

## Wer glaubt, soll lesen

Alles vorbei? Was jetzt für Impfbuster spricht

Die Bereitschaft, fest daran zu glauben, dass die Pandemie vorüber ist, obwohl weder Weltgesundheitsorganisation noch das Robert-Koch-Institut die Entwarnung bisher mitgetragen und die bedrückende Situation in China auch kaum dafür spricht, zeigt alle Züge eines starken Memes. Die Botschaft pflanzt sich quasi ungefiltert fort, immer wieder wird sie auch politisch verstärkt. Und das hat Konsequenzen. Dazu gehört, was im Alltag jeder beobachten kann: dass das Interesse am Virus ganz allgemein geringer und die Risikobereitschaft dafür umso größer wird.

Was aber heißt das für den Immunschutz, oder – weiter gedacht – für den Schutz der Bevölkerung vor möglichen neuen Ausbrüchen? Fakt ist, dass der entscheidende Grund, warum Mediziner oder Virologen wie Corona-Experte Christian Drosten von einer endemischen Lage – einer Art epidemiologischem Gleichgewicht im Kampf gegen das Virus – sprechen, viel über die Immunitätslage im Land und quasi nichts über die Ungefährlichkeit von Omikron aussagt. Knapp zwei Drittel der deutschen Bevölkerung haben inzwischen eine vierte Dosis, sprich: eine Auffrischungsimpfung, erhalten. In den höheren Altersgruppen und den immungeschwächten, vulnerablen Bevölkerungsteilen ist der Boosteranteil noch höher. Dazu kommt die hohe Ansteckungsrate mit Omikron, also eine infektionsbedingte Immunität. Ein Großteil der Bevölkerung ist also mit ausreichendem Immunschutz ins neue Jahr gestartet. Gleichzeitig aber schwächt sie sich unweigerlich ab. Nicht sehr schnell, aber schnell genug, um frische Ansteckungen mit jeder Woche wahrscheinlicher zu machen.

Die Idee, dauerhaft geschützt zu sein, und das Vorbei-mit-Pandemie-Mem könnten nun dazu führen, dass die Impfstimmigkeit in den nächsten Wochen weiter absinkt. Ein Drittel hat schon bisher den Booster für entbehrlich gehalten. In einigen Ländern wie den USA, wo derzeit eine hochgradig immunresistente Virusvariante – XBB.1.5 – wütet, sind die Impflücken noch größer. In anderen, etwa Italien, ist die Boosterquote deutlich höher.

Wie sinnvoll tatsächlich die Impfauffrischung sein kann, ist inzwischen gut belegt. Und keineswegs nur mit den frühen Zulassungsdaten der Impfstoffhersteller, sondern mit Realwelt- und Studiendaten aus der jüngsten Omikron-Phase. Sie alle zeigen: Booster, insbesondere mit den bivalenten Impfstoffen, heben die körpereigene Immunität auf ein viel höheres Level. In einer mehrmonatigen Studie mit fast 112.000 Insassen kalifornischer Gefängnisse waren auch die vor einer erneuten Infektion besser geschützt, die kurz davor schon eine Corona-Infektion durchgemacht hatten. Die Mediziner der University of California in San Francisco sprechen von einem „kumulativen Boostereffekt“, heißt: Jede Auffrischung bringt einen messbaren Zusatznutzen.

Und das gilt auch mit Blick auf die Infektiosität: Zwar haben sich 22.300 Gefangene in nur wenigen Monaten angesteckt, auch vorher Geimpfte, aber die Ansteckungsrate war deutlich niedriger. Jede zusätzliche Dosis, so die Wissenschaftler, senkt die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung um elf Prozent. Freilich erodiert auch dieser Impfnutzen mit der Zeit. Die in „Nature Medicine“ veröffentlichte Studie ist beileibe nicht die einzige Untersuchung, die den Boosterschutz belegt. Das amerikanische Seuchenzentrum CDC hat jüngst Realweltdaten aus 300 Akutkliniken zu den bivalenten Impfbustern vorgelegt. Ihr Resümee lautete: Praktisch alle Erwachsene profitieren, schwere Verläufe sind viel seltener. Das Covid-19-Risiko war ohne Auffrischung 2,7-fach erhöht. Im „New England Journal of Medicine“ wurde von Ärzten der Emory University in Atlanta in einer Express-Publikation gezeigt, dass die bivalenten Impfstoffbooster die Zahl der Antikörper, die auch gegen die neuesten Omikron-Subvarianten wie XBB oder BQ.1.1 noch Wirkung zeigen, nachhaltig steigert. Fazit: Mögen Schreckgespenster wie Pandemie und Impfbustern bald ausgedient haben, die Impfanreize für Risikobewusste gibt es weiter. JOACHIM MÜLLER-JUNG



Elend der Nacht: Bis zu zehn Prozent der Deutschen können nicht ein- oder durchschlafen.

Foto Getty

Seit Mitte November ist ein neues Mittel auf dem Markt, das von vielen Menschen hierzulande sehnsüchtig erwartet wurde: Es handelt sich um ein Schlafmittel, und es kommt einer kleinen Revolution nahe. Denn gerade in dieser Arzneimittelklasse, auf die geschätzt zehn Prozent aller Deutschen mit behandlungsbedürftigen Schlafstörungen angewiesen sind, gab es bislang kaum Medikamente, die langfristig gut wirken und keine Nebenwirkungen haben. Das neue Mittel Daridorexant könnte neue Maßstäbe setzen. Doch noch ist die Studienlage dünn.

Daridorexant ist ein Schlafmittel mit völlig neuem Wirkmechanismus: Es gehört zur Gruppe der Orexin-Rezeptor-Antagonisten. Die klassischen Benzodiazepine und die chemisch verwandten Z-Substanzen verstärken die Wirkung des Botenstoffs Gamma-Aminobuttersäure im Gehirn und stoßen somit letztendlich den Schlaf an. Orexin-Rezeptor-Antagonisten hingegen blockieren die für den Schlaf-Wach-Rhythmus wichtigen Hormone Orexin A und Orexin B. Das führt dazu, dass wir einschlafen. An den beiden Zulassungsstudien hatten 1854 Erwachsene mit chronischen Schlafstörungen teilgenommen. Sie hatten entweder 10, 25 oder 50 Milligramm Daridorexant vor dem Schlafengehen oder ein Placebo eingenommen. Nach einem beziehungsweise drei Monaten Therapie brauchten die Teilnehmer der 25- und 50-Milligramm-Gruppen deutlich kürzer, bis sie einschliefen, und wenn sie nachts aufwachten, lagen sie nicht mehr so lange wach. Bei den Teilnehmern der 50-Milligramm-Gruppe besserten sich auch Symptome am Tag: Sie waren wacher, besser gelaunt und aufmerksam. Zugelassen ist Daridorexant als 25- und 50-Milligramm-Tabletten, empfohlen werden 50.

### Drei Vorteile im Vergleich mit klassischen Schlafmitteln

Gerade wurden die Langzeitergebnisse nach zwölf Monaten publiziert (doi: 10.1007/s40263-022-00980-8). Ausgewertet wurden Daten zu 550 Patienten aus einer der beiden Zulassungsstudien. Sie hatten Daridorexant 40 Wochen lang eingenommen. Auch hier zeigte sich die beste Wirksamkeit mit 50 Milligramm, neue unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Daridorexant scheint drei Vorteile gegenüber den klassischen Schlafmitteln zu haben: Es bringt die Schlafstadien nicht durcheinander, verursacht weniger Nebenwirkungen am Folgetag, und es gab in den Studien bisher keine Hinweise für eine körperliche Abhängigkeit, wie das bei Benzodiazepinen und Z-Substanzen der Fall ist. „Wir haben eine neue, vielversprechende Therapieoption, aber man darf Daridorexant jetzt nicht unreflektiert jedem Patienten verschreiben“, sagt Hans-Günter Weeß, Leiter des Schlafzentrums im Pfalzklisium Klingenstein.

Als Therapie der Wahl gelten nach wie vor nichtmedikamentöse Maßnahmen, etwa: nur ins Bett gehen, wenn

# Endlich schlafen!

Ein neues Mittel gegen Schlafstörungen ist seit November auf dem Markt. Körperlich abhängig macht es nicht, aber noch sind Fragen offen.

Von Felicitas Witte

man müde ist. Abends keine schweren Mahlzeiten und nur mäßig Alkohol zu sich nehmen. Sich tagsüber ausreichend bewegen. Ein persönliches Einschlafritual gestalten. Im Schlafzimmer für eine angenehme Atmosphäre ohne digitale Ablenkung sorgen. Dass diese Maßnahmen etwas nützen, ist allerdings nicht bewiesen. Gut belegt ist hingegen, dass kognitive Verhaltenstherapie hilft. Hier lernt der Betroffene, was ihn nicht schlafen lässt, wie er tagsüber seine Probleme löst, statt nachts darüber zu grübeln, und wie er dem Teufelskreis aus Grübeln und dem Nicht-schlafen-Können entkommen kann. Hilft das nicht, sollten Schlafmittel eingenommen werden, damit die Betroffenen tagsüber ausgeruht ihre psychischen Probleme bearbeiten können.

Doch welches der Mittel sollten die von Schlaflosigkeit Geplagten am besten einnehmen? Forscher aus Oxford und Bern haben mit einer Metaanalyse auf diese Frage eine Antwort gefunden. Sie werteten Daten von 154 Einzelstudien mit 44.089 Teilnehmern aus, in die Erwachsene jeden Alters eingeschlossen waren (doi: 10.17605/OSF.IO/PU4QJ). Sie hatten entweder ein Placebo bekommen oder eines von 30 Schlafmitteln. Darunter waren Benzodiazepine und Z-Substanzen, diverse pflanzliche Präparate und drei Orexin-Rezeptor-Antagonisten. Die Forscher verglichen unter anderem Schlafqualität und Schlafdauer, Zeit zum Einschlafen, nächtliches Aufwachen und warum ein Teilnehmer sein Schlafmittel absetzte.

Das Ergebnis in Kürze: Bestimmte Präparate wirken besser als andere, aber genau diese haben auch mehr Nebenwirkungen. Mit Orexin-Rezeptor-Antagonisten schlief jeder fünfte Patient besser, mit Z-Substanzen jeder vierte und mit Benzodiazepinen jeder dritte. Mit Placebo war das immerhin auch bei jedem sechsten Patienten der Fall. Dafür

berichteten aber mehr als fünf von zehn Patienten mit Z-Substanzen oder mit Benzodiazepinen und vier von zehn Patienten mit Orexin-Rezeptor-Antagonisten über Nebenwirkungen – vor allem Schläfrigkeit am Tag, Übelkeit und Kopfschmerzen. Mit dem Antidepressivum Doxepin traten weniger Nebenwirkungen auf. Es wirkte ähnlich gut wie Daridorexant, aber schlechter als Benzodiazepine oder Z-Substanzen. Melatonin wirkte kaum besser als Placebo. „Das Geld dafür kann man sich sparen“, kommentiert Weeß.

Benzodiazepine und die chemisch verwandten Z-Substanzen lindern Schlafstörungen akut sehr effektiv, aber sie gehen mit Nebenwirkungen einher und machen rasch körperlich abhängig. Sie sollten deshalb möglichst nur drei bis vier Wochen lang eingenommen werden. In der Packungsbeilage von Daridorexant gibt es keine konkreten Angaben zur Anwendungsdauer: Dort heißt es, die Behandlungsdauer solle so kurz wie möglich sein. Weeß sieht Daridorexant als gute Option, wenn der Patient schon lange Schlafstörungen hat, nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht geholfen haben und Antidepressiva wegen anderer Krankheiten nicht infrage kommen.

Manuel Haschke, Chefarzt Klinische Pharmakologie am Uniklinikum Bern, warnt vor übertriebenen Hoffnungen. „Es gibt keine Tablette, die Schlafstörungen langfristig und ohne jegliche Nebenwirkung beheben kann.“ Abgesehen davon sei auch das Abhängigkeitspotential von Daridorexant noch nicht vollständig geklärt. In Studien habe es zwar keinen Hinweis auf eine körperliche Abhängigkeit gegeben – aber es gab Anzeichen dafür, dass das Mittel psychisch abhängig machen könnte. In den Vereinigten Staaten wurden Orexin-Rezeptor-Antagonisten daher vorsichtshalber auf die Risikostufe der Liste der

Medikamente gesetzt, die potentiell abhängig machen können; dort finden sich beispielsweise auch Benzodiazepine. Eine mögliche Erklärung für die psychische Abhängigkeit beruht auf Daten aus Tierversuchen: Bei Ratten, die einen Orexin-Rezeptor-Antagonist bekamen, wurde ein Anstieg des Belohnungshormons Dopamin beobachtet (doi: 10.1124/jpet.109.152009). Das Missbrauchspotential sei aber nicht höher einzustufen als unter Benzodiazepinen, sagt Haschke.

### Depressive sollten mit Schlafmitteln sehr vorsichtig sein

Psychiater aus Montpellier warnten kürzlich im „Journal of Clinical Psychiatry“ vor einem möglichen erhöhten Risiko für Suizide unter Daridorexant, insbesondere bei Depressionen und anderen psychischen Vorerkrankungen (doi: 10.4088/JCP.22114628). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass das Orexin-System mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Signalweg interferiert, der bei Menschen mit suizidalen Gedanken gestört ist. Doch auch Benzodiazepine und Z-Substanzen gehen mit einem erhöhten Suizidrisiko einher, gut belegt kürzlich durch eine große Kohortenanalyse aus den Vereinigten Staaten mit 170.538 Erwachsenen (doi: 10.5664/jcm.9096).

Unabhängig von Depressionen oder anderen psychischen Problemen gab es ein höheres Risiko. „Das liegt aber wahrscheinlich eher an der zugrunde liegenden Schlafstörung als an der direkten Wirkung der Medikamente“, sagt Haschke. Die Schlafstörung sei offenbar so schlimm, dass die Betroffenen suizidale Gedanken entwickelten. Zu dieser Vermutung passt eine Studie von der Universität in Südkorea. Demnach ist das Suizidrisiko direkt vor Verschreibung der Z-Substanz Zolpidem am höchsten und sinkt mit der Dauer der Einnahme des Medikaments (doi: 10.1093/sleep/zsz2235). Verbessern sich die Schlafstörungen dauerhaft nicht, so kann das Risiko wieder steigen. Entsprechend heißt es in der Packungsbeilage zu Daridorexant, dass es mit Vorsicht angewendet werden sollte, wenn Hinweise auf eine Depression vorliegen.

Ungeklärt bezüglich Daridorexant ist, ob die in den Zulassungsstudien beobachteten seltenen Nebenwirkungen wirklich so selten sind. So kam es bei 3 bis 5 von 1000 Studienteilnehmern zu einer Schlafparalyse, das heißt, dass die Betroffenen vor dem Aufwachen am Morgen sich minutenlang nicht bewegen oder sprechen konnten. Auch wurde von Halluzinationen berichtet.

Peter Young, Chefarzt in der Rehaklinik Medical Park in der Nähe von München, die sich auf Schlafstörungen spezialisiert hat, ist verhalten optimistisch: „Wir brauchen Alternativen, wenn Benzodiazepine oder Z-Substanzen nicht ausreichend geholfen haben oder wenn sie wegen Abhängigkeit oder anderer Krankheiten nicht genommen werden dürfen. Psychische Probleme wird man damit aber auch nicht lösen können.“



## Alles, was zählt

Von Johanna Kuroczik

Wer einen neuen Hausarzt oder eine Hausärztin sucht, kann dabei verschiedenste Kriterien beachten. Hat er ein spezielles Fachgebiet? Gute Bewertungen im Internet? Liegt die Praxis in der Nähe? Wie ist die Zeitschriftenauswahl im Wartezimmer? Ein Kriterium jedoch bleibt viel zu häufig unberücksichtigt: Wie viele Freunde hatte der künftige Hausarzt während der Ausbildungszeit? Die Beliebtheit bei den vormaligen Kommilitonen und Kollegen scheint nämlich die Qualität der Behandlung zu prägen, wie eine Studie in „JAMA Internal Medicine“ zeigt. Wenn Hausärzte Patienten an Fachärzte überwiesen, mit denen sie früher gemeinsam gelernt haben, fühlten sich die Patienten besser behandelt, als wenn sich Hausarzt und Facharzt nicht kannten. Forscher unter anderem der Harvard-Universität haben hierzu über eine Datenbank des US-Bundesstaats Massachusetts die elektronischen Akten von mehr als 8600 Patienten untersucht, die zwischen 2016 und 2019 von ihrem Hausarzt an einen Facharzt verwiesen worden waren. In der Hälfte der Fälle hatten die beiden Ärzte mindestens ein Jahr miteinander studiert oder gearbeitet. In diesen Fällen, das ergab eine Umfrage unter den Patienten, fühlten sie sich bei dem Facharzt besser beraten und mehr in die Entscheidungen miteinbezogen. Zudem hatten sich die Fachärzte wohl mehr Zeit genommen und häufiger Medikamente verschrieben. Die Ergebnisse, so hoffen die Forscher, sollten dazu ermutigen, die soziale Vernetzung zwischen Ärzten zu fördern, um so die Versorgung zu verbessern. Kreative Ansätze gäbe es da sicher viele: Vielleicht sollten die Krankenkassen regelmäßig Ausflüge für alle Ärzte einer Region spendieren. Oder Freibier für Ärzte-Stammtische stiften, das würde die Verabredung sicher beschleunigen – alles zum Wohle der Patienten, versteht sich. Die Autorin dieser Zeilen, selbst Ärztin, würde das jedenfalls begrüßen. Allerdings lassen sich diese Ergebnisse aus Amerika nicht einfach auf Deutschland übertragen. Bekanntlich zählen bei der Facharztsuche hierzulande nämlich nur zwei Kriterien – ob der Arzt unerwartet noch Patienten aufnimmt und sogar im nächsten halben Jahr einen freien Termin hat.

### Neu im Wissen-Podcast

„Müssen Corona-Impfungen endlos weiter fortgesetzt werden?“ Was die Covid-19-Booster jetzt noch bringen.

faz.net/wissen-podcast

## Aerobic gegen Depressionen

Zu den häufigsten psychischen Erkrankungen zählen auch bei Kindern und Jugendlichen Depressionen. Dabei kann Sport helfen, wie eine Übersichtsarbeit in „JAMA Pediatrics“ nahelegt. Wissenschaftler der Universität in Hongkong haben 21 Studien ausgewertet, an denen insgesamt 2441 Kinder mit depressiven Symptomen teilgenommen hatten. Durchschnittlich waren sie 14 Jahre alt und trieben mindestens dreimal die Woche 50 Minuten unter Aufsicht Sport, Aerobic etwa, und zwar über einen Zeitraum von rund 22 Wochen. Zum Ende der Intervention zeigten sie deutlich weniger depressive Symptome als die inaktiven Kinder in den Kontrollgruppen. Man geht davon aus, dass körpereigene Endorphine und Endocannabinoid für den antidepressiven Effekt von körperlicher Aktivität verantwortlich sind. Dieser Effekt zeigte sich stärker bei Kindern über 12 Jahren. Auch bei Erwachsenen wurde der antidepressive Effekt von körperlicher Aktivität nachgewiesen. kuro

### SO WICHTIG WIE MOORE, ABER SCHWER ZU SCHÜTZEN

Seegrass hilft beim Klimaschutz, ein Hektar speichert so viel CO<sub>2</sub> wie zehn Hektar Wald. Um die Wiesen der Meere zu erforschen, werden jetzt Haie eingesetzt.

Seite N2

### WAS WIRD AUS JOSEPH RATZINGERS THEOLOGIE?

Bei der letzten im Vatikan zu Lebzeiten Benedikts XVI. abgehaltenen Ratzinger-Preisverleihung fand Papst Franziskus würdige und mahnende Worte.

Seite N3

### BÄREN AUF WELTRAUMFAHRT

Forschungsroboter sollen die Wissenschaft automatisieren. Bis zum ersten Nobelpreis für eine Maschine ist der Weg aber noch weit.

Seite N4