



# VZI-Symposium 2017

Am 26. Januar hat die Vereinigung Allgemeiner und Spezialisierter Internistinnen und Internisten Zürich einmal mehr zum ihren traditionellen Symposium geladen. Volle Hörsäle und Workshops und begeisterte Teilnehmer attestierten den Veranstaltern die anhaltende Sogwirkung ihres Anlasses, was zu einem grossen Teil der stets hervorragenden Organisation und sorgfältigen Wahl von Themen und Referenten zu verdanken ist. Erneut zeichnete Herr Prof. Dr. med. Stephan Vavricka, Zürich, für die Organisation verantwortlich.



In seinem Einführungsreferat unter dem Titel «**Banal oder Katastrophal – Ursachen für Fehleinschätzungen. Lassen sich Falschdiagnosen vermindern?**» brachte **KD Dr. med. Abraham Licht**, Zürich, tatsächlich Licht in die Problematik von Fehldiagnosen, deren Ursachen er anschaulich durchleuchtete und daraus Wege zu deren Vermeidung ableitete. Dass es sich lohnt, über das Problem zu sprechen,



**KD Dr. A. Licht**

zeigt eine Studie von H. Singh (BMJ Qual Saf 2012;21:93), die bei Patienten, die innert 2 Wochen nach einer Indexvisite hospitalisiert werden mussten: Bei 20.9% dieser Patienten zeigten sich diagnostische Fehler, im Gegensatz zu 2.1% Fehldiagnosen bei Routinevisiten ohne Notfallcharakter. Am häufigsten wurden Pneumonien (6.7%) verpasst, gefolgt von dekompensierter Herzinsuffizienz, akutem Nierenversagen, Neoplasien und aufsteigende HWIs/Pyelonephritis (4.8%). Fünf Faktoren trugen zur Entstehung von diagnostischen Fehlern bei, in erster Linie Arzt-Patientenbezogene Faktoren, wie nicht korrekt erhobene Anamnese (56%) und mangelhafte klinische Untersuchung (47%). Die fehlende Integration vorhergehender Berichte, die Falschbeurteilung diagnostischer Tests und fehlende Integration später eintreffender Daten trugen je zu 15% an die Entstehung von Fehldiagnosen bei. Da diagnostische Fehler schwierig messbar und zu definieren sind, ihr Erkennen aufwendig ist und sie in einem Netzwerk schwierig zuzuordnen sind, scheinen sie oft vernachlässigt zu werden. Dazu kommt, dass es per se schwierig sein kann, eine korrekte Diagnose zu stellen. Anhand eines Patienten, der sich innert 3 Wochen in 10 verschiedenen MRI-Zentren zur Untersuchung der Lendenwirbelsäule vorgestellt hatte, konnte R. Herzog und Mitarbeiter zeigen, dass pathologische Befunde im Schnitt in lediglich 56.4% richtig erkannt wurden entsprechend einer Rate an falsch negativen Befunden von 43.6% (The Spine Journal 2016).

**Was kann bei der Diagnosestellung falsch laufen?** Menschen verfügen über zwei Denksysteme, System 1 arbeitet schnell, automatisch, assoziativ und hat seine Stärke in der Fähigkeit, Muster zu erkennen. System 2 arbeitet langsam, benötigt Aufmerksamkeit, Konzentration und geistige Aktivität und zeigt seine Stärke bei der Lösung analytischer Aufgaben. Ärztliches Denken basiert oft auf retrospektiven Rekonstruktionen und narrativem Denken respektive auf Wissen und Erfahrung. Assoziationen bei hervorstechenden Symptomen triggern via System 1 den Sprung in eine Konklusion und Diagnosestellung. Wiederholte Erfahrungen, das Gefühl «kenne ich», «habe alles im Griff» vermitteln dem Arzt ein

Gefühl kognitiver Leichtigkeit mit der Gefahr der Vereinfachung, indem Symptome, die zu einer Hypothese passen, priorisiert und zum «roten Hering» gemacht werden, der namentlich bei komplexen Fällen unter Abkürzung der Denk- und Analysezeit verleitet, zu einem vorzeitigen Schluss zu kommen. In übermässigem Selbstvertrauen werden Daten zu wenig integriert und das Denksystem 2 vernachlässigt. Bei seltenen Diagnosen, die aber doch immer wieder einmal vorkommen ebnet die Tatsache «Man weiss nicht, was man nicht weiss» den Weg zur verpassten Diagnose.

OK, wir lassen uns verführen! Ja, sagt der Referent und empfiehlt dagegen die jedermann zugängliche Anwendung metakognitiver Strategien. Darunter versteht er ein inneres Zurückstehen im Sinne eines kognitiven Timeouts, das v. a. bei «raschen Entscheidungen» wie vor einer Lysetherapie, Koronarangiographie oder Notfall-Operation sinnvoll ist. Dazu empfiehlt er eine mentale Simulation, bei welcher man sich zu fragen hat, welcher Bias aufgetreten sein könnte, welche Diagnose in der gegebenen Situation als worst-case-Szenarium auf keinen Fall verpasst werden darf. Was könnte es sein, wenn die vermutete Diagnose falsch wäre? Welchen Schluss würde ich ziehen, wenn ich keinen Zeitstress hätte? Zu guter Letzt gilt: Manchmal hat der Patient recht!

**Prof. Dr. med. Urs Marbet**, derzeit Zürich, erklärt in seinem Referat «**Placebo – Nocebo**» wie wir unsere Patienten bewusst und vielleicht noch viel häufiger unbewusst manipulieren. Der griechische Denker Epikur hat die Problematik auf den Punkt gebracht: «Nicht die Dinge selbst belasten uns, sondern die Meinung, die wir von den Dingen haben». Diese Aussage kann leicht nachvollzogen werden z. B.



**Prof. Dr. U. Marbet**

in den Befunden einer Studie von A. Silvestri (Europ Heart J 2002), in der die Inzidenz von erektiler Dysfunktion unter Behandlung mit dem Betablocker Atenolol untersucht wurde. In der Gruppe, die nicht wusste, mit was sie behandelt wurde, trat diese bei 3.1% auf, in der Gruppe, die zwar wusste, dass sie mit Atenolol behandelt wurde, aber die Nebenwirkungen nicht kannte, bei 15.6% und in der Gruppe, die Medikament und Nebenwirkung kannte, bei 31.2%. Unter Behandlung mit Traubenzucker traten bei Menschen, die glaubten, mit Amitriptylin behandelt zu werden, als Nocebo-Effekte Mundtrockenheit, Schwindel und Kopfweg auf, bei vermeintlich Aspirin Bauchschmerzen, Inappetenz und Übelkeit, bei vermeintlich Antiepileptika Appetitverlust und Gedächtnisprobleme. Unter Scheinakupunktur waren Schmerzen, lokale Rötung und Schwel-

lung zu vermerken. Laut einer Umfrage bei über 100 Psychiatern wird der Placebo-Effekt von Antidepressiva auf 26% geschätzt, Rosowsky und Mitarbeiter schätzten die Placeboantwort auf verschiedene Therapiemassnahmen bei schwerer Depression anhand eines systemischen Überblicks und einer Metaanalyse gar auf bis zu 82% (PLoS 2009). Besonders interessant erscheint dem Rapportierenden eine Studie aus dem Umfeld der Migränebehandlung zu sein, in der keine Behandlung mit einer Behandlung mit einem offen als Placebo deklariertem und einem fälschlicherweise als Wirkstoff bezeichneten Placebo verglichen wurde. Nach einem unbehandelten und nach sechs je unterschiedlich behandelten Anfällen nahmen die Schmerzen nach 30 Minuten ohne Behandlung zu, unter offenem Placebo leicht und unter als aktives Medikament bezeichnetem Placebo deutlich ab (Kam-Hansen Sci Transl Med 2014). In einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung des Reizdarm-Syndroms wurden 3 Arme verglichen: Warteliste, Akupunktur und Akupunktur verstärkt durch eine ärztliche Intervention, die in empathischem Zuhören, einer 20 Sekunden dauernden Denkpause während dem Puls messen bestand und bei der dem Patienten eine positive Erwartung für die Technik der Akupunktur mitgegeben wurde. Die ärztliche Intervention war in der Lage, die positive Wirkung der alleinigen Akupunktur sowohl bezüglich Schmerzintensität wie auch Lebensqualität hoch signifikant praktisch zu verdoppeln.

Prof. Marbet folgert, dass der Placebo-Effekt etwas mit Empathie, Commitment und generierter Erwartungshaltung zu tun hat. Behandelnde Ärzte sollten sich der Tatsache bewusst sein, dass die Erwartungshaltung der Patienten, die ärztlichen Worte, die Umgebung und die Erfahrung entscheidend sind für den Placebo- respektive Nocebo-Effekt und dass Arztpraxen und Spitäler voll von möglichen Nocebo-Fällen sind. Ärztliche Worte können negativ interpretiert werden, wie «Sie brauchen keine Angst zu haben» oder «haben Sie Schmerzen?» oder «dies ist kein Krebs» oder «das wird schon schiefgehen». Die Warnung vor schmerzhaften Manipulationen mit negativen Worten führt via Aktivierung spezifischer schmerzverarbeitender Hirnareale zu stärkeren Schmerzen und grösserer Angst. Ärzte sollen versteckte Informationen und Negativsuggestionen erkennen können, um sie zu vermeiden und zu neutralisieren, und um zu verstehen, wie eine positive Erwartungshaltung erzeugt werden kann: An Stelle von «wir wollen hoffen, dass es so bleibt» sagen «Das Ergebnis ist sehr gut. Dies gibt uns Sicherheit für die Zukunft» oder statt «Ihre Leberwerte sind bedrohlich hoch, daran sterben Sie noch, wenn Sie nicht endlich aufhören, Alkohol zu trinken» besser «Ich weiss, Ihre Kollegen trinken weit mehr als Sie. Aber bei Ihnen sind die Leberwerte bedrohlich angestiegen».

Placebo-Effekte sind nicht wertlos, sondern sind rein pharmakologisch nicht erklärte Wirkungen. Die Arzt – Patienten Beziehung, Rituale und psychosoziale Faktoren sind «Enhancer». Placebo sind nicht unethisch - Suggestionen, Placebo und Nocebo sind omnipräsente Tatsachen. Die Wirkung geht über komplexe neurobiologische Mechanismen, die teils spezifischen Hirnarealen und Transmittern zugeordnet werden können. Placebo-Effekte spielen nicht nur bei Tabletten eine Rolle. Auch Worte in der richtigen Umgebung können helfen, sogar heilen.

Neben den fachübergreifenden Hauptreferaten wurden in 10 Workshops fachspezifischere praxisrelevante Informationen vermittelt. Den Organisatoren ist es gelungen, die Themen so zu wählen, dass sich jeder von allen angesprochen fühlte und an der Qual der

Wahl zu leiden hatte. Im Folgenden werden zwei zufällig ausgewählte Workshops exemplarisch zusammengefasst.

Der Workshops «**Update nicht-Opioid Schmerzmittel**» von **Dr. med. Marc Loser**, Spital Wil hatte den differenzierten Einsatz von Metamizol, Paracetamol, NSAR und den Coxibe genannten Hemmern der Cyclooxygenase-2 zum Thema. Der Referent betonte, dass die Wirksamkeit all dieser Stoffklassen zwar gut belegt, das Ansprechen der Patienten auf die einzelnen Substanzen aber individuell sehr unterschiedlich ist. Deren differenzierter Einsatz richtet sich nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten und den daraus abgeleiteten Kontraindikationen der einzelnen Substanzen. Alle können, v.a. in Kombination, gastrointestinale Beschwerden auslösen. Bezüglich Wirkungsmechanismus ist eine periphere (NSAR und Coxibe) von einer zentralen (Paracetamol und Metamizol als Prodrugs) Hemmung der COX-2 Aktivität zu unterscheiden, erstere hemmt die Schmerzentstehung, letztere die Schmerzweiterleitung. Daraus können sich sinnvolle Kombinationen ergeben.



Dr. Marc Loser

Vor allem gegen Ende des letzten Jahrhunderts ist **Metamizol** wegen seinem Risiko, eine Agranulozytose zu induzieren, in Verfall gekommen. Während diese Nebenwirkung früher als selten galt erschreckte eine schwedische Studie 1999 die medizinische Welt durch Schätzung des Agranulozytose Risikos auf 1 Fall auf 1439 Verschreibungen. Spätere grosse Erhebungen rückten indessen die Problematik wieder in ein anderes Licht mit 0,2 respektive 0,16 Fällen pro Million Anwendungstage (2002 resp. 2009). Der Referent folgert, dass die Agranulozytose unter Metamizol zwar ein schwerwiegendes aber äusserst seltenes Ereignis ist und die Substanz deshalb den Schmerzpatienten wegen dieser Nebenwirkung nicht vorenthalten werden dürfe. Ca. 50% der Fälle treten in der ersten Anwendungswoche, ca. 95% innerhalb der ersten 2 Monate auf. Im Vergleich ist das Risiko, an einer «NSAR» - Nebenwirkung zu versterben um ein vielfaches höher, als an einer durch Metamizol induzierten Agranulozytose. Wesentlich ist bei Anwendung von Metamizol die stete Aufmerksamkeit für diese Nebenwirkung, eine Laborkontrolle am Ende der ersten Behandlungswoche und v.a. die Information des Patienten, dass er sich bei Fieber, Stomatitis oder Halsschmerzen umgehend in einer medizinischen Institution zu melden habe. Wenn die Kontraindikationen eines St. n. Agranulozytose und einer vorbestehenden Blutbildungsstörung beachtet wird, hat die Substanz ein gutes Risiko-Nutzen Profil und eignet sich ausgezeichnet für Kombinationen mit NSAR/Coxiben. Zusammen mit Opioiden weist sie einen Opioid-sparenden Effekt auf. Aufgrund der Hemmung des Calciumeinstroms in glatte Muskelzellen führt sie zu einer Spasmyolyse und stellt das Mittel der Wahl bei kolikartigen Schmerzen dar.

**Paracetamol** hat eine flache Dosis-Wirkungskurve, so dass die oft verschriebene Dosierung von 4-mal 1gr pro Tag bei den meisten Patienten zu hoch ist, 4-mal 500mg hat einen guten analgetischen Effekt und weniger Nebenwirkungen. Kontraindiziert ist die Substanz bei Leberinsuffizienz und bei Alkoholikern. Die bedeutendste Interaktion betrifft Marcoumar mit massiver Erhöhung des INR und Alkohol mit erhöhter Lebertoxizität. Paracetamol weist einen Opioid-sparenden Effekt auf und kann sinnvoll in Kombinationen mit NSAR/Coxiben eingesetzt werden.



**Coxibe** führen im Vergleich zu NSAR zu signifikant weniger symptomatischen Magenulzerationen, dyspeptischen Beschwerden oder Ulkus-Komplikationen. Die fehlende Plättchenhemmung reduziert die Anzahl an Blutungskomplikationen bei antikoagulierten Patienten um den Faktor 3 im Vergleich zu NSAR. Lokal induzierbare COX-2 führt zu Schmerz und Entzündung, konstitutiv-induzierbare COX-2 zu Gefässdilatation, Plaque-Stabilisierung, Steigerung der Nierendurchblutung und Abheilung von Läsionen in Magen und Darm. Konstitutive COX-1 fördert Thrombozyten-Aggregation und Schleimhautschutz in Magen und Darm. Die Blockierung lokal induzierbarer COX-2 durch NSAR und Coxibe führt als Wirkung zu Analgesie und Entzündungshemmung und von konstitutiv-induzierbarer COX-2 als Nebenwirkung zu einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos, Nierenfunktionsstörung und gastrointestinaler Blutung. Die Blockierung von konstitutiver COX-1 durch NSAR mit konsekutiv reduzierter Thrombozyten-Aggregation, Nierenfunktionsstörung und GIT-Blutung fällt unter Coxiben weg. Die Hemmung von COX-2 führt via gesteigerte Thrombogenese und Vasokonstriktion zwar zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, eine Metaanalyse von 31 Studien mit 116000 Patienten (BMJ 2011) zeigte aber ein vergleichbares kardiovaskuläres Risiko der gängigen NSAR und Coxibe. Aufgrund dieser Daten kann festgehalten werden, dass Coxibe nach dem Vioxx®-Skandal 2004 zu Unrecht vom Markt verdrängt wurden, dass es keinen Grund gibt, Coxibe gegenüber den NSAR nicht zu bevorzugen und als Analgetika der ersten Wahl einzusetzen. Das gastrointestinale Blutungsrisiko unter Coxiben entspricht demjenigen unter NSAR in Kombination mit PPIs. Die Blockierung der COX-2 vermittelten PGE-Synthese in den Nieren führt namentlich bei Hypovolämie und Herzinsuffizienz zu einer Verminderung der Nierendurchblutung und zum Nierenversagen. Das Risiko ist unter NSAR gleich wie unter Coxiben. Dementsprechend stellen eine Herzinsuffizienz, eine schlecht eingestellte Hypertonie, eine vorbestehende Niereninsuffizienz mit GFR < 30ml/min, ein hohes kardiovaskuläres Risiko und jede entzündliche Darmkrankheit eine Kontraindikation gegen den Einsatz von NSAR/Coxibe dar.

**Perioperatives Gerinnungsmanagement: Wann absetzen, wann Bridging, wann wiederbeginnen.** Dr. med. Barbara Himmelmann, Zollikon und PD Dr. med. Lars Asmis, Zürich legten ihrem Workshop folgende Parameter zu Grunde: Thromboembolie- und Blutungs-Risiko, Timing einer elektiven Operation, Dauer der Unterbrechung der Antikoagulation, Bridging ja/nein und perioperative Thrombozytenaggregationshemmung. V.a. die Relation zwischen dem Thrombose-Risiko (sehr hoch z.B. bei Mitral- oder Ballprothesen oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score > 5 oder kürzliche Thromboembolie, hoch bei z.B. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 4–5, mässig z.B. bei bikuspidaler Aortenklappenprothese ohne Vorhofflimmern (VHF), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 2–3, Thromboembo-



Dr. B. Himmelmann

lie vor über einem Jahr) und dem Blutungs-Risiko, welches sich aus dem chirurgischem und dem patientenbezogenen Blutungs-Risiko ergibt, bestimmt das konkrete Prozedere. Eingriffe mit hohem Blutungs-Risiko von 2–4% in den ersten 48 Stunden sind u.a. Operationen >45 Minuten Dauer, vaskuläre Eingriffe, ACBP, TUR-P, abdominale Eingriffe, Polypektomie, Neurochirurgie, Laminektomie, Hüft- und Knieprothese und Nierenbiopsie. Das individuelle Blutungs-Risiko kann mit dem HAS-BLED Score abgeschätzt werden, welcher Hypertonie, abnorme Nieren- und Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungstendenz, labiler INR, Alter > 65J, Aggregationshemmung und Alkohol umfasst. Der Zeitpunkt des präoperativen Stopps der Antikoagulation ist abhängig vom Medikament (Halbwertszeiten Marcoumar, DOACs), der Nierenfunktion des Patienten und dem chirurgischen Blutungs-Risiko in dem Sinn, dass bei ausgewählten Operationen mit geringem Blutungsrisiko (Hautbiopsie, Pacemaker-/ICD-Implantation) die OAK weitergeführt werden soll. Unter Bridging versteht man die Überbrückung zwischen dem Stopp der OAK und Operation und zwischen Operation und Wiederbeginn der OAK mit kurzwirksamen parenteralen Antikoagulantien. Grundsätzlich gilt: Bei DOACs kein Bridging, bei Marcoumar Bridging bei sehr hohem Thromboembolierisiko, z.B. bei mechanischer Mitralklappe, nach kürzlichem Schlaganfall (< 3 Mt). Die Frage, ob ein perioperatives Bridging bei Patienten mit VHF notwendig sei wurde in einer Studie von D. Douketis (NEJM 2015) untersucht und bei fehlendem Einfluss auf thromboembolische Komplikationen aber deutlich höherer Blutungsrate unter Bridging (3.2 vs. 1.3%) klar verneint.

Wie vorgehen in Bezug auf perioperative Thrombozytenaggregations-Hemmung? Aspirin Cardio® nicht absetzen, ausser bei Operationen am Gehirn in Absprache mit dem Chirurgen. Clopidogrel (Plavix®) soll bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden, ggf. unter Ersatz durch Aspirin. Bei einer dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel und Aspirin soll eine elektive Operation verschoben werden bis Clopidogrel abgesetzt werden kann, Aspirin weiter. Clopidogrel und Ticagrelor (Brilique®) sollten 5 und Prasugrel (Efigent®) 7 Tage vor Operation abgesetzt werden. Ein Wahleingriff kann 14 Tage nach koronarer Ballon-Angioplastie und 30 Tage nach Implantation eines Metallstents durchgeführt werden, hingegen muss nach Implantation eines Medikamenten-beschichteten Stents 180 Tage bis zu einer elektiven Operation zugewartet werden. Der Zeitpunkt des Wiederbeginns einer OAK nach Operation richtet sich nach dem Blutungsrisiko in dem Sinn, dass bei niedrigstem Risiko die OAK nicht unterbrochen wird, bei niedrigem Risiko eine erste halbe Dosis am ersten und bei mittlerem bis hohem Risiko am Abend des ersten oder Morgen des zweiten postoperativen Tag gegeben werden soll (24–48 Std). Steigerung auf die volle therapeutische Dosierung im Allgemeinen ab dem dritten Tag postoperativ.

Eine Zusammenfassung des Vorgehens bei Patienten mit nicht valvulärem VHF findet sich im 2017 Consensus-Dokument der ACC Experten unter <http://www.onlinejacc.org/content/accj/early/2017/01/05/j.jacc.2016.11.024.full.pdf>

Das VZI-Symposium schloss wie jedes Jahr mit einem Strauss an klinischen Fallvorstellungen, brillant präsentiert von PD Dr. med. Franco Salomon, Zürich, bei dem die Zuhörer Gelegenheit hatten, ihre persönliche Beurteilungen der Fälle mittels elektronischer Abstimmung einzubringen, so dass alle Teilnehmer fachlich und nach vielen anregenden Gesprächen mit Kollegen menschlich bereichert schon begannen, sich auf das 19. Symposium zu freuen, das am 25. Januar 2018 stattfinden wird. Allen Organisatoren sei herzlich für diesen gelungenen Anlass gedankt.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess