individuals commonly have a low Body Mass Index (BMI) and often low blood pressure. Regulation of blood flow can be improved in these individuals using low-dose calcium channel blockers<sup>8</sup> while oxidative stress may be reduced by nutrition. Blood flow analysis in the eyes of these individuals shows that the retinal vessels are stiffer and more irregular. Both the capacity of autoregulation, as well as neurovascular coupling, are reduced<sup>9,11,12</sup> while retinal venous pressure is increased.<sup>13,14</sup> Such dysregulation not only impacts the eyes but virtually all the organs can be involved. Although these individuals are usually healthy, they have a higher risk of developing a variety of diseases such as sudden

cardiac ischemia or multiple sclerosis.<sup>15,16</sup> For aesthetic clinicians, FS diagnosis is valuable as treatment of FS improves the regulation of blood flow, enhancing better and faster wound healing with optimal results after an aesthetic intervention.

This study aims to investigate the frequency of FS-related signs and symptoms in individuals seeking aesthetic intervention in the Beauty2Go clinic in Lucerne and to study the effect of sex and age on FS prevalence.

## METHODS

The study population included 207 individuals (189 females, 18 males) to be treated for minimally invasive cosmetic facial procedures (botulinum toxin injections, hyaluronic fillers) at the Beauty2Go clinic in Lucerne between May 2022 and July 2022. All patients received a standardized questionnaire consisting of 15 questions. The participant was asked to mark only one option for each question. The questionnaire had been previously successfully applied to different study populations.<sup>17-19</sup> The options on the questionnaire are depicted in **Table 1**. In total, 13 of the 15 questions have ordinal outcomes and two (Q05 and Q06) have nominal outcomes.

In **Table 1**, the questions and answer options are listed along with the type of answer (ordinal/nominal). For most items, the highest level of the outcome is an indication of FS. In items Q05, Q06 and Q12, FS is indicated for one of the two levels (Q05: only when I'm cold; yes; Q06: I have a little thirst and

**Table 1. Questions, answers and types of outcomes.** a: never, sometimes, often, I do not know. b: no, rather, yes, I do not know. c: no, only when I'm cold, yes, I do not know. d: I have a little thirst and drink little, I'm very thirsty and drink a lot, I'm not very thirsty, but I consciously drink more than my thirst demands, Thirst and drinking behavior are normal. e: very slim, slim, average, overweight. f: no, easy, yes, I do not know. g: never or only after exposure to noise, sometimes, often, I do not know.

Item	Question	Answer	Scale
Q01	Do you suffer from cold hands or feet (possibly also in the summer) or have other people ever told you that your hands are cold?	a	ordinal
Q02	Do you feel cold when you sit down quietly for some time or when you are not moving?	a	ordinal
Q03	Do you have or have you ever had low blood pressure?	b	ordinal
Q04	Do you ever feel dizzy when you suddenly stand up from a lying (or resting) position?	b	ordinal
Q05	Do you need a relatively long time to fall asleep (e.g., when you are cold)?	c	nominal
Q06	How is your thirst?	d	nominal
Q07	How often do you have headaches?	a	ordinal
Q08	In case you suffer from migraines, do you have accompanying symptoms (e.g., visual disturbances, transient altered sensation [e.g., crizzling] in your arms or your legs, etc.)?	a	ordinal
Q09	If you have to take medications (other than painkillers), do you have the feeling that you react strongly to them and/or that you would feel better if you take a lower dose than that which is normally prescribed?	b	ordinal
Q10	Do you suffer from any type of pain (for which you would have to take painkillers)?	a	ordinal
Q11	How well can you smell: Can you smell things that other people don't smell or that others smell to a lesser extent?	a	ordinal
Q12	Please mark one of the following: At 20–30 years of age, I was....	e	ordinal
Q13	If you had to judge yourself (e.g., in your work), would you say that you are particularly reliable with a tendency towards perfectionism?	f	ordinal
Q14	Have you had phases in your life in which you had ringing in your ears (tinnitus)?	g	ordinal
Q15	Have you noticed reversible blotches (white or red) on your skin when you were very excited or angry (e.g., under stress)?	a	ordinal

drink little; I'm not very thirsty, but I consciously drink more than my thirst demands; Q12: very slim; slim).

To compare the prevalence of the study group with a control group, we retrieved the prevalences from Kunin et al.<sup>46</sup> (2018) and Uzunkopru et al.<sup>16</sup> (2019), shortened to study 1 and 2 and combined both control groups into a single control group. The group of study 1 (descriptive study) involves healthy individuals who got regular full medical check-ups and were recruited from a Hospital of Dentistry in Russia. The control group of study 2 (exploratory study) are healthy volunteers without any neurological disorders. Our study as well as both retrieved control groups are not randomized.

**STATISTICAL ANALYSIS**

Prevalence of the study population and 95% confidence intervals (CIs) were computed. To compare the prevalence of symptoms with controls, a two-proportional test was used considering the sample size of the combined control in Appendix table 2 and 3 (scan QR-code). To study the effect of age and sex on ordinal items, an ordinal logistic regression was performed using item outcomes as dependent variables and sex and age as covariates. Probabilities from regression analysis were displayed graphically and coefficients, t value and 95% CI of the coefficients are available in Table 1 in the Appendix (scan QR-code).

Statistical software R (version 4.2.1) was used to perform the analysis. In this descriptive study, a p-value of <0.1 was defined as indicative of weak evidence.

**RESULTS**

In total, 91.3% (189/207) of patients were female and 8.7% (18/207) were male. The mean age was 36.0 years (standard deviation [SD] 12.1) and the median age was 35.0 years (interquartile range [IQR] 14.0–67.0). Sample sizes of study 1 and 2 are 20 and 203 individuals, respectively, with a mean age of 33 (minimum: 19, maximum: 67) and median age of 39 (minimum: 17, maximum: 78). Study 1 consists of 65% females and study 2 of 63% (see Appendix table 2, scan QR-code). Prevalences of both studies were combined with weighting factors 9% and 91%.

Scan QR code for Appendix:



Table 2 shows the results of the comparison between the study population and the control group. Nine of the 15 symptoms in the study population have a significantly higher prevalence and one has lower prevalence compared to the control. Five signs

Table 2. Results from the questionnaire (n=207). FS, Flammer syndrome; Q, question. Control prevalence is a weighted average of the prevalences in studies 1 and 2.

Item	Question	Do not know	Answer	FS indication	FS (95% CI)	Control (95%-CI)	Difference (95%-CI)	p value
Q01	Cold hands	0	207	52	25.1% (19.5–31.7)	9.9% (6.4–14.7)	15.3 (7.7–22.8)	<0.001
Q02	Feeling cold	0	207	45	21.7% (16.4–28.1)	9.9% (6.4–14.7)	11.9 (4.6–19.2)	0.001
Q03	Low blood pressure	35	172	47	27.3% (21.0–34.7)	10.3% (6.8–15.3)	17.0 (8.7–25.3)	<0.001
Q04	Dizziness	0	207	29	14.0% (9.7–19.7)	8.5% (5.3–13.2)	5.5 (-1.0–11.9)	0.098
Q05	Long sleep onset time	1	206	84	40.8% (34.1–47.8)	42.6% (36.1–49.4)	-1.8 (-11.6–8.0)	0.776
Q06	Reduced feeling of thirst	0	207	108	52.2% (45.2–59.1)	48.4% (41.7–55.2)	3.7 (-6.2–13.7)	0.497
Q07	Headache	0	207	21	10.1% (6.5–15.3)	9.4% (6.1–14.2)	0.7 (-5.4–6.8)	0.927
Q08	Accompanying symptoms of migraines	67	140	7	5.0% (2.2–10.4)	12.1% (8.3–17.3)	-7.1 (-13.3–0.9)	0.038
Q09	Increased response to certain drugs	53	154	13	8.4% (4.8–14.3)	0.9% (0.2–3.5)	7.5 (2.4–12.7)	<0.001
Q10	Increased pain sensation	1	206	18	8.7% (5.4–13.7)	8.1% (5.0–12.7)	0.7 (-5.1–6.4)	0.941
Q11	Good smell perception	1	206	65	31.6% (25.4–38.4)	24.2% (18.9–30.5)	7.3 (-1.6–16.3)	0.112
Q12	Low BMI	0	207	120	58.0% (50.9–64.7)	25.6% (20.1–31.9)	32.4 (23.1–41.7)	<0.001
Q13	Tendency towards perfectionism	0	207	111	53.6% (46.6–60.5)	33.2% (27.1–39.8)	20.4 (10.8–30.1)	<0.001
Q14	Tinnitus	0	207	14	6.8% (3.9–11.3)	6.3% (3.6–10.5)	0.5 (-4.7–5.6)	0.993
Q15	Reversible skin blotches (red or white)	0	207	15	7.2% (4.3–11.9)	1.8% (0.6–4.8)	5.5 (1.0–9.9)	0.012

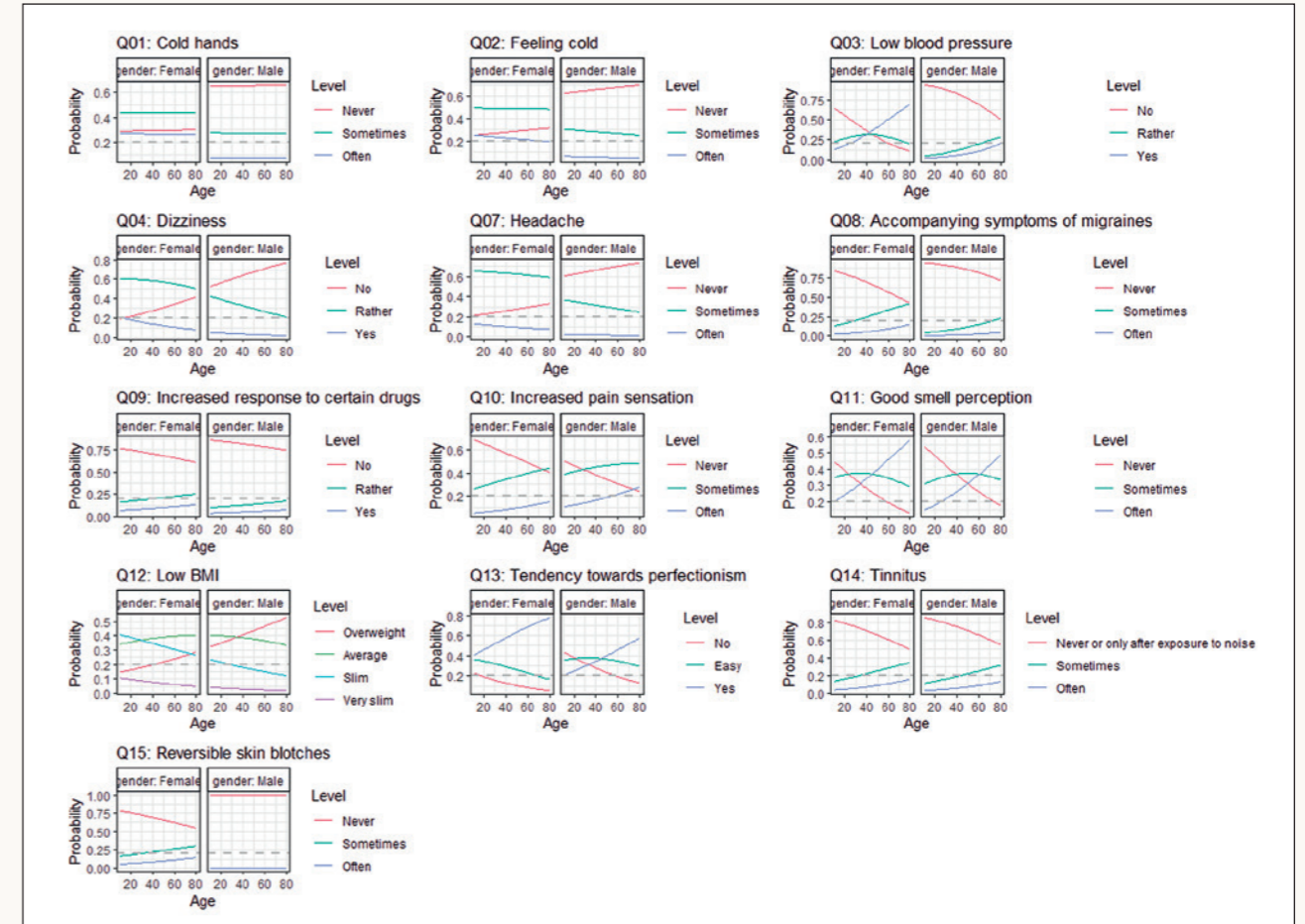


Figure 1. Probabilities of levels according to sex and age. BMI, Body Mass Index; Q, question.

show no statistical difference to control: Long sleep onset time (Q05), Reduced feeling of thirst (Q06), Headache (Q07), Increased pain sensation (Q10), Tinnitus (Q14). The prevalence of item Migraine (Q08) in the population study is 5.0% lower than in the control group with 12.1%.

Figure 1 displays the probabilities of different levels (outcomes) of symptoms based on sex and age. The results show that sex has a significant impact on the outcome of item Q01 (cold hand) (p=0.004), with no effect from age (p=0.938). For item Q03 (low blood pressure), both sex and age have an impact (both, p=0.002). Age has a significant effect on item Q11 (good smell perception) (p=0.026), while sex does not (p=0.398). On the other hand, sex has an impact on item Q12 (BMI) (p=0.036), but age does not (p=0.260). Finally, item Q13 (tendency towards perfectionism) may be affected by both age and sex, but the evidence is not conclusive (age: p=0.046; sex: p=0.057). Table 3 summarizes the results from the regression showing the direction of increasing FS symptoms. In five of 13 items with an ordinal scale, the female gender has a higher prevalence for FS than the male gender, adjusted by age. Age increases the prevalence of symptoms in five items.

Table 3. Summary of the results from regression. FS, Flammer syndrome; Q, question; n.s., not significant on p<0.1. +, females have a higher prevalence than males, respectively increasing FS prevalence with age; NA, not available (Q05 and Q05: nominal) or not computable (Q15).

Item	Question	FS female > male	Age
Q01	Cold hands	+	n.s.
Q02	Feeling cold	+	n.s.
Q03	Low blood pressure	+	+
Q04	Dizziness	+	n.s.
Q05	Long sleep onset time	NA	NA
Q06	Reduced feeling of thirst	NA	NA
Q07	Headache	+	n.s.
Q08	Accompanying symptoms of migraines	n.s.	+
Q09	Increased response to certain drugs	n.s.	n.s.
Q10	Increased pain sensation	n.s.	n.s.
Q11	Good smell perception	n.s.	+
Q12	Low BMI	+	ns
Q13	Tendency towards perfectionism	+	+
Q14	Tinnitus	n.s.	+
Q15	Reversible skin blotches (red or white)	NA	n.s.

**DISCUSSION**

Cosmetic surgery has been and will remain a robust and still growing industry globally,<sup>20</sup> with over 30 million surgical and non-surgical treatments worldwide in 2021 alone (de.statistica.com). Particularly women seek out cosmetic procedures at a young age,<sup>21,22</sup> while men are still traditionally underrepresented in the cosmetic surgery realm, although they are associated with increasing numbers of aesthetic treatments.<sup>23</sup> In our research at the beauty clinic in Lucerne between May 2022 and July 2022, the given data show a distinct distribution of non-surgical interventions of women (91.3%) to men (8.7%), which is consistent with previously reported data. Considering the median age of 36 years, our analysis shows a peak for minimally invasive facial aesthetic procedures, such as botulinum toxin and hyaluronic fillers, in early adulthood. Individuals, especially females show signs of dysregulation of blood flow in the context of FS, although they are usually healthy at these young ages. As the regression shows, the female gender has a higher FS prevalence in several symptoms than the male gender and this may explain why the study group has a higher prevalence in several symptoms compared to the control group (63% females).

There is a great impact of sociocultural factors on how individuals view the ideal standard of beauty today.<sup>24</sup> Our society is bombarded with Apps such as Instagram which conform to an often unrealistic standard of beauty. This could explain why there is such a great desire for perfectionism or a low BMI. Since patients interested in cosmetic aesthetic procedures are also psychologically engaged in self-optimization,<sup>25,26</sup> they may try their best to achieve an even lower BMI, based on body image ideals of social media. Yet, according to the evidence that patients with FS tend to have low BMI,<sup>27</sup> fasting periods or even a shift to underweight should be considered as a risk for induction of several severe effects due to vascular dysfunction, such as visual loss or myocardial diseases.<sup>15,28</sup>

A more recent study by Zubor et al.<sup>29</sup> (2017) showed that patients with breast cancer had an increased prevalence of FS symptoms compared to healthy disease-free individuals.<sup>29</sup> Knowledge of preoperative risk factors leads to low complication rates and overall satisfactory cosmetic results.<sup>30</sup> Since patients with FS have dysregulated blood flow,<sup>9</sup> a quick test for FS using a simple questionnaire prior to surgery may improve the chances of a better postoperative outcome.

With the increased use of hyaluronic acid gels and other filling agents for facial cosmetic procedures,<sup>31</sup> the role of blood flow circulation has gained attention over the past years. Although associated with a low complication rate, the use of fillers for cosmetic procedures is not without risk.<sup>32</sup> Complications range from mild superficial skin irregularities to granuloma formation and vascular occlusion leading to skin necrosis or even blindness.<sup>33</sup> A study by Jason W Yu et al.<sup>34</sup> (2023), assessing the outcome and the pre-operative risk factors in patients with flap

surgery, concluded that cardiovascular diseases were three times more likely associated with complications, therefore careful anamnesis of cardiovascular risk factors prior to surgery is of importance.

Another recent study<sup>35</sup> showed the importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) for the prevention of skin flap necrosis in plastic and reconstructive surgery. VEGF is a pro-angiogenic molecule that induces neovascularization in ischemic areas, explaining why it is important in wound healing.<sup>36</sup> itself and especially in case of vascular occlusion. Angiogenesis, which is the creation of new blood vessels from pre-existing blood vessels, has an important role in tissue healing in injured sites by providing oxygen and nutrients to tissues.<sup>37</sup> Endothelin 1 (ET-1) is another molecule with a function in endothelial proliferation and growth of smooth muscle cells of the vascular wall.<sup>38</sup> ET-1 is a potent vasoconstrictor and higher levels of ET-1 reduce blood flow and may lead to vascular occlusion.<sup>40</sup> Data showed that people with FS present with increased plasma levels of ET-1.<sup>38,39</sup>

Individuals with FS have a higher risk for a variety of diseases such as perioperative visual loss during general anesthesia,<sup>41,42</sup> considering the higher sensitivity to local and intravenous anesthetics while using equal doses, vascular occlusions,<sup>41,43</sup> multiple sclerosis, retinitis pigmentosa,<sup>18</sup> sudden cardiac arrests<sup>15</sup> or breast cancer,<sup>29</sup> amongst others, which may have an impact on intra- and postoperative outcomes of aesthetic treatments. Golubnitschaja et al.<sup>44</sup> conducted a study on „normal BMI“ and optimal body weight due to increasing interest in healthy lifestyle. Considering individually determined BMI by our genes, keeping an aggressively low BMI may result in a deficiency of certain nutrients, that are essential for wound healing. As it is known, long periods of calorie restriction have the potential to exacerbate FS symptoms.<sup>45</sup> In summary, the data contribute a clearer understanding of an individually based healthy body weight rather than a „standardized normal BMI“, so a stronger focus should be shifted to personalized medicine.

Taken together it is shown, according to our statistical analysis, that there is a significantly higher prevalence of signs and symptoms of FS in our chosen population of individuals seeking cosmetic treatments, However, due to the limitation given by an observational study, more randomized controlled studies are required to assess the concrete relationship between FS in regard of e.g. wound healing and people seeking aesthetic intervention. This knowledge may be useful as patients could be offered prophylactic and preventive vascular treatment.

**CONFLICT OF INTEREST**

All authors have declared that they do not have any conflict of interest and that they have no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work.

**Author Contributions**

MM is the project coordinator who has created the main scientific ideas and hypotheses presented in the manuscript, proof-read and made corrections to the manuscript, VF performed the statistical analysis, FL formatted the manuscript, inserted references, helped with illustrations and data collection, FI

contributed by expertise in Flammer syndrome and data collection and analysis, KC has recruited patients, analyzed data and helped draft the manuscript. All the authors have read and approved the final manuscript.

**Funding**

All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work.

**Acknowledgments**

None.

- Nerini A, Matera C, Romani F, et al. Retouched or Unaltered? That is the Question. Body Image and Acceptance of Cosmetic Surgery in Young Female Instagram Users. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;doi:10.1007/s00266-022-03225-7
- Hom DB. New developments in wound healing relevant to facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg*. 2008;10(6):402-6. doi:10.1001/archfaci.10.6.402
- Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:603-611. doi:10.2147/CCID.S180904
- Weng W, Zhang F, Lineaweaver WC, et al. The Value of Postconditioning in Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg*. 2016;32(4):285-93. doi:10.1055/s-0035-1570371
- Rendell MS, Milliken BK, Finnegan MF, et al. The skin blood flow response in wound healing. *Microvasc Res*. 1997;53(3):222-34. doi:10.1006/mvrc.1997.2008
- Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2008;34(9):1159-69. doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34254.x
- Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:224-33.
- Fang L, Turttschi S, Mozaffarieh M. The effect of nifedipine on retinal venous pressure of glaucoma patients with the Flammer-Syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;53(6):935-9. doi:10.1007/s00417-015-3001-7
- Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-21. doi:10.3129/i08-056
- Koniczczka K, Ritch R, Traverso CE, et al. Flammer syndrome. *EPMA J*. 2014;5(1):11. doi:10.1186/1878-5085-5-11
- Vahedian Z, Fakhraie G, Bovet J, et al. Nutritional recommendations for individuals with Flammer syndrome. *EPMA J*. 2017;8(2):187-195. doi:10.1007/s13167-017-0093-7
- Gugleta K, Waldmann N, Polunina A, et al. Retinal neurovascular coupling in patients with glaucoma and ocular hypertension and its association with the level of glaucomatous damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1577-85. doi:10.1007/s00417-013-2276-9
- Fang L, Baertschi M, Mozaffarieh M. The effect of flammer-syndrome on retinal venous pressure. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:121. doi:10.1186/1471-2415-14-121
- Mustur D, Vahedian Z, Bovet J, et al. Retinal venous pressure measurements in patients with Flammer syndrome and metabolic syndrome. *EPMA J*. 2017;8(4):339-344. doi:10.1007/s13167-017-0105-7
- Flammer J, Koniczczka K, Bruno RM, et al. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz023
- Uzunokopru C, Beckmann Y. Flammer syndrome in multiple sclerosis: diagnostics, prediction, and personalization of treatments. *EPMA J*. 2019;10(4):437-444. doi:10.1007/s13167-019-00179-w
- Koniczczka K, Choi HJ, Koch S, et al. Frequency of

- symptoms and signs of primary vascular dysregulation in Swiss and Korean populations. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231(4):344-7. doi:10.1055/s-0034-1368239
- Koniczczka K, Koch S, Schoetzau A, et al. Increased Prevalence of Flammer Syndrome in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):448-52. doi:10.1055/s-0041-111802
- Koniczczka K, Koch S, Binggeli T, et al. Multiple sclerosis and primary vascular dysregulation (Flammer syndrome). *EPMA J*. 2016;7(1):13. doi:10.1186/s13167-016-0062-6
- Nassab R, Harris P. Cosmetic surgery growth and correlations with financial indices: a comparative study of the United Kingdom and United States from 2002-2011. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):604-8. doi:10.1177/1090820X13481972
- Wang W, Zheng X, Yue X, et al. The role of beauty as currency belief in acceptance of cosmetic surgery and career aspirations among Chinese young women. *J Soc Psychol*. 2021;161(3):351-362. doi:10.1080/00224545.2020.1842314
- Khazir Z, Dehdari T, Mahmoodi Majdabad M, et al. Psychological Aspects of Cosmetic Surgery Among Females: A Media Literacy Training Intervention. *Glob J Health Sci*. 2015;8(2):35-45. doi:10.5539/gjhs.v8n2p35
- Flynn TC. Botox in men. *Dermatol Ther*. 2007;20(6):407-13. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00156.x
- Di Gesto C, Nerini A, Policardo GR, et al. Predictors of Acceptance of Cosmetic Surgery: Instagram Images-Based Activities, Appearance Comparison and Body Dissatisfaction Among Women. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(1):502-512. doi:10.1007/s00266-021-02546-3
- Ghorbani A, Pirooz B, Safari H, et al. Prevalence of elective cosmetic surgery and its relationship with socioeconomic and mental health: A cross-sectional study in west of Iran. *Health Sci Rep*. 2022;5(6):e872. doi:10.1002/hsr2.872
- Jafferany M, Salimi S, Mkhoyan R, et al. Psychological aspects of aesthetic and cosmetic surgery: Clinical and therapeutic implications. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13727. doi:10.1111/dth.13727
- Mozaffarieh M, Fontana Gasio P, Schotzau A, et al. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr*. 2010;8:17. doi:10.1186/1478-7954-8-17
- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007;52 Suppl 2:S162-73. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.012
- Zubor P, Gondova A, Polivka J, Jr, et al. Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach? *EPMA J*. 2017;8(2):129-140. doi:10.1007/s13167-017-0089-3
- Beasley NJ, Gilbert RW, Gullane PJ, et al. Scalp and forehead reconstruction using free revascularized tissue transfer. *Arch Facial Plast Surg*. 2004;6(1):16-20. doi:10.1001/archfaci.6.1.16
- Kim JE, Sykes JM. Hyaluronic acid fillers: history and overview. *Facial Plast Surg*. 2011;27(6):523-8. doi:10.1055/s-0031-1298785
- Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and

- Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):961e-971e. doi:10.1097/PRS.0000000000002184
- Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, et al. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):929-944. doi:10.1007/s00266-019-01562-8
- Yu JW, Chu JJ, Franck P, et al. Outcomes and Perioperative Risk Factors after Oncologic Free-Flap Scalp Reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2023;doi:10.1055/a-2004-0196
- Karimpour M, Farjah GH, Hassanzadeh M, et al. Post-treatment with metformin improves random skin flap survival through promoting angiogenesis in rats. *Vet Res Forum*. 2022;13(2):233-239. doi:10.30466/vrf.2020.124592.2917
- Goswami AG, Basu S, Huda F, et al. An appraisal of vascular endothelial growth factor (VEGF): the dynamic molecule of wound healing and its current clinical applications. *Growth Factors*. 2022;40(3-4):73-88. doi:10.1080/08977194.2022.2074843
- Veith AP, Henderson K, Spencer A, et al. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:97-125. doi:10.1016/j.addr.2018.09.010
- Kaiser HJ, Flammer J, Wenk M, et al. Endothelin-1 plasma levels in normal-tension glaucoma: abnormal response to postural changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;33(8):484-8. doi:10.1007/BF00183429
- Lopez-Riquelme N, Villalba C, Tormo C, et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol*. 2015;35(4):527-32. doi:10.1007/s10792-014-9979-8
- Saltzman WM, Langer R. Transport rates of proteins in porous materials with known microgeometry. *Biophys J*. 1989;55(1):163-71. doi:10.1016/S0006-3495(89)82788-2
- Bojinova RI, Koniczczka K, Meyer P, et al. The trilateral link between anaesthesia, perioperative visual loss and Flammer syndrome. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:10. doi:10.1186/s12871-016-0176-3
- Bojinova RI, Koniczczka K, Todorova MG. Unilateral Loss of Vision after Spinal Surgery in a Patient with Flammer Syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):429-31. doi:10.1055/s-0041-111750
- Mozaffarieh M, Bartschi M, Henrich PB, et al. Retinal venous pressure in the non-affected eye of patients with retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(10):1569-71. doi:10.1007/s00417-014-2617-3
- Golubnitschaja, O., et al., Caution, "normal" BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight-EPMA Position Paper 2021. *EPMA J*. 2021. 12(3): p. 243-264.
- Koniczczka K, Ritch R, Traverso CE, Kim DM, Kook MS, Gallino A et al (2014) Flammer syndrome. *EPMA J* 5(1):11
- Kunin A., Polivka J., Moiseva N., Golubnitschaja O. "Dry mouth" and "Flammer" syndromes—neglected risks in adolescents and new concepts by predictive, preventive and personalised approach. *EPMA Journal* (2018) 9:307–317. doi: 10.1007/s13167-018-0145-7

# Vorschau der Themen | Aperçu de Thèmes healthbook TIMES Edition 4 | 2023

Das Schweizer Ärztejournal  
Journal des Médecins Suisses

EDITION 4 | 2023

**healthbook**  
**TIMES**

DAS SCHWEIZER ÄRZTEJOURNAL  
JOURNAL DES MÉDECINS SUISSES

**THEMEN | THÈMES**

ENDOKRINOLOGIE | ENDOCRINOLOGIE

DERMATOLOGIE | DERMATOLOGIE

UROLOGIE | UROLOGIE

GASTROENTEROLOGIE | GASTROENTÉROLOGIE

GYNÄKOLOGIE | GYNÉCOLOGIE

GERIATRIE | GÉRIATRIE

\*Änderungen vorbehalten | Sous réserve de modifications

**Dezember |  
decembre  
2023**



Inserateschluss: 8. Dezember 2023 | Date limite d'ordres de publicité: 8 decembre 2023

Ausgabe erscheint: Ende Dezember 2023 | Publication: fin decembre 2023