

21. Journal Club Regen

Impfen bei Immundefizienz

1. 4/2019 Anwendungshinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen. Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00103-019-02905-1.pdf>
2. 10/19 Impfen bei immunsupprimierten Patienten: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Presse/Publikation/KVB-FORUM/FORUM-2019-10/KVB-FORUM-10-2019-Titelthema-Impfen.pdf>
3. 04/19 GZIM: Praxisinformation-Immunsuppression: <https://www.gzim.de/images/Docs/Praxis-Info-Immunsuppression.pdf>

Studienergebnisse belegen, dass Impfquote bei immunsupprimierten Menschen insgesamt viel zu niedrig liegen, teils deutlich unter den bekannten Impfquoten von Standardimpfungen.

Ursachen für Impfdefizite:

- Verunsicherung aufgrund komplexer Impfschemata
- Zurückhaltung und Sorge bei immunsupprimierten Pat. (Unzureichende Wirkung, unklarer Impfzeitpunkt, Auslösung vom Krankheitsschüben)
- Mangelnde Abstimmung/Informationsaustausch zwischen Haus- und Fachärzten
- Unsicherheit wegen STIKO-Begriff Immundefizienz

Kernaussagen

1. Personen mit Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.
2. Impfpräventable Infektionen können bei nicht-geimpften Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen Morbidität und Mortalität erhöhen.
3. Impfungen können das Risiko für infektionen getriggerte Schübe verringern.
4. Für keinen der derzeit in Deutschland zugelassenen Tot- oder Lebendimpfstoffe existieren Studien, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung und einer neu aufgetretenen Autoimmunerkrankung bzw. chronisch-entzündlichen Erkrankung oder einem Schub einer solchen bereits bestehenden Erkrankung belegen.

Allgemeine Merksätze für Impfung bei Autoimmun-/chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. Unter immunmodulatorischer Therapie:

- **Totimpfstoffe** können grundsätzlich angewendet werden, es besteht kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen. Unter immunsuppressiver Therapie ist die Gabe von Totimpfstoffen möglich, vorzuziehen ist aber der Abschluss einer Impfserie vor Therapiebeginn (Impferfolg ist eventuell eingeschränkt, serologische Kontrolle ist zu erwägen).
- Eine **Lebendimpfstoff-Gabe** vor Therapiebeginn ist möglich bei zeitlichem Abstand von in der Regel mindestens vier, bei geringgradig immunsuppressiver Wirkung zwei Wochen; vor Alemtuzumab- oder Ocrelizumab-Therapie aber mindestens sechs Wochen.
- Während der **Therapie mit Immunsuppressiva** sollte nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden. Ausnahmen nur unter individueller Risiko-Nutzen- Abwägung und Beachtung der Fachinformationen (Arzneimittel/Impfstoff) im begründeten Einzelfall.
- Enge **Kontaktpersonen** sollten entsprechend der STIKO-Empfehlungen vollständig geimpft sein. Dies beinhaltet die jährliche Influenza-Impfung bei im selben Haushalt Lebenden und bei betreuendem med. Personal.

Orientierende Einordnung des Grades der Immunsuppression—> s. Tabelle 1 im 1) Dokument

- **Keine relevante Immunsuppression** verursachen Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Mesalazin, Glatirameracetat und Typ I-Interferone (IFN)

- **Geringgradige immunsuppressive Wirkung:** niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie (<10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kurzzeittherapie (<2 Wochen), und Niedrigdosierte Basistherapeutika wie Methotrexat (<20 mg/Woche), Ciclosporin, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil
- Therapien mit **schwerer Immunsuppression:** Hochdosis-Glukokorticoide-Therapie, Hochdosierte Basistherapeutika, Azathioprin, Biologika mit schwerer Immunsuppressiver Wirkung

Tabelle mit wichtigen/häufigen immunsupprimierenden Medikamenten mit zu berücksichtigenden Impfabständen und Empfehlungen—> s. Tabelle 2 im 1) Dokument oder auch Tabelle Seite 7 Dokument 2)

Indikationsimpfungen bei vorliegender Immunsuppression:

- **Influenza:** für alle Altersgruppen jährlich (Studie zeigt Pausieren der MTX Gabe 2 Wochen vor und nach der Impfung verbessert Immunantwort ohne Schub der Grunderkrankung auszulösen)
- **Pneumokokken:** möglichst vor Beginn Immunsuppression, für bessere Immunantwort sequentielle Impfung (PCV13 gefolgt von PCV23 nach 6-12 Monaten), Auffrischung alle 6 Jahre mit PCV23;
- **Meningokokken-ACWY und B** entsprechend der STIKO-Empfehlung (v.a. Asplenie, Komplement-/Properdindefizienz, Eculizumab-Therapie, Hypogammaglobulinämie)
- **Herpes Zoster:** für alle Risikopersonen unter Immunsuppression ab 50 Jahre, vorher Test auf Varizellen, bei Seronegativität: Varizellenimpfung (Impfung ist nur nach durchgemachten Windpocken, auch subklinischen wirksam)

Dokument 3) enthält Beispiel für Laufzettel (Kopiervorlage) für die direkte Patienteninformation, damit kann sich der Patient beim Facharzt Diagnose/Therapie und Impfindikationen eintragen lassen und damit beim versorgenden Hausarzt fehlende Impfungen durchführen lassen.

Tipp: in Praxissystem Dauerdiagnose ‚D90‘ eintragen, erzeugt bei Nutzung von Impfsoftware einen Impfplan für Immunsupprimierte, der individuell noch angepasst werden muss.

Fazit:

Totimpfstoffe gehen immer. Lebendimpfstoffe sind während der Immuntherapie kontraindiziert. Sie sollten vor der Therapie gegeben werden. Die Angehörigen sollten ausreichend geimpft sein.

Fazit Regen:

Warum müssen wir hier denn vorher mit Varizellen impfen, bevor wir Zoster impfen?
Kann man bei Immunsupprimierten überhaupt eine humorale Immunantwort feststellen?

Vor allem daran denken, dass man Immunsupprimierte impfen darf!

Pharyngotonsillitis – eine Behandlung über 5 Tage ist nicht weniger wirksam als eine über 10 Tage

Frage:

Wirksamkeit – Heilungsrate – einer zehntägigen verglichen mit einer fünftägigen Therapie mit Penicillin V bei Patienten mit einer Pharyngotonsillitis verursacht durch Streptokokken der Gruppe A

Kommentar: _____

- Bei Patienten mit einer Streptokokken-A-Pharyngotonsillitis ist eine fünftägige Therapie mit Penicillin V (4 x 800 mg/d) einer zehntägigen Therapie (3 x 1'000 mg/d) bezüglich der Heilungsraten nicht unterlegen.
- Die Beschwerden lindern sich unter der Therapie mit der Viermaldosierung pro Tag schneller als in der anderen Gruppe.

Fazit:

Es scheint wirklich so zu sein, dass eine kürzere Behandlungsdauer genauso gut wirkt bei weniger Nebenwirkungen.

Fazit Regen:

Bislang waren es eh nur noch 7 Tage Dauer der Therapie. Jetzt können wir es in nur fünf Tage machen.

Insgesamt geht der Trend zu wesentlich kürzerer Gabe.

Rechtsschenkelblock: Wirklich nur ein nicht bedeutsames Phänomen?

Risikofaktoren:

1. Hohes Alter
2. Männliches Geschlecht
3. DM
4. Hypertonus

Ätiologie:

1. KHK (MI, HI etc.)
2. Akute Rechtsherzbelastung (LE)
3. Chronische Rechtsherzbelastung (MS, COPD, Lungenfibrose)
4. Entzündlich (Myokarditis, Borreliose!)
5. Medikamente (Betablocker, Antiarrhythmika, Neuroleptika etc.)
6. Elektrolytstörung (Hyperkalziämie, Hyperkaliämie)
7. Angeboren (VSD, Brugada-Syndrom, ARVCM)

Einführung:

- RSB (1%) etwas häufiger als LSB (0,5%) (Klinge 2015)
- Zunahme mit dem Alter (Eriksson 1998, Fernandez-Lozano 2013)
- 2- bis 3-mal häufiger bei Männern als bei Frauen (Bussink 2013)
- iRSB bei 35–50 % der Ausdauersportler (Scharhag 2013)
- RSB mit höherer Prävalenz bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung (Durães 2015)
- Bislang der iRSB (sowie auch der RSB) nur als ein Nebenfund bei den Herzgesunden (Fernandez-Lozano 2013)
- Nach neuen Studien zeigt sich auch bei herzgesunden Individuen mit dem RSB eine erhöhte KV- und Gesamtmortalität (Bussink 2013)
- Bei den Herzkranken scheint der RSB als ein negativer prognostischer Faktor (Durães 2015, Fernandez-Lozano 2013)
- Vorige Studien mit multiplen Schwachpunkten
 - Relativ kleine Studien
 - Relativ wenig Subjekte mit RSB
 - Keine Frauen
 - Spezifische Altersgruppen
 - Verschiedene RSB-Definitionen
- Bisherige Studien sehr widersprechend

Wendepunkte:

- **2013 Bussink et al.**
 - Prospektive Beobachtungsstudie (1976-2003)
 - Copenhagen City Heart Study, Dänemark
 - N = 18441
 - Median-follow-up 20,5 Jahre (komplett bei 99,5% der Subjekte)
 - Individuen herzgesund (ohne MI, HI, LSB etc.)
 - Endpunkte:
 - Gesamtmortalität
 - KV-Mortalität
 - Nicht-KV-Mortalität
 - SM-Implantation
 - VHF
 - MI
 - Chronische HI
 - COPD
 - Validität durch vorherige Studien bestätigt (1999 Anderssen, 2003 Madsen, 2008 Kümler, 2011 Thomsen)
 - Elimination des Haupt-Confoundings (multiple Adjustierung der KV-Risikofaktoren)
 - Ergebnisse:
 - RSB mit ca. 30% erhöhter Gesamt- und KV-Mortalität assoziiert (HR 1,31; CI 1,11-1,54; HR 1,87; CI 1,48-2,36)
 - iRSB mit erhöhter Gesamt- und KV-Mortalität nicht assoziiert
 - Stärken:

- Bis dato größte Studie über RSB-Prävalenz und Prognose
 - Viele Endpunkte
 - Lange und komplette Beobachtungszeit
 - Breites Altersspektrum
 - Beide Geschlechter
 - RSB+iRSB nach Minnesota-coding-standard definiert
 - Schwachpunkte:
 - Relativer Mangel der statistischen Kraft (Zahl der RSB-Subjekte limitiert)
 - Rest-Confounding (detaillierte Echo-Befunde nicht zur Verfügung)
- **2015 Xiong et al.**
- Metaanalyse von großen Beobachtungsstudien
 - Endpunkte
 - Gesamtmortalität
 - KV-Mortalität
 - MI
 - HI
 - Ergebnisse:
 - RSB mit erhöhter Gesamt- und KV-Mortalität assoziiert (HR 1,17; CI 1,03-1,33; HR 1,43; CI 1,17-1,74)
 - Stärken:
 - Alle bis dato publizierte große Beobachtungsstudien
 - Studien-Methodologie meist ganz hoch
 - Ergebnisse eindeutig und konsistent
 - Schwachpunkte:
 - Nur im Englisch publizierte Studien (publication-bias)
 - Daten-Extraktion und Analyse nicht verblindet (assessor-bias)
 - Heterogenität zwischen einigen Studien (study-quality-bias)
 - 2 Studien mit nicht genau definiertem (i)RSB (study-quality-bias)
 - Gelegentlich Mangel der statistischen Kraft bei wenig Subjekten (random-error)

Vorschlag für ein "RSB-Programm" bzw. Dg-Algorithmus:

1. **RSB?** (x iRSB→harmlos x LSB→strukturelle Herzerkrankung)
2. **RSB bekannt?** (Vor-Ekg?)
3. **Klinik?** (AP, Dyspnoe, Synkope, Palpitationen, HI-Zeichen etc.)
4. **Patient KP-stabil?** (Vitalwerte) → Einweisung? (z.A. LE etc.)
5. **KP-Vorerkrankung?** (KHK, Cor pulmonale, COPD etc.)
6. **Familie?** (Brugada etc.)
7. **Medikamente?** (Antiarrhythmika etc.)
8. Stufen-Dg.
 - Herz+Lungenauskultation (Geräusche?, Galopp?, Pulsdefizit? etc.)
 - Labor (Elyte + Ca, TSH)
 - LUFU (BP-Grunderkrankung?)
 - Ergometrie (KHK?, SSS?)
 - LZ-Ekg (HRS?)
 - Echo (strukturelle Herzerkrankung?, RHB?, PE? etc.)

Fazit:

Der Rechtsschenkelblock ist doch prognostisch wichtig, scheint ein neuer kardiovaskulärer Risikofaktor zu sein. Auch bei einem asymptomatischen Patienten ohne Vor-Ekg ist eine Stufendiagnostik und weitere Beobachtung sinnvoll. Roman hat einen Algorithmus erstellt für das Vorgehen. Eigentlich müssen wir jetzt den RSB prognostisch genauso wie den LSB wahrnehmen.

Diagnose-Algorithmus:

1. **RSB?** (vs. iRSB→harmlos; vs. LSB→strukturelle Herzerkrankung)
2. **Neu?** (Vor-Ekg?) → Überweisung/Einweisung???
3. **Neue/zunehmende Klinik?** (KP-Symptome?) → Einweisung
4. **KP-instabil?** (Vitalwerte?) → Einweisung

----- anamnestisch relevant -----

5. **KP-Vorerkrankung?** (KHK, Cor pulmonale, COPD etc.)
6. **Familie?** (Brugada etc.)
7. **Medikamente?** (Antiarrhythmika etc.)

----- Stufen-Dg.-----

1. Herz+Lungenauskultation (Geräusche? Galopp? Pulsdefizit? etc.)
2. **Labor** (Elyte + Ca, TSH)
3. **LUFU** (BP-Grunderkrankung?)

----- Kardio-Überweisung? -----

4. **LZ-Ekg** (HRS?)
 5. **Ergometrie** (KHK?, SSS?)
- Echo** (strukturelle Herzerkrankung?, RHB?, PE? etc.)

Fazit Regen:

Subjektiv haben wir unterschiedlich häufig Patienten mit komplettem RSB in der Praxis. Wir werden vermehrt darauf achten und eventuell den Diagnosealgorithmus starten.

Neue europäische "Leitlinie" zur Lipidsenkung: As low as possible?

Arzneimittelbrief

Zusammenfassung: Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) erweitern erheblich den Kreis der medikamentös behandlungsbedürftigen Menschen mit Hyperlipidämien. Die Grenze zwischen Primär- und Sekundärprävention wird aufgehoben, und die LDL-Zielwerte werden nochmals stark herabgesetzt. Ezetimib und PCSK9-Hemmer erhalten eine Klasse-1-Empfehlung, ohne dass es neue und stichhaltige Belege für eine günstige Nutzen-Risiko-Relation oder Kosteneffektivität gibt. Die Zielvorgabe „as low as possible“ scheint aber nicht nur für das LDL-Cholesterin, sondern auch für das Evidenzniveau der Leitlinie zu gelten, denn diese ist in vielen formalen Punkten kritikwürdig, sodass sie nach unserer Einschätzung allenfalls als interessengeleitetes Positionspapier einer industrienahen Fachgesellschaft bezeichnet werden kann.

Fazit:

Es wird versucht, mit einer Ausweitung der Behandlungsindikation neue Medikamente in den Markt zu bringen.

Uns wird diese Leitlinie noch viel Ärger machen, weil die Kliniken und Spezialisten unreflektiert diese Medikamente einsetzen.

Fazit Regen:

Wir sind auch der Meinung, dass hier eine industrie-getriggerte Welle von Neuverschreibungen auf uns zukommt.

Langzeitergebnisse der laparoskopischen Fundoplicatio bei Patienten mit länger bestehender therapiebedürftiger Refluxkrankheit?

Hintergrund:

Chronische oder immer wieder rezidivierende Beschwerden gastrointestinalen Refluxes können medikamentös oder chirurgisch behandelt werden. Die moderne chirurgische Methode ist die laparoskopische Fundoplicatio. Die Kurzzeiterfolge dieser Operation sind erfolgversprechend, fraglich ist noch der Langzeiteffekt nach Operation. In dieser Arbeit wird über die Fünfjahres- Follow-up Daten einer randomisierten Studie (publiziert im BMJ 2008;337:a2664) berichtet.

Einschlusskriterien:

- Mindestens ein Jahr Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor wegen Refluxbeschwerden
- Nachgewiesene gastroösophageale Refluxerkrankung (Endoskopie oder 24 Stunden ph-Monitoring)
- Für behandelnden Arzt ist unklar ob für den Patienten eine medikamentöse oder chirurgische Therapie besser ist.

Studiendesign und Methode:

Randomisierte Studie; Patienten, die sich nicht randomisieren liessen weil sie eine starke Präferenz für die eine oder andere Methode hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, sich in der einen oder anderen Gruppe nach ihrer Wahl behandeln zu lassen. Operiert wurden die Patienten in der chirurgischen Gruppe von einem Chirurgen, der schon mindestens 50 solche Eingriffe durchgeführt hatte

Studienort: 21 Zentren in UK

Interventionen:

- Gruppe 1: chirurgische Fundoplicatio
- Gruppe 2: medikamentöse Therapie, den üblichen Guidelines und Empfehlungen folgend.

Outcome:

Primärer Outcome

- REFLUX Fragebogen; das ist ein validierter Fragebogen, der die Lebensqualität, die Symptome, die Nebenwirkungen der Medikamente und Komplikationen der Operation erfasst

Sekundäre Outcomes

- Lebensqualität mit SF-36 und Euroqol Eq-5D, Gebrauch von Refluxmedikamenten,

Resultat:

- Insgesamt wurden 810 Patienten in die Studie eingeschlossen; 357 (178 Operation, 179 medikamentöse Therapie) in die Gruppe, die randomisiert wurde und 453 (261 Operation, 192 medikamentöse Therapie) in die Gruppe, die nicht randomisiert wurde
- Nach einem Jahr konnten 89% der Patienten nachkontrolliert werden und nach 5 Jahren 69%; 63% der Patienten, die in die chirurgische Gruppe randomisiert wurden tatsächlich auch operiert.
- Von den 364 Patienten, die operiert wurden, mussten 4.4% reoperiert werden.

- Medikamentöse Behandlung im Verlauf; nach einem Jahr 90% in der Gruppe, die nicht operiert wurde und 38% in der Gruppe die operiert wurde; nach fünf Jahren 82% in der Gruppe, die nicht operiert wurde und 44% in der Gruppe, die operiert wurde.
- Reflux-Fragebogen Score; über die ganze Nachbeobachtungsphase war der Score in der operierten Gruppe besser wie in der medikamentös behandelten Gruppe. Je stärker die Symptome zu Beginn der Studie waren, desto grösser war der positive Effekt der Operation. Das gleiche Resultat ergab sich für die Lebensqualität.
- Chronische Symptome infolge der Operation, Dysphagie und Blähungen, traten sehr selten auf.

Kommentar:

- Bei Patienten bei denen für die Symptomkontrolle des Refluxes langdauernd Protonenpumpenhemmer verschrieben werden müssen, zeigt die operative Therapie auch fünf Jahre nach der Operation klare Vorteile gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie.
- Bei einem nicht kleinen Teil der Patienten müssen zur Symptomlinderung auch nach der Operation Protonenpumpenhemmer verschrieben werden.

Fazit:

Die OP scheint eine gute Alternative zur PPI und H2-Blocker-Therapie zu sein, wenn es jemand macht, der sehr erfahren ist.

Wenn wir Patienten haben, die seit vielen Jahren PPI einnehmen, könnte man es unter Umständen anbieten.

Fazit Regen:

Es sollte wirklich ein erfahrener Operateur in einem Zentrum machen.