

# 29. Journal Club

## COVID-19-assoziierte Koagulopathie Review

### Studienlage:

Huang 2/19

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)

Guan 4/19

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>

Tang 4/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>

Ayerbe 5/20

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261349/pdf/11239\\_2020\\_Article\\_2162.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261349/pdf/11239_2020_Article_2162.pdf)

Helms 5/20

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197634/>

Wichmann 5/20

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240772/>

Ackermann 5/20

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>

Mestre- Gómez 6/20

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327193/pdf/11239\\_2020\\_Article\\_2190.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327193/pdf/11239_2020_Article_2190.pdf)

Cui 6/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271988/>

Han 6/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226/>

Li Zhang 7/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421381/>

Engelen 7/20

<https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation/>

Klok 7/20

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820301201>

Paranjpe 7/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387623/>

Fox 7/20

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020302435>

Roberts 9/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746455/>

Patell 9/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>

Nadkarni 10/20

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449655/>

## Reviews:

Tay 4/20

<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>

Bikdeli 4/20

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/>

Violi 4/2020

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710317>

Langer 5/20

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1178-3551>

Spyropoulos 7/20

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020>

Zerwes 9/20

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462439/>

Perico 10/20

<https://www.nature.com/articles/s41581-020-00357-4>

## Leitlinien:

### **DEGAM:**

<https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung>

- Intravasculäre Gerinnungsstörungen und nachfolgende Thromboembolien insbesondere im pulmonalen Gefäßbett
- in der Regel durch deutlich erhöhte D-Dimere angezeigt – haben sich als wichtiger pathophysiologischer Faktor für einen schweren Krankheitsverlauf herausgestellt.
- Stationär aufgenommene Patientinnen und Patienten werden in den meisten Krankenhäusern von Beginn an antikoaguliert
- Obwohl wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit einer solchen Vorgehensweise im ambulanten Bereich fehlen, kann man bei nicht antikoagulierten Risikopatienten (z. B. ältere Altenheimbewohner/innen mit Begleiterkrankungen, die positiv getestet sind) eine prophylaktische Therapie mit niedermolekularem Heparin (LMWH) erwägen.
- Bei schwerem Übergewicht (BMI >35) kann die Standarddosis verdoppelt werden.

### **Ärzteblatt: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19**

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=217226&s=COVID&s=embolie>

- Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19 und betreffen vorwiegend das venöse, jedoch auch das arterielle Gefäßsystem
- Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen daher in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux angewendet werden ( ↑ ↑ )

- Bei zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe beispielsweise mit der halbtherapeutischen Dosis eines niedermolekularen Heparins oder mit unfractioniertem Heparin erfolgen
- Risikofaktoren:
  - Adipositas (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>)
  - stattgehabte VTE
  - bekannte Thrombophilie
  - intensivmedizinische Behandlung
  - stark erhöhte D-Dimere [ $> 2-3$  mg/L]).

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=214218&s=COVID&s=embolie>

- Zur Thromboseinzidenz bei ambulanten Patienten existieren kaum Daten. Auch hier ist von einem erhöhten Thromboserisiko auszugehen und darüber aufzuklären. Es gelten die allgemeinen Thromboseprophylaxe-Empfehlungen.
- Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der prophylaktische Einsatz von NMH von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen wird, aber die am besten wirksame Dosis wird weiter kontrovers diskutiert.
- Mit der üblichen prophylaktischen Dosierung treten anhand einer systematischen prospektiven Erhebung, jedoch auch bei 10 % Nicht-COVID-19-Erkrankter auf Intensivstationen Lungenembolien auf, sowie in höherer Anzahl bei COVID-19-Patienten.
- Aktuell werden mehrere klinische Studien zu verschiedenen Dosierungen der Antikoagulation durchgeführt, teilweise auch in Verbindung mit Plättchenhemmung
- Idealerweise wären zunächst die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studien abzuwarten. Aufgrund der hohen Thrombosegefährdung und des schweren Krankheitsbildes bleibt aktuell die Wahl der antithrombotischen Therapie eine auf das individuelle Thromboserisiko bezogene Einzelfallentscheidung.

### Deximed:

<https://deximed.de/home/b/lunge-atemwege/krankheiten/infektionen/coronavirus-sars-cov-2-covid-19-respiratorische-erkrankung/#therapie>

### DGK:

<https://www.kardiologie.org/covid-19/herz-und-gefaesse/antithrombotisches-management-von-covid-19-patienten>  
<https://www.kardiologie.org/herz-und-gefaesse/covid-19/covid-19--was-fuer-ein-erhoehtes-thrombose-risiko-spricht>

- Insuffiziente Datenlage
- Risikostratifizierung:
  - Verschiedene Risikorechner (Wells, Padua, CURB-65)
    - <https://www.mdcalc.com/wells-criteria-dvt>
    - <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte>
    - <https://www.mdcalc.com/curb-65-score-pneumonia-severity>
  - D-Dimer als Risiko- und Prognosefaktor
  - Hohes Risiko v.a. bei aktiven Malignom, Immobilität und schweren Komorbiditäten
- TP bei allen stationären Patienten obligat
- Dosierung der TP noch umstritten (Dissens bei heterogener Datenlage)
- Bei Hochrisikopatienten auch nach der Entlassung anschließende TP bis zu 6 Wochen empfehlenswert
- Bei KI die Thrombosestrümpfe erforderlich
- Bei häuslichen Patienten TP nur bei Hochrisikopatienten

### DGA:

[https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme\\_zu\\_COVID-19-Infektion\\_und\\_VTE-Risiko\\_.pdf](https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko_.pdf)

- Bei COVID-19-Infektion ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien
- stark erhöhtes VTE-Risiko:
  - proximale Thrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte
  - aktive Tumorerkrankung

- „high-risk“-Thrombophilie
- massive Adipositas mit BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>
- Bei Entlassung aus dem Krankenhaus sollte eine Reevaluation des VTE-Risikos erfolgen und festgelegt werden, ob eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Entlassung fortgesetzt werden soll.
- Bei hohem VTE-Risiko erscheint es probat, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe noch für 1-2 Wochen nach der Entlassung fortzuführen. Der Benefit einer solchen Maßnahme ist allerdings nicht belegt.
- Für ambulant geführte COVID-19-Patienten VTE-Prophylaxe je nach Risiko
- Bei Nachweis einer Thromboembolie im Zusammenhang mit einer COVID-19- Infektion wird eine therapeutische Antikoagulation mindestens 3 Monate betragen, bevor eine Reevaluation erfolgt.

### DGIIN+DIVI+DGP:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001l\\_S2k\\_Empfehlungen\\_station%C3%A4re\\_Therapie\\_Patienten\\_COVID-19](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19)

- Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen
- Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe\* erfolgen.
- Zusätzliche VTE-Risikofaktoren sind z. B. Adipositas (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), stattgehabte VTE, bekannte Thrombophilie, intensivmedizinische Behandlung sowie stark erhöhte D-Dimere (> 2–3 mg/l).

### DGTI:

[https://www.dgti.de/fileadmin/pdf/standards\\_leitlinien/Positionspapier\\_COVID-19-assozierte\\_Koagulopathie.pdf](https://www.dgti.de/fileadmin/pdf/standards_leitlinien/Positionspapier_COVID-19-assozierte_Koagulopathie.pdf)

### RKI:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19\\_Therapie\\_Diagnose.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf)

- Datenlage zum Management der Hyperkoagulabilität aktuell noch nicht einheitlich
- Einleitung mindestens einer prophylaktischen Antikoagulation bei stationärer Aufnahme indiziert

### GTH:

<https://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/Aktualisierte-GTH-Empfehlungen-COVID-19-1.pdf>

- Bei allen Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit NMH unabhängig von der Notwendigkeit einer Hospitalisierung fortlaufend geprüft und großzügig gestellt werden.
- **NEU:** Ist eine Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe gegeben, sollte diese mit NMH in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erfolgen. Liegen Kontraindikationen für eine Antikoagulation vor, sollten physikalische Maßnahmen (z.B. Kompressionsstrümpfe) zur Anwendung kommen.
- Bei Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion und akuten Krankheitssymptomen ist eine Bestimmung der D-Dimere sinnvoll. Bei signifikant erhöhten D-Dimeren ( $\geq 1,5$ – $2,0$  mg/l) ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert. Zudem sollte dann unabhängig von der Krankheitssymptomatik eine stationäre Aufnahme zur Überwachung erwogen werden.
- Alle hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion sollten in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.
- **NEU:** Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, stattgehabte VTE, aktive Krebserkrankung), bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und/oder bei einem raschen Anstieg der D-Dimere sollte unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboseprophylaxe erwogen werden (z.B. NMH in halbt therapeutischer Dosierung 1 x täglich oder NMH in prophylaktischer Dosierung 2 x täglich).
- **NEU:** Bei fortbestehender Immobilität, hoher entzündlicher Aktivität und/oder zusätzlichen Risikofaktoren (siehe oben) ist nach Entlassung aus der stationären Behandlung eine prolongierte ambulante NMH-Prophylaxe sinnvoll und dann im Arztbrief entsprechend zu kommunizieren

### NIH:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/>

- For nonhospitalized patients with COVID-19, anticoagulants and antiplatelet therapy should not be initiated for the prevention of venous thromboembolism (VTE) or arterial thrombosis unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial (AIII).
- There are currently insufficient data to recommend either for or against the use of thrombolytics or higher than the prophylactic dose of anticoagulation for VTE prophylaxis in hospitalized COVID-19 patients outside of a clinical trial.
- There are currently insufficient data to recommend either for or against routine deep vein thrombosis screening in COVID-19 patients without signs or symptoms of VTE, regardless of the status of their coagulation markers.
- For nonhospitalized patients with COVID-19, anticoagulants and antiplatelet therapy should not be initiated for the prevention of VTE or arterial thrombosis unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial (AIII).
- After hospital discharge, VTE prophylaxis is not recommended for patients with COVID-19 (AIII). For certain high-VTE risk patients without COVID-19, post-discharge prophylaxis has been shown to be beneficial. The Food and Drug Administration approved the use of rivaroxaban 10 mg daily for 31 to 39 days in these patients.<sup>31,32</sup> Inclusion criteria for the trials that studied post discharge VTE prophylaxis included:
  - Modified International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) VTE risk score  $\geq 4$ ; or
  - Modified IMPROVE VTE risk score  $\geq 2$  and D-dimer level  $> 2$  times the upper limit of normal.<sup>31</sup>
- Any decision to use post-discharge VTE prophylaxis for patients with COVID-19 should consider the individual patient's risk factors for VTE, including reduced mobility, bleeding risks, and feasibility. Participation in clinical trials is encouraged.

#### ASH:

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>

#### AC Forum:

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-020-02138-z>

- Many patients with COVID-19 are at increased risk of venous thromboembolism (VTE). Therefore, we recommend pharmacologic prophylaxis for patients with COVID-19 when hospitalized.
- We recommend that dosing of VTE pharmacologic prophylaxis be evidence-based, whenever possible. Escalated doses can be considered for critically ill patients.
- We recommend that post-hospital pharmacologic prophylaxis be used selectively for patients at highest risk for VTE based on existing evidence from randomized trials.
- We recommend the use of anti-Xa assay rather than aPTT to monitor unfractionated heparin dosing due to potential baseline abnormalities in aPTT for patients with COVID-19.
- We recommend a full 3 month course of therapeutic anticoagulation for patients with COVID-19 who are presumed to have a hospital-associated VTE event.

#### CHEST Guideline:

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31625-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31625-1/fulltext)

- The 2018 American Society of Hematology practice guideline recommends against the use of extended thromboprophylaxis, because they determined a net harm associated with extended thromboprophylaxis.<sup>22</sup>
- Many hospitalized patients with COVID-19 would likely have been eligible for randomized controlled trials assessing extended thromboprophylaxis, and it appears therefore justified to extrapolate relative treatment effects from those studies to hospitalized patients with COVID-19.
- Assuming that patients with COVID-19 incur the same risk of bleeding as patients without COVID-19 at high risk of VTE (ie, 0.7% at 35 days after discharge without extended thromboprophylaxis in patients at low risk of bleeding)<sup>53</sup> and that symptomatic VTE is associated with a similar burden to patients as major bleeding,<sup>22</sup> the panel suggests that extended thromboprophylaxis would result in a net benefit in patients with COVID-19 at low bleeding risk, if the risk of symptomatic VTE would be above 1.8% at 35 to 42 days after hospital discharge.

- Despite evidence suggesting a higher risk of VTE during hospitalization in patients with COVID-19 than in patients without COVID-19, the panel recommends only inpatient anticoagulant thromboprophylaxis, because post-discharge VTE and major bleeding rates in COVID-19 patients are currently unknown.
- In patients with COVID-19, we recommend inpatient thromboprophylaxis only over inpatient plus extended thromboprophylaxis after hospital discharge.
  - Remarks: Extended thromboprophylaxis in patients with COVID-19 at low risk of bleeding should be considered, if emerging data on the post-discharge risk of VTE and bleeding indicate a net benefit of such prophylaxis. See text for assumptions indicating net benefit.
- For outpatient COVID 19 patients with proximal DVT or PE and no drug-to-drug interactions, we recommend apixaban, dabigatran, rivaroxaban or edoxaban. Initial parenteral anticoagulation is needed before dabigatran and edoxaban.
- For patients who are not treated with a DOAC, we suggest vitamin K antagonists over LWMH (for patient convenience and comfort). Parenteral anticoagulation needs to be overlapped with vitamin K antagonists.

#### ISTH:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14810>

#### Fazit:

- COVID-19 ist ein prothrombotischer Stand  
<https://www.nature.com/articles/s41581-020-00357-4>
- schwerer Verlauf mit SIRS/ARDS (Zytokinsturm, Mikrovaskulopathie, NETs) führt oft zur Bildung der Mikrothromben (venös sowie arteriell) und so zur Ischämie (Herz, Lungen, Hirn etc.) und final zum MODS  
<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>  
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2774536>
- bei stationären COVID-19-Patienten thromboembolische Komplikationen häufig (bis zu 40%) trotz konventioneller Thromboseprophylaxe  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820301201>
- mit erhöhten Morbidität, Mortalität und schlechter Prognose assoziiert  
<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=217226&s=COVID&s=embolie>
- ambulante Thromboseprophylaxe NUR bei hohem Thromboserisiko (Wells > 4)
  - nach der Entlassung sehr niedrige Thromboembolie-Rate (< 1%)  
<https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746455/>
- ambulante D-Dimer-Bestimmung nicht sinnvoll
  - fast keine Datenlage
  - bei Z.n. COVID-19 noch lange erhöht
  - das gesamte Thrombose-Blutung-Risiko beachten!
  - nach der Entlassung ähnliche Rate von Thrombosen und Blutungen  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>
  - immer klinisch-orientierende Entscheidung!
- LMWH (oder Fondaparinux als Alternative) vor DOAKs bevorzugt (wg. Interaktionen, Komorbiditäten etc.)  
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31625-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31625-1/fulltext)
- Dosis und Dauer der Thromboseprophylaxe weiterhin umstritten  
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31625-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31625-1/fulltext)

- halb- oder volltherapeutische Dosis nur bei kritischen Fällen rechtfertigt (kontinuierliches Labormonitoring, Thrombose trotz der Prophylaxe)
- aktuell multiple Studien im Laufe  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=anticoagulation&term=COVID-19&cntry=&state=&city=&dist=>
- LMWH bringt zusätzliche antiinflammatorische Effekte  
[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30345-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30345-5/fulltext)

## **Fazit:**

*Es betrifft vor allem akut schwer erkrankte und aus dem KH entlassene Patienten. Eindeutige Empfehlungen gibt es nicht. Clexane 40 bei normalgewichtigen Patienten?*

*Bei stationären Pneumonien haben wir früher immer Clexane gegeben. Auch bei allen anderen klinisch Betreuten. So falsch kann es einerseits nicht sein.*

*Andererseits sind die ambulant betreuten Patienten nicht so schwer krank, dass sie eine immunologische Thrombose bekommen.*

*Im Grunde wissen wir es nicht, aber offensichtlich muss nicht jeder Covid-Patient automatisch NMH bekommen.*

Golledge J, Singh TP **Effect of blood pressure lowering drugs and antibiotics on abdominal aortic aneurysm growth: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2020 Nov 16. pii: heartjnl-2020- 318192. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318192. (Systematic review)

Abstract

**OBJECTIVE:** There is currently no medical treatment proven to limit abdominal aortic aneurysm (AAA) progression. The aim of this systematic review and meta-analysis was to pool data from previous randomised controlled trials assessing the efficacy of blood pressure-lowering and antibiotic medications in limiting AAA growth and AAA-related events, that is, rupture or repair.

**METHODS:** A systematic literature search was performed to identify randomised controlled trials that examined the efficacy of blood pressure-lowering medications or antibiotics in reducing AAA growth and AAA-related events. AAA growth (mm/year) was measured by ultrasound or computed tomography imaging. Meta-analyses were performed using random effects models. A subanalysis was conducted including trials that investigated tetracycline or macrolide antibiotics.

**RESULTS:** Ten randomised controlled trials including 2045 participants with an asymptomatic AAA were included. Follow-up was between 18 and 63 months. Neither blood pressure-lowering medications (mean growth $\pm$ SD 2.0 $\pm$ 2.4 vs 2.3 $\pm$ 2.7 mm/year; standardised mean difference (SMD) -0.07, 95% CI -0.19 to 0.06; p=0.288) or antibiotics (mean growth $\pm$ SD 2.6 $\pm$ 2.1 vs 2.6 $\pm$ 2.5 mm/year; SMD -0.11, 95% CI -0.38 to 0.16; p=0.418) reduced AAA growth or AAA-related events (blood pressure-lowering medications: 92 vs 95 events; risk ratio (RR) 0.86, 95% CI 0.66 to 1.11; p=0.244; and antibiotics: 69 vs 73 events; RR 0.93, 95% CI 0.69 to 1.25; p=0.614). The subanalysis of antibiotics showed similar results.

**CONCLUSIONS:** This meta-analysis suggests that neither blood pressure-lowering medications or antibiotics limit growth or clinically relevant events in people with AAA.

**Fazit:**

*Von der Antibiotikagabe haben wir noch nie gehört. Chinolone wären sogar absolut kontraindiziert.*

*In der Regel etwas strengere Blutdrucksenkung wie bei einer KHK.*

**Fazit Regen:**

*Wir sind erstaunt, dass die Blutdrucksenkung so wenig Effekt haben soll. Den Blutdruck sollen wir ja eh moderat niedrig halten.*





## Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule

JAMA Intern Med. 2020;180(5):745-752. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403 Published online March 16, 2020.

**IMPORTANCE** Penicillin allergy is a for patients, antimicrobial stewardship programs, and health services. Validated clinical decision rules are urgently needed to identify low-risk penicillin allergies that potentially do not significant public health issue require penicillin skin testing by a specialist.

**OBJECTIVE** To develop and validate a penicillin allergy clinical decision rule that enables point-of-care risk assessment of patient-reported penicillin allergies.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** In this diagnostic study, a multicenter prospective antibiotic allergy–tested cohort of 622 patients from 2 tertiary care sites in Melbourne, Australia (Austin Health and Peter MacCallum Cancer Centre) was used for derivation and internal validation of a penicillin allergy decision rule. Backward stepwise logistic regression was used to derive the model, including clinical variables predictive of a positive penicillin allergy test result. Internal validation of the final model used bootstrapped samples and the model scoring derived from the coefficients. External validation was performed in retrospective penicillin allergy–tested cohorts consisting of 945 patients from Sydney and Perth, Australia, and Nashville, Tennessee. Patients who reported a penicillin allergy underwent penicillin allergy testing using skin prick, intradermal, or patch testing and/or oral challenge (direct or after skin testing). Data were collected from June 26, 2008, to June 3, 2019, and analyzed from January 9 to 12, 2019.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary outcome for the model was any positive result of penicillin allergy testing performed during outpatient or inpatient assessment.

**RESULTS** From an internal derivation and validation cohort of 622 patients (367 female [59.0%]; median age, 60 [interquartile range{IQR}, 48-71] years) and an external validation cohort of 945 patients (662 female [70.1%]; median age, 55 [IQR, 38-68] years), the 4 features associated with a positive penicillin allergy test result on multivariable analysis were summarized in the mnemonic PEN-FAST: penicillin allergy, five or fewer years ago, anaphylaxis/angioedema, severe cutaneous adverse reaction (SCAR), and treatment required for allergy episode. The major criteria included an allergy event occurring 5 or fewer years ago (2 points) and anaphylaxis/angioedema or SCAR (2 points); the minor criterion (1 point), treatment required for an allergy episode. Internal validation showed minimal mean optimism of 0.003 with internally validated area under the curve of 0.805. A cutoff of less than 3 points for PEN-FAST was chosen to classify a low risk of penicillin allergy, for which only 17 of 460 patients (3.7%) had positive results of allergy testing, with a negative predictive value of 96.3% (95% CI, 94.1%-97.8%). External validation resulted in similar findings.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this study, PEN-FAST was found to be a simple rule that accurately identified low-risk penicillin allergies that do not require formal allergy testing. The results suggest that a PEN-FAST score of less than 3, associated with a high negative

predictive value, could be used by clinicians and antimicrobial stewardship programs to identify low-risk penicillin allergies at the point of care.

## PENICILLIN

### Allergie: ja oder nein?

In der Praxis ist man nicht selten mit der Anamnese einer „Penicillin-Allergie“ konfrontiert. Doch wann handelt es sich tatsächlich um eine Allergie? Intra- kutanteste bedeuten einen erheblichen Aufwand und sind meistens nicht zeitnah verfügbar. Nun haben australische Forscher mit „PEN-FAST“ eine einfache Regel mit Anamnese-Daten vorgestellt.<sup>1</sup> Zur Bedeutung der Akronyme siehe den Fragebogen unten. Die Validierung mit 945 Patienten zeigt eine Sensitivität zwischen 70 und 87 % sowie eine Spezifität zwischen 60 und 85 %. Der negative Vorhersagewert (also keine Penicillin-Allergie) war 95 %.

#### Fazit

Bei vielen Indikationen in der Hausarztpraxis ist ein Penicillin das empfohlene Arzneimittel der ersten Wahl. Mithilfe der PEN-FAST-Regel lässt sich leichter abwägen, ob man betroffenen Patienten einen Therapieversuch mit Penicillin empfehlen kann oder doch eine Alternative verordnen muss. In einer anderen Metaanalyse vertrugen 94,4 % der Patienten Penicillin trotz anamnestisch angegebener Penicillin-Allergie.<sup>2</sup> Es bleibt eine Restunsicherheit. Die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten wird jedoch auf eine nachvollziehbare Grundlage gestellt. ■

DR. MED. JOACHIM FESSLER

#### PEN-FAST-Test

<b>PEN</b>	Patient berichtet über Penicillin-Allergie	
<b>F</b>	allergische Reaktion auf Penicillin nicht länger als fünf Jahre her	2 Punkte
<b>A</b>	Anaphylaxie oder Angioödem oder	
<b>S</b>	schwere allergische Hautreaktion	2 Punkte
<b>T</b>	Therapie der allergischen Reaktion erforderlich	1 Punkt
Bleibt der Punktwert unter 3, so ist eine Penicillin-Allergie zu 95 % unwahrscheinlich. Dies gilt für orale Penicilline und für Erwachsene.		Summe

#### Auswertung

0 Punkte = sehr geringes Risiko (< 1 %, < 1 von 100 Patienten berichtet von einer Penicillin-Allergie),  
1–2 Punkte = geringes Risiko (5 %, bei 1 von 20 Patienten), 3 Punkte = moderates Risiko (20 %, bei 1 von 5 Patienten),  
4–5 Punkte = hohes Risiko (50 %, bei 1 von 2 Patienten)

### **Fazit:**

*Grundsätzlich wird die „Allergie“ wohl überschätzt. Sehr hilfreiches Entscheidungsinstrument um das Risiko einer Penicillinallergie in der Praxis abzuschätzen. Eine Möglichkeit wäre, die Patienten mit der ersten Tablette in der Praxis eine Stunde nach zu beobachten.*

### **Fazit Regen:**

*Score ist sehr hilfreich.*

Chu DK, Akl EA, Duda S, et al.

**Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19:** a systematic review and metaanalysis.  
Lancet. 2020

**BACKGROUND:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes COVID-19 and is spread person-to-person through close contact. We aimed to investigate the effects of **physical distance**, **face masks**, and **eye protection** on virus transmission in health-care and non-health-care (eg, community) settings.

**METHODS:** We did a **systematic review** and **meta-analysis** to investigate the optimum distance for avoiding person-to-person virus transmission and to assess the use of face masks and eye protection to prevent transmission of viruses. We obtained data for SARS-CoV-2 and the betacoronaviruses that **cause severe acute respiratory syndrome**, and Middle East respiratory syndrome from 21 standard WHO-specific and COVID-19-specific sources. We searched these data sources from database inception to May 3, 2020, with no restriction by language, for comparative studies and for contextual factors of acceptability, feasibility, resource use, and equity. We screened records, extracted data, and assessed risk of bias in duplicate. We did frequentist and Bayesian meta-analyses and random-effects meta-regressions. We rated the certainty of evidence according to Cochrane methods and the GRADE approach.

**FINDINGS:** Our search identified 172 observational studies across 16 countries and six continents, with no randomised controlled trials and 44 relevant comparative studies in health-care and non-health-care settings (n=25 697 patients). Transmission of viruses was lower with physical distancing of 1 m or more, compared with a distance of less than 1 m (n=10 736, pooled adjusted odds ratio [aOR] 0.18, 95% CI 0.09 to 0.38; risk difference [RD] -10.2%, 95% CI -11.5 to -7.5; moderate certainty); protection was increased as distance was lengthened (change in relative risk [RR] 2.02 per m; pinteraction=0.041; moderate certainty). Face mask use could result in a large reduction in risk of infection (n=2647; aOR 0.15, 95% CI 0.07 to 0.34, RD -14.3%, -15.9 to -10.7; low certainty), with stronger associations with N95 or similar respirators compared with disposable surgical masks or similar (eg, reusable 12-16-layer cotton masks; pinteraction=0.090; posterior probability >95%, low certainty). Eye protection also was associated with less infection (n=3713; aOR 0.22, 95% CI 0.12 to 0.39, RD -10.6%, 95% CI -12.5 to -7.7; low certainty). Unadjusted studies and subgroup and sensitivity analyses showed similar findings.

**INTERPRETATION:** The findings of this systematic review and meta-analysis support **physical distancing of 1 m or more** and provide quantitative estimates for models and contact tracing to inform policy. Optimum use of face masks, respirators, and eye protection in public

and health-care settings should be informed by these findings and contextual factors. Robust randomised trials are needed to better inform the evidence for these interventions, but this systematic appraisal of currently best available evidence might inform interim guidance.

### ***Fazit:***

*Aus heutiger Sicht selbstverständliches Ergebnis, aber gut zu sehen, dass die bisher ergriffenen Maßnahmen sinnvoll sind.*

### ***Fazit Regen:***

*Sehr schöne Arbeit. Damit haben wir etwas in der Hand, das uns in der Argumentation in der Öffentlichkeit hilft.*

## NEJM- AMB

**HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer**, Jiayao Lei, et al. N Engl J Med 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Impfung vor HPV-Infektionen schützt und die Inzidenz genitaler Warzen und Präkanzerosen deutlich senkt. Erste Auswertungen von Daten aus dem finnischen Krebsregister in der Nachverfolgung randomisierter Studien ergaben Hinweise, dass die Impfung auch gegen Karzinome schützt: In einer Gruppe von 9.529 Frauen (Alter bei der Impfung 14-17 Jahre), welche zwischen 2002 und 2008 gegen HPV geimpft wurden, trat kein Zervixkarzinom auf, während in der ungeimpften Vergleichsgruppe (n = 17.838; Alter ursprünglich 14-19 Jahre) 8 Frauen erkrankten. Eine Bestätigung dieses Befundes ist bei der langen Entstehungsphase und der begrenzten Inzidenz der Zervixkarzinome nur durch bevölkerungsbasierte Studien möglich. Eine solche Studie aus Schweden wurde jetzt publiziert.

**Methodik:** Für diese Studie wurde das nationale schwedische Register genutzt. Insgesamt wurden 1.672.983 Mädchen und Frauen, die in der Zeit von 2006-2017 zwischen 10 und 30 Jahre alt waren, in die Studie einbezogen. In Schweden wird seit Mai 2007 Mädchen zwischen 13 und 17 Jahren empfohlen, sich gegen das HPV impfen zu lassen. Dazu wurde ein freiwilliges Nachverfolgungsprogramm entwickelt und in den Schulen ein HPV-Impfprogramm für Mädchen zwischen 10 und 12 Jahren eingeführt. Darüber hinaus werden in Schweden alle Frauen zwischen 23 und 64 Jahren eingeladen, alle 3-7 Jahre an einem Screening-Programm auf Zervixkarzinom teilzunehmen. Mädchen und Frauen, die nach 2006 nach Schweden eingewandert sind, wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso solche, die vor 2006 gegen das HPV geimpft worden waren oder vor 2006 ein Zervixkarzinom hatten. Alle anderen wurden nachverfolgt bis zur Diagnose invasives Zervixkarzinom, Tod oder Auswanderung aus Schweden. Am 31. Dezember 2017 wurde die Nachverfolgung beendet.

**Ergebnisse:** Von den 1.672.983 Mädchen und Frauen zwischen 10 und 30 Jahren waren 527.871 geimpft, davon 438.939 (83,2%) vor dem 17. Lebensjahr. Während des Studienverlaufs wurde bei 19 Frauen in der geimpften und bei 538 in der ungeimpften Gruppe ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert. Die kumulative Inzidenz invasiver Zervixkarzinome war 47 pro 100.000 bei den geimpften und 94 pro 100.000 bei den ungeimpften Frauen. Nach Berücksichtigung aller verfügbarer Einflussgrößen betrug die Inzidenz-Ratio bei Frauen, die vor dem 17. Lebensjahr geimpft worden waren, 0,12 (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,00-0,34) und 0,47 (CI: 0,27-0,75) bei Frauen, die zwischen dem 17. und 30. Lebensjahr geimpft worden waren. Bei den ungeimpften Frauen betrug die Inzidenz 5,27 (CI: 4,84-5,73). Bei Frauen, die vor dem 17. Lebensjahr geimpft wurden, betrug die kumulative Inzidenz 4 pro 100.000 bis zum Alter von 28 Jahren. Wahrscheinlich ist bei jungen Mädchen eine noch frühere Impfung sinnvoll, wenn noch kein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat und noch keine Infektion möglich war. Inwieweit die Kanzerogenität seltenerer HPV-Typen, die durch die Impfung nicht abgedeckt sind, durch eine induzierte Kreuzimmunität ebenfalls vermindert werden kann, muss abgewartet werden.

**Fazit:** Diese große bevölkerungsbasierte Studie aus Schweden zeigt, dass durch den hier verwendeten quadrivalenten HPV-Impfstoff die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms beträchtlich reduziert werden kann. In Ländern, in denen die Akzeptanz für die HPV-Impfung weiter hoch bleibt, besteht die Chance, dass das invasive Zervixkarzinom ganz verschwindet. Solange dieses Ziel nicht erreicht ist, sollten regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen beibehalten werden.

***Fazit:***

*Das ist ein sehr überzeugendes Ergebnis. Es scheint sich zu lohnen, Mädchen möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr zur Impfung zu bewegen.*

***Fazit Regen:***

*Wie können wir Mütter von Buben motivieren, ihre Kinder impfen zu lassen? Zum Beispiel von Darstellen des Risikos des Nicht-Impfens für den Jungen.*

Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. **Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial.** JAMA.

2020 Dec 22;324(24):2497-2508. doi: 10.1001/jama.2020.23138. (Original study)

**Importance** There is little evidence to support selection of heart rate control therapy in patients with permanent atrial fibrillation, in particular those with coexisting heart failure.

**Objective** To compare low-dose digoxin with bisoprolol (a  $\beta$ -blocker).

**Design, Setting, and Participants** Randomized, open-label, blinded end-point clinical trial including 160 patients aged 60 years or older with permanent atrial fibrillation (defined as no plan to restore sinus rhythm) and dyspnea classified as New York Heart Association class II or higher. Patients were recruited from 3 hospitals and primary care practices in England from 2016 through 2018; last follow-up occurred in October 2019.

**Interventions** Digoxin (n = 80; dose range, 62.5-250  $\mu$ g/d; mean dose, 161  $\mu$ g/d) or bisoprolol (n = 80; dose range, 1.25-15 mg/d; mean dose, 3.2 mg/d).

**Main Outcomes and Measures** The primary end point was patient-reported quality of life using the 36-Item Short Form Health Survey physical component summary score (SF-36 PCS) at 6 months (higher scores are better; range, 0-100), with a minimal clinically important difference of 0.5 SD. There were 17 secondary end points (including resting heart rate, modified European Heart Rhythm Association [EHRA] symptom classification, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide [NT-proBNP] level) at 6 months, 20 end points at 12 months, and adverse event (AE) reporting.

**Results** Among 160 patients (mean age, 76 [SD, 8] years; 74 [46%] women; mean baseline heart rate, 100/min [SD, 18/min]), 145 (91%) completed the trial and 150 (94%) were included in the analysis for the primary outcome. **There was no significant difference in the primary outcome of normalized SF-36 PCS at 6 months** (mean, 31.9 [SD, 11.7] for digoxin vs 29.7 [11.4] for bisoprolol; adjusted mean difference, 1.4 [95% CI, - 1.1 to 3.8]; P = .28). **Of the 17 secondary outcomes at 6**



months, there were no significant between-group differences for 16 outcomes, including resting heart rate (a mean of 76.9/min [SD, 12.1/min] with digoxin vs a mean of 74.8/min [SD, 11.6/min] with bisoprolol; difference, 1.5/min [95% CI, - 2.0 to 5.1/min]; P = .40). The modified EHRA class was significantly different between groups at 6 months; 53% of patients in the digoxin group reported a 2-class improvement vs 9% of patients in the bisoprolol group (adjusted odds ratio, 10.3 [95% CI, 4.0 to 26.6]; P < .001). At 12 months, 8 of 20 outcomes were significantly different (all favoring digoxin), with a median NT-proBNP level of 960 pg/mL (interquartile range, 626 to 1531 pg/mL) in the digoxin group vs 1250 pg/mL (interquartile range, 847 to 1890 pg/mL) in the bisoprolol group (ratio of geometric means, 0.77 [95% CI, 0.64 to 0.92]; P = .005). Adverse events were less common with digoxin; 20 patients (25%) in the digoxin group had at least 1 AE vs 51 patients (64%) in the bisoprolol group (P < .001). There were 29 treatment-related AEs and 16 serious AEs in the digoxin group vs 142 and 37, respectively, in the bisoprolol group.

**Conclusions and Relevance** Among patients with permanent atrial fibrillation and symptoms of heart failure treated with low-dose digoxin or bisoprolol, there was no statistically significant difference in quality of life at 6 months. These findings support potentially basing decisions about treatment on other end points.

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

AF = atrial fibrillation; EHRA = European Heart Rhythm Association.

**Fazit:** Untersucht wurde der Vergleich zwischen Digoxin und Bisoprolol zur Frequenzregulierung bei permanentem Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Statistisch zeigten sich die Gruppen vergleichbar. Dennoch zeigte sich ein geringer

Vorteil hinsichtlich der EHRA-Klassifikation und der unerwünschten, behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen.

### **Fazit:**

*Oft wird beides zusammen gegeben oder weil eines nicht vertragen wird. Beides wird zur Frequenzkontrolle gegeben und kann sich synergistisch unterstützen oder eben ersetzen.*

*Digoxin hat unberechtigter Weise einen schlechten Ruf. Offensichtlich ist es aber wirksam. Wegen großer Toxizität immer noch Reservemedikament. Wenn, dann niedrig dosieren.*

### **Fazit Regen:**

*Wie oben.*