

37. Journal Club

Mittwoch, 27.10.2021

COVID-19-IMPfstOFFE: DAUER DES IMPFSCHUTZES UND AUFFRISCHIMPFUNG

Seit Ende Juli liegen die 6-Monats-Daten aus der großen Zulassungsstudie des mRNA-Impfstoffs von BioNTech gegen COVID-19 (▼BNT162b2; COMIRNATY; a-t 2020; 51: 92, 101-2) als Preprint vor.¹ Beginnend mit der Randomisierung Ende Juli 2020 endet die Nachbeobachtung für diese Auswertung am 13. März 2021. 44.060 mindestens 16-jährige Probanden erhalten in der Studie mindestens eine Dosis mit 30 µg BNT162b2 oder Plazebo, 98% drei Wochen später auch die zweite Dosis. Das mediane Alter der Teilnehmer ist 51 Jahre, 21% haben mindestens eine Grunderkrankung, bei 3% gibt es zu Beginn Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion. Nach Beginn der Impfkampagne im Dezember 2020 wird den gemäß lokalen Empfehlungen jeweils Impfberechtigten Entblindung und denen im Plazeboarm die Vakzine angeboten. Die Nachbeobachtung wird offen fortgesetzt. 51% in beiden Gruppen werden nach der zweiten Dosis verblindet vier bis sechs Monate lang nachbeobachtet. Ab Oktober 2020 werden auch 2.260 12- bis 15-Jährige mit mindestens einer Dosis (oder Plazebo) geimpft, 99% davon auch mit der zweiten. 58% dieser Jugendlichen werden nach der zweiten Dosis mindestens zwei Monate nachbeobachtet.¹ Unter den 42.094 auswertbaren mindestens 12-jährigen Probanden ohne Hinweise auf frühere SARS-CoV-2-Infektion werden ab Tag 7 nach der zweiten Verumdosis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit 77 COVID-19-Erkrankungen* beobachtet, unter Plazebo im gleichen Zeitraum 850. Daraus ergibt sich für die gesamte Follow-up-Periode eine Wirksamkeit von 91,3% (95% Konfidenzintervall [CI] 89,0% bis 93,2%). In der Gesamtgruppe unabhängig von früherer SARS-CoV-2-Infektion kommt es zu 81 versus 873 Erkrankungen, entsprechend einer Impfstoffwirksamkeit von 91,1% (95% CI 88,8% bis 93,0%). **Vom Zeitraum der größten Wirksamkeit von 96,2% ab Tag 7 bis zwei Monate nach der zweiten Dosis sinkt die Effektivität auf 90,1% in der Zeit von zwei bis vier Monate und auf 83,7% ab vier Monate nach der zweiten Dosis.** Von den 24 schweren COVID-19-Erkrankungen**, die ab sieben Tage nach der zweiten Dosis aufgetreten sind, betrifft eine die Verumgruppe und 23 Plazebo, entsprechend einer Wirksamkeit von 95,7% (95% CI 73,9%-99,9%).¹

* COVID-19-Erkrankung definiert als positiver PCR-Test plus mindestens eines der folgenden Symptome: Fieber, (zunehmender) Husten, (zunehmende) Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, (zunehmende) Myalgie, Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.¹

** Schwere COVID-19-Erkrankung definiert als bestätigte SARS-CoV-2-Infektion plus mindestens eines der folgenden Kriterien: klinische Zeichen bei Ruhe, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (Atemfrequenz \geq 30/min, Herzfrequenz \geq 125/min, Sauerstoffsättigung \leq 93% u.a.); respiratorisches Versagen (definiert als Bedarf an High-flow-Sauerstoff, nichtinvasiver oder mechanischer Beatmung oder ECMO); Hinweise

auf einen Schock; signifikante akute renale, hepatische oder neurologische Dysfunktion; Verlegung auf die Intensivstation oder Tod.¹

Zur Wirkdauer des mRNA-Impfstoffes von Moderna (▼ mRNA-1273; SPIKEVAX; vgl. a-t 2021; 52: 1-4, siehe auch a-t 2021; 52: 60) in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie liegt bislang nur eine Presseerklärung des Herstellers vor: Die Wirksamkeit über sechs Monate wird hier mit 93% angegeben.² Zu den Vektorimpfstoffen von AstraZeneca (▼ AZD1222; VAXZEVRIA; vgl. a-t 2021; 52: 9-13) und Johnson & Johnson (▼ AD26.COV2.S; COVID-19-VACCINE JANSSEN; vgl. a-t 2021; 52: 18-21) gibt es solche Daten unseres Wissens bislang gar nicht.

Auch Real-World-Daten sprechen für ein Nachlassen der Wirksamkeit über die Zeit. Zwei als Preprint veröffentlichte retrospektive Kohortenstudien aus Israel, wo die Impfkampagne – fast ausschließlich mit der BioNTech-Vakzine – sehr früh begonnen hat, werten die Daten von mehr als 1,3 Mio. vollständig geimpften Personen ab 16 Jahre aus³ bzw. die von knapp 34.000 vollständig geimpften Erwachsenen mit PCR im Studienzeitraum.⁴ Sie finden bei **früher Geimpften ein signifikant um insgesamt etwa das Zweifache erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen im Vergleich zu später Immunisierten.**^{3,4} Nach einer der beiden Studien könnte das Risiko zudem mit dem Alter zunehmen: **Über 60-Jährige, deren zweite Dosis mindestens 146 Tage (4,8 Monate) zurückliegt, haben danach ein fast dreimal so hohes Risiko für Impfdurchbrüche wie Gleichaltrige mit weniger als 146 Tage zurückliegender zweiter Dosis** (adjustierte Odds Ratio [OR] 2,76; 95% CI 1,62-3,08). Bei 40- bis 59-Jährigen beträgt das entsprechende Risiko 2,22 (95% CI 1,62-3,08), bei 18- bis 39-Jährigen 1,67 (95% CI 1,21-2,29).⁴ Im Beobachtungszeitraum beider Studien dominierte in Israel bereits die Delta-Variante.

Ein deutliches **Nachlassen der Wirksamkeit beider mRNA-Impfstoffe bei Pflegeheimbewohnern** mit Aufkommen und Vorherrschen der Delta-Variante wird in einer aktuellen US-amerikanischen Beobachtungsstudie beschrieben, in die Daten von knapp 15.000 Einrichtungen eingehen. Die **adjustierte Impfstoffeffektivität sinkt danach von 74,7% in der Vor-Delta-Periode (März bis Anfang Mai 2021) auf 67,5% in einer Übergangszeit (Mitte Mai bis Mitte Juni) und auf 53,1% unter Vorherrschen von Delta (Mitte Juni bis Anfang August).**⁵ Da Pflegeheimbewohner auch in den USA zu den zuerst Geimpften gehörten, kann auch das – nicht gezielt erfasste – Nachlassen der Immunität zu diesem Effekt beigetragen haben.

Real-World-Daten zur Wirkdauer des Vektorimpfstoffs AZD1222 sind einem britischen Preprint zu entnehmen, in dem Befunde des nationalen COVID-19 Infection Survey ausgewertet werden. Im Rahmen dieses Surveys werden in einer repräsentativen Stichprobe zufällig ausgewählter Haushalte in Großbritannien regelmäßig PCR-Tests durchgeführt. In der Periode mit Dominanz von Delta (Mitte Mai bis Anfang August 2021) werden PCR-Ergebnisse von knapp 359.000 Personen analysiert. **BNT162b2 wirkt in dieser Zeit mit 80% signifikant besser als AZD1222 (67%), auch gegenüber symptomatischen Erkrankungen (84% vs. 71%) und solchen mit hoher Viruslast (84% vs. 70%).** Bei beiden Impfstoffen zeigt sich in der Deltaperiode jedoch ein **Nachlassen der Effektivität mit dem Abstand von der zweiten Dosis,***** das bei der BioNTech-Vakzine schneller fortschreitet als bei der von AstraZeneca.⁶ Die Wirksamkeitskurven nähern sich daher an, eine ähnliche Effektivität der beiden Impfstoffe vier bis fünf Monate nach der zweiten Dosis, wie sie die Autoren bei Extrapolierung der Kurven berechnen,⁶ bleibt jedoch Spekulation.

*** Ausgewertet nur für 18- bis 64-Jährige, da unter den Älteren in diesem Zeitraum bereits zu wenige Ungeimpfte als Kontrolle dienen können.⁶

Schwere Verläufe werden in den Studien nicht erfasst. Der Impfschutz durch mRNA-Impfstoffe vor Krankenhausaufnahmen wegen COVID-19 bleibt nach einer weiteren US-amerikanischen Beobachtungsstudie, in der 3.096 stationär behandelte Patienten, davon 1.194 mit COVID-19, ausgewertet werden, zumindest im zweiten Vierteljahr nach der Impfung (Effektivität 84%) gegenüber dem ersten Vierteljahr (86%) stabil. Auch in Subgruppen nach Alter und Immunstatus finden sich keine signifikanten Veränderungen der Effektivität. Hochbetagte werden jedoch nicht gesondert betrachtet. Numerisch lässt die Effektivität bei mindestens 65-Jährigen und besonders bei Immunsuppression zudem stärker nach als in der Gesamtgruppe. Die Delta-Variante ist darüber hinaus noch von untergeordneter Bedeutung (16%).⁷

Der überwiegende Teil der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland betrifft weiterhin Ungeimpfte: in der 29. bis 32. Kalenderwoche 85% der symptomatischen Erkrankungen und 92% der Krankenhausaufnahmen. Wenn es zum Impfdurchbruch kommt, sind Ältere bei schweren Verläufen jedoch überrepräsentiert: Gemäß dem neuesten Wochenbericht des Robert Koch-Instituts (RKI) liegt der Anteil der wegen COVID-19 ins Krankenhaus aufgenommenen vollständig geimpften über 60-Jährigen bei 81,8% aller mit Durchbruchinfektion hospitalisierten Patienten (820 von 1.003). Der Anteil der Älteren an der Gesamtzahl der symptomatischen Impfdurchbrüche ist jedoch mit 27,8% (3.718 von 13.360) deutlich geringer als der der Jüngeren.⁸ Ähnliche Daten berichtet die US-amerikanische Seuchenbehörde CDC.⁹ Besonders gefährdet sind zudem Patienten mit Immunsuppression: Ihr Anteil an den Patienten mit stationär behandelten Durchbruchinfektionen liegt in Studien bei 40%.^{10,11}

AUFRISCHIMPFUNG: In verschiedenen Ländern, darunter USA, Großbritannien und Deutschland, werden vor dem Hintergrund der Berichte über nachlassende Impfstoffwirksamkeit sowie steigender Infektionszahlen aufgrund der sich ausbreitenden Delta-Variante (a-t 2021; 52: 49-51) inzwischen Auffrischimpfungen für bestimmte besonders gefährdete Gruppen geplant. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA, die noch Anfang Juli keine Notwendigkeit einer dritten Dosis sah,¹² hat jetzt für die Auffrischimpfung von Empfängern solider Organtransplantate sowie anderen Patienten mit ähnlich ausgeprägter Immunsuppression eine Notfallzulassung erteilt.¹³ Kurz darauf haben die Leiter von FDA, CDC u.a. zudem zusammen mit anderen hochrangigen Experten wie dem Regierungsberater Anthony FAUCI den Plan bekannt gegeben, ab Mitte September – beginnend bei Pflegeheimbewohnern, Älteren und medizinischem Personal – eine dritte Dosis für alle Amerikaner anzubieten, sofern die FDA eine entsprechende Zulassung erteilt und die Impfkommision ACIP die Empfehlung dafür ausspricht. Begründet wird dies mit der bereits erkennbar nachlassenden Protektion gegen milde und mäßige Erkrankungen durch die Impfung sowie der aus den neuesten Daten hergeleiteten Befürchtung, dass auch der Schutz vor schweren Verläufen, Krankenhausaufnahmen und Tod in den nächsten Monaten insbesondere bei Risikogruppen zurückgehen könnte.¹⁴ Die US-amerikanischen Experten sollen besonders durch israelische Befunde alarmiert worden sein.¹⁵ Die israelische Regierung hat Anfang August Berechnungen veröffentlicht, nach denen bei den über 65-Jährigen mit zweiter Dosis im Januar die Wirksamkeit der Impfung gegen schwere Verläufe aktuell nur noch 55% beträgt.¹⁶ Diese Daten lassen sich derzeit jedoch nicht überprüfen. In Deutschland hat die Gesundheitsministerkonferenz Anfang August beschlossen, dass Bewohnern von Pflegeheimen und anderen Einrichtungen für gefährdete Gruppen, Pflegebedürftigen in ihrer eigenen Häuslichkeit, Menschen ab 80 Jahre sowie Patienten mit Immunschwäche oder Immunsuppression ab September eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff angeboten werden soll, sofern der Abschluss der Grundimmunisierung

mindestens sechs Monate zurückliegt. Außerdem soll allen, die vollständig mit einem Vektorimpfstoff immunisiert wurden, und Genesenen, die einen Vektorimpfstoff erhalten haben, mindestens sechs Monate nach Abschluss der ersten Impfserie ebenfalls eine Boosterdosis mit einem mRNA-Impfstoff angeboten werden.^{17,18} Nach Rechtsauffassung des Bundesgesundheitsministeriums sind die Auffrischimpfungen durch die bisherige Zulassung gedeckt.¹⁹ Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat ihre Bewertung einer Boosterimpfung noch nicht abgeschlossen, sieht die derzeit vorliegende Evidenz zur Notwendigkeit einer dritten Dosis jedoch als nicht eindeutig an.²⁰ Der Direktor der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat aufgrund der extremen Ungleichverteilung der COVID-19-Impfstoffe in der Welt ein Moratorium für Boosterdosierungen in reichen Ländern gefordert. Die WHO sieht beim derzeitigen Kenntnisstand praktisch kein Nachlassen des Schutzes vor schweren Erkrankungen.²¹

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie weist darauf hin, dass die Frage der Auffrischimpfung bei Immunsuppression je nach Ausprägung der Abwehrschwäche differenziert zu betrachten ist. Die meisten Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen benötigen nach Einschätzung der Gesellschaft derzeit keine dritte Dosis.²² Die US-amerikanische CDC empfiehlt die Boosterung für Patienten mit mäßiger bis schwerer Immunsuppression.²³

Dass Boosterdosierungen den Impfschutz verbessern, ist aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit anderen Vakzinen plausibel. Die Datenlage zu einer dritten Impfung mit mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 ist bislang jedoch sehr begrenzt. Unseres Wissens liegen hierzu derzeit ausschließlich kleine Fallserien (n = 25-101)²⁴⁻³¹ mit immunsupprimierten Patienten vor, vor allem wegen Organtransplantation, die von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren und zum Teil gar keine oder eine geringere Immunantwort nach zwei Impfdosen aufweisen als Gesunde. Die einzige veröffentlichte randomisierte Studie zu einer dritten Dosis gegen COVID-19 ist mit 120 Teilnehmern ebenfalls klein und schließt wiederum Empfänger von Organtransplantaten ein.³² Die Arbeiten zeigen konsistent, dass eine Auffrischimpfung (mehrheitlich mit mRNA-Impfstoffen) den Immunstatus verbessern kann, allerdings wiederum nur bei einem Teil der Impflinge. Nachvollziehbare Daten zum klinischen Nutzen fehlen bislang. Pfizer/ BioNTech haben erste Daten aus einer Phase-I-Studie zur Boosterdosis ihres Impfstoffs bei der FDA eingereicht.³³ In einer Phase-III-Studie, deren Abschluss allerdings erst für nächstes Jahr geplant ist, wird auch die klinische Wirksamkeit geprüft.³⁴

Soweit beschrieben, unterscheidet sich die Verträglichkeit der dritten Dosis in den veröffentlichten Studien nicht von der Grundimmunisierung. Bei Empfängern von Organtransplantaten sind nach Impfung mit SARS-CoV-2-Impfstoffen Einzelfälle akuter Abstoßungsreaktionen in der Literatur beschrieben.^{z.B. 35} Die Häufigkeit dieser Ereignisse lässt sich unseres Erachtens derzeit nicht abschätzen. In einer der Serien zu Auffrischimpfungen wird bei einer Transplantatempfängerin sieben Tage nach der dritten Dosis ebenfalls eine Abstoßungsreaktion beobachtet.²⁴ Die Gefährdung sollte bei der Nutzen-Schaden-Abwägung einer Boosterimpfung bei diesen Patienten individuell berücksichtigt werden.

Zur Verträglichkeit einer dritten Dosis in der Allgemeinbevölkerung liegt uns bislang nur der Pressebericht über eine entsprechende Umfrage in Israel vor. Dort begann die Kampagne der Auffrischimpfungen bei über 60-Jährigen bereits Ende Juli, und inzwischen haben mehr als eine Million Menschen die Boosterdosis erhalten.^{36,37} Etwa 4.500 Mitglieder einer großen Krankenversicherung haben Fragen zu unerwünschten Effekten der dritten Dosis beantwortet. Danach ging es 88% ähnlich wie nach der zweiten Dosis oder besser. 31% berichten über Störwirkungen, am häufigsten sind dabei Schmerzen an der Injektionsstelle. Etwa 0,4%

klagen über Atembeschwerden, 1% haben „medizinische Behandlung“ in Anspruch genommen.^{36****}

**** Letztere Angaben sind schwer zu interpretieren. Isolierte Atembeschwerden sind unseres Wissens in Verbindung mit BNT162b2 bisher nicht bekannt. Ob sich hinter der „medizinischen Behandlung“ etwa auch Einnahme von Antipyretika verbirgt, bleibt unklar.

Fazit:

■ Nach den Sechs-Monats-Daten aus der großen Zulassungsstudie des COVID-19-Impfstoffs von BioNTech, ▼BNT162b2 (COMIRNATY), sinkt die Wirksamkeit der Vakzine gegen symptomatische Infektionen aller Schweregrade von 96% in den ersten zwei Monaten auf 84% ab vier Monate nach der zweiten Dosis.

■ Auch Real-World-Daten deuten auf einen Rückgang der Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen mit der Zeit. Ältere könnten davon besonders betroffen sein. Die auch hierzulande inzwischen dominierende Delta-Variante trägt ebenfalls dazu bei.

■ Nachvollziehbar publizierte Daten zeigen bislang einen anhaltenden Schutz vor schweren Verläufen der Infektion, repräsentieren aber möglicherweise einen bereits veralteten Stand.

■ Die bislang publizierten Daten zu Immunogenität und Schaden einer dritten Dosis von COVID-19-Impfstoffen sind sehr begrenzt. Daten zum klinischen Nutzen fehlen.

■ Trotz der Lücken in den Daten scheint uns bei Betrachtung des Kenntnisstandes insgesamt eine Boosterdosierung für die am stärksten durch COVID-19 gefährdeten Gruppen, die Pflegeheimbewohner und Hochbetagten, vertretbar.

■ Bei der Frage der Auffrischimpfung immunsupprimierter Patienten sollte das Ausmaß der Immunsuppression berücksichtigt werden. Zu hoffen ist, dass die Ständige Impfkommission hier differenzierte Empfehlungen ausspricht.

■ Mögliche Boosterdosierungen nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Vektorimpfstoffen dürften erst ab etwa Mitte Oktober anstehen. Die Indikation sollte von dem dann vorliegenden Kenntnisstand, der derzeit ungenügend ist, abhängig gemacht werden.

Fazit:

Wir empfehlen die dritte Impfung den Menschen, die vor mindestens sechs Monaten die zweite Impfung hatten. Und Menschen mit starker Immunschwäche. Johnson & Johnson bereits vier Wochen nach der ersten Impfung (weil schlechter Schutz vor Delta-Variante)

Fazit Regen:

Mit einer Boosterimpfung könnten wir unter Umständen durch die erhöhte Immunität nach der Impfung die vierte Welle brechen.

DMARD's und Risiko für Herpes zoster bei rheumatoider Arthritis

Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register

Redeker I. et al. Ann Rheum Dis. 2021 Jul 28. pii: annrheumdis-2021-220651. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651. (Original study)

In einer Analyse der Daten aus dem deutschen RABBIT Register wurde ein Vergleich der Ereignis- und Inzidenzraten von Herpes zoster (HZ) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Behandlung mit konventionellen synthetischen (cs), zielgerichteten synthetischen (ts) oder biologischen (b) krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) durchgeführt.

Die Patienten wurden von 2007 bis 2020 prospektiv in die Studie aufgenommen. Die gemeldeten HZ-Ereignisse wurden laufenden Behandlungen oder solchen, die innerhalb eines Monats vor dem HZ-Ereignis beendet wurden, zugeordnet. Expositionsbereinigte Ereignisraten (EAERs) von HZ wurden pro 1000 Patientenjahre (py) berechnet und bereinigte (hazard ratio's) HRs mit 95%-KIs berechnet. Umgekehrte Wahrscheinlichkeitsgewichte (IPW) wurden verwendet, um eine Beeinflussung durch die Indikation auszuschließen.

Es wurden die Daten von 13 991 Patienten (62 958 Jahre) analysiert, wobei 559 HZ-Ereignisse bei 533 Patienten gemeldet wurden. Bereinigt um Alter, Geschlecht und Glukokortikoide und gewichtet mit dem IPW wiesen tsDMARDs (HR 3,66, 95 % KI 2,38 bis 5,63), monoklonale Anti-TNF-Antikörper (HR 1,63, 95 % KI 1,17 bis 2,28) und B-Zell-gerichtete Therapien (HR 1,57, 95 % KI 1,03 bis 2,40) ein signifikant höheres Risiko auf als csDMARDs. Die Studie belegt ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für HZ unter tsDMARDs und ein erhöhtes Risiko für HZ unter bDMARDs im Vergleich zu csDMARDs.

Fazit: Die Stärke der Studie ist das grosse prospektive Register, das alle verfügbaren DMARD-Therapien bei RA umfasst und einen direkten Risikovergleich verschiedener Behandlungen innerhalb einer Kohorte ermöglicht. Bei Patienten mit einer HZ-Anamnese sind sicher JAK-Inhibitoren mit 3.6 – fach erhöhten Risiko mit Vorsicht einzusetzen.

Alter und Glukokortikoide wurden bereits früher als Risikofaktoren für HZ beschrieben und wurden in dieser Studie bestätigt. Die klare Dosisabhängigkeit mit einem 3,5-fach höheren Risiko bei Dosen über 10 mg sollte hier hervorgehoben werden. Im Hinblick auf eine Risikobewertung bezüglich Impfung legt dies nahe, dass insbesondere bei älteren Patienten mit höheren Glukokortikoiddosen und Patienten, für die eine tsDMARD-Therapie geplant ist, eine Impfung in Betracht gezogen werden sollte.

Fazit:

Der Anteil von Herpes-Zoster bei Rheumatikern ist so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Bei „JAK-Inhibitoren“ ist das Risiko noch mal höher. Die Impfung selber ist sehr effektiv. Wir sollten es unseren Patienten unabhängig von der Grunderkrankung auf jeden Fall empfehlen.

Fazit Regen:

Wir empfehlen wie vorgesehen bei chronisch Kranken ab 50 Jahren, bei allen anderen über 60 Jahren die hoch effektive Impfung.

Julia Aicher (+RO):

Fragestellung Antikoagulation zusätzlich zu dualer Plättchenhemmung nach Intervention (pAVK und KHK)

Zwei große Studien: VOYAGER PAD und COMPASS Trial

10 Publikationen dazu

Rivaroxaban bei pAVK?

Aktuelle Evidenz:

<https://deximed.de/home/klinische-themen/herz-gefaesse-kreislauf/krankheiten/gefaesserkrankungen/periphere-arterielle-verschlusskrankheit#therapie> (COMPASS Anand 2018: signifikante Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse bei allerdings Zunahme an Blutungskomplikationen)

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf (DGA 2015: Nutzen von DOAKs noch unklar, hierzu zwei große RCTs erwartet (COMPASS-Studie, VOYAGER-PAD))

RCTs:

- **ATLAS-ACS-2-TIMI-51** 2008-2011
 - N=15.526, follow-up 31mths, nur ACS
 - **pros:** Senkung der KV- (2.7% vs. 4.1%, P=0.002) und Gesamtmortalität (2.9% vs. 4.5%, P=0.002)
 - **cons:** Vermehrung der Major-Blutungen (2.1% vs. 0.6%, P<0.001)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809965>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1112277>
- **GEMINI-ACS-1** 2015-2016
 - N=3.037, follow-up 31mths, nur ACS
 - Major-Blutungen bei Rivaroxaban+P2Y12-I mit ASS+P2Y12-I vergleichbar (HR 1.09 [95% CI 0.80–1.50]; p=0.5840)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02293395>
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30751-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30751-1/fulltext)
- **COMPASS** 2013-2015
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1709118>
 - N=27.395, follow-up 23mths, CCS+chron.pAVK
 - **Einschluss:** ≥65J, ≥2 KV-Risikofaktoren
 - **Ausschluss:** hohes Blutungsrisiko (DAPT, OAK etc.), 10% (!) aller Patienten durch 4-wö-Run-In-Phase wegen mangelnder Compliance oder Verträglichkeit ausschieden
 - **pros:** signifikant beeinflusste primäre Endpunkte, d.h. Senkung der KV-Mortalität (4.1% vs. 5.4%; HR 0.76; [CI], 0.66 to 0.86; P<0.001)

- **cons:**
 - frühzeitiger Abbruch (nach 50% der kalkulierten Endpunktereignissen)
 - sekundäre Endpunkte rein deskriptiv (statistische Extrapolation!), was häufig die systematische Überschätzung des Effektes signalisiert
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264162/>
 - kein Vergleich ASS vs. Rivaroxaban allein (vordefiniertes Abbruchkriterium!)
 - Vermehrung der Major-Blutungen (3.1% vs. 1.9%; HR 1.70; 95% CI, 1.40 to 2.05; P<0.001)
- **Sub-Analysen**
 - N=7.470, pAVK+Carotiden-Plaques
 - N=6.564, nur pAVK (LEAD)
 - **cons:**
 - ab 75 Jahre kein Benefit bei dem primären Endpunkt (6,3 vs 7,0%, HR 0,89 95% CI 0,69-1,14, p=0,20) und noch stärker blutungsgefährdet (major: 5,2 vs 2,5%, HR 2,12, 95%, CI 1,50-3,00)
 - bei nur pAVK (27%) keine Senkung der KV- (HR 0,82, 95% CI 0,59-1,14) und Gesamtmortalität (HR 0,91 95% CI 0,69-1,14) nicht anwesend aber die gleiche Blutungsrate (major) wie bei Gesamtstudie (HR 2,44 95% CI 1,16-5,13)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-eparassessment-report-variation_en.pdf
 - Im Vergleich mit Real-World-Patienten von REACH-Registers gibt nur 53%, die Einschlusskriterien von der COMPASS-Studie erfüllen können
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186454/>
- **VOYAGER-PAD 2015-2020**
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2000052>
 - N=6.564, follow-up 28mths
 - **Einschluss:** ≥50J, pAVK III/IV, Zn Revaskularisation
 - **Ausschluss:** pAVK I/II, Restenose, DAPT
 - **pros:** signifikant beeinflusste primäre Endpunkte-KV-Mortalität (HR 0.85, 95% CI 0.76 to 0.96; P=0.009)
 - **cons:** vermehrte Major-Blutungen (HR 1.42; 95% CI, 1.10 to 1.84; P=0.007)

Position-Papers:

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=220664&s=COMPASS>

(Hardung et al. 2021 (3 von 5 Autoren mit Interessenkonflikten!): Intensivierung der antithrombotischen Therapie nur bei hohem Ischämierisiko, Blutungsrisiko sollte gegenüber dem Ischämierisiko abgewogen werden. validierter Risikoscore zur Abschätzung von Blutungskomplikationen bei pAVK existiert nicht. Neue antithrombotische Therapien können nicht uneingeschränkt in die Praxis übernommen werden und sind ausgewählten Patientengruppen vorbehalten.)

DGK 2017+2020:

<https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2020/rivaroxaban-bei-pavk-patienten-mit-und-ohne-khk-von-nutzen/18364288>
<https://www.kardiologie.org/acc-kongress-2020/rivaroxaban-ass-kombi-in-der-praevention-bei-pavk-wirksamer-als-17840242>
<https://www.kardiologie.org/kreislaufkrankungen/compass-studie-mit-rivaroxaban-inwieweit-entspricht-sie-dem-prax/1526025>
<https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2017/ischaemische-herzerkrankungen-koronare-herzkrankheit--khk/khk-pavk-rivaroxaban-plus-ass-nuetzen-mehr-als-ass-alleine/14894546>

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1018-9250> (DDG+DGA+DeGIR 2019: nur für Patienten mit Diabetes mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse empfohlen)

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890#202785299> (ESC+EASD 2019: ohne hohes Blutungsrisiko empfohlen)

<https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0301-1526/a000835> (ESVM 2019: ohne hohes Blutungsrisiko oder andere Kontraindikationen empfohlen)

<https://www.nice.org.uk/Guidance/TA607> (NICE 2019: bei hohem Ischämierisiko, wenn zuvor das Blutungsrisiko bestimmt wird, Nutzen und Risiko gegeneinander abgewogen)

Kritische Einsichten:

https://www.arznei-telegramm.de/html/2018_09/1809075_01.html (NEUE INDIKATION – RIVAROXABAN (XARELTO) BEI STABILER KHK UND PAVK)

<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2018&S=32> (Leserbrief - COMPASS-Studie)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf (EMA 2018 Assessment report)

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Rivaroxaban-KHK-pAVK.pdf> (KBV+äkdäe 2019)

Fazit:

1. Niederdosiertes Rivaroxaban (2x 2,5 mg/d) meist untersuchtes DOAK in der kardiovaskulären Prophylaxe
2. bekannte pleiotrope Effekte (antiinflammatorisch, endotel-protectiv etc.)
<https://academic.oup.com/circvascres/article/117/9/2030/5906026>
3. das einzige DOAK (in Kombination mit ASS) die Phase-III des kardiovaskulären Outcomes durchgekommen ist (bei CCS oder symptomatischer pAVK zugelassen)
4. in vorherigen RCTs zwar protective kardiovaskuläre Effekte aber auch signifikant vermehrte Blutungen (ATLAS-ACS, GEMINI-ACS)
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112277>
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617307511>
5. zum Bestätigen der positiven Effekte bei Rivaroxaban (+ASS) sind weitere, mehr gepowerte Phase-III-RCTs (COMPASS, VOYAGER-PAD) gefolgt
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/08/26/02/19/compass>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2000052>
6. bei der **COMPASS-Studie** zwar die primäre Endpunkte (KV-Mortalität) belegt, aber der Benefit verliert sich dann in den Subgruppenanalysen (pAVK alleine) und zusätzlich gibt erhöhte Rate der schweren Blutungen, was letztendlich die Benefit-Risiko-Bilanz negativ beeinflusst (Nutzen **-1,3%** vaskuläre Ereignisse, Schaden **+1,2%**)

schwere Blutungen) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-eparassessment-report-variation_en.pdf

7. die Indikation könnte höchstens bei Hoch-Risiko-Patienten (KHK+pAVK) sein, die niedriges Blutungsrisiko haben und unter 75J sein

Fazit:

Die Indikation könnte höchstens bei Hoch-Risiko-Patienten (KHK+pAVK) sein, die niedriges Blutungsrisiko haben und unter 75J alt sind. Die Tripple-Antikoagulation wird offensichtlich zu breit eingesetzt.

Unsere Scores können wir bei Patienten und Angehörigen nutzen, um das Gesamtrisiko zu bestimmen und relativ gut beraten zu können.

Fazit Regen:

Wir sollten grundsätzlich kritisch und zurückhaltend sein – und den Patienten gegenüber auch vermitteln ohne sie zu manipulieren.

Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials

OBJECTIVE: To determine the benefits and harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain.

DESIGN: Systematic review and meta-analysis.

DATA SOURCES: MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycInfo, CENTRAL, CINAHL, PubMed, Web of Science, Cannabis-Med, Epistemonikos, and trial registries up to January 2021.

STUDY SELECTION: Randomised clinical trials of medical cannabis or cannabinoids versus any non-cannabis control for chronic pain at =1 month follow-up.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS: Paired reviewers independently assessed risk of bias and extracted data. We performed random-effects models meta-analyses and used GRADE to assess the certainty of evidence.

RESULTS: A total of 32 trials with 5174 adult patients were included, 29 of which compared medical cannabis or cannabinoids with placebo. Medical cannabis was administered orally (n=30) or topically (n=2). Clinical populations included chronic non-cancer pain (n=28) and cancer related pain (n=4). Length of follow-up ranged from 1 to 5.5 months. Compared with placebo, non-inhaled medical cannabis probably results in a small increase in the proportion of patients experiencing at least the minimally important difference (MID) of 1 cm (on a 10 cm visual analogue scale (VAS)) in pain relief (modelled risk difference (RD) of 10% (95% confidence interval 5% to 15%), based on a weighted mean difference (WMD) of -0.50 cm (95% CI -0.75 to -0.25 cm, moderate certainty)). Medical cannabis taken orally results in a very small improvement in physical functioning (4% modelled RD (0.1% to 8%) for achieving at least the MID of 10 points on the 100-point SF-36 physical functioning scale, WMD of 1.67 points (0.03 to 3.31, high certainty)), and a small improvement in sleep quality (6% modelled RD (2% to 9%) for achieving at least the MID of 1 cm on a 10 cm VAS, WMD of -0.35 cm (-0.55 to -0.14 cm, high certainty)). Medical cannabis taken orally does not improve emotional, role, or social functioning (high certainty). Moderate certainty evidence shows that medical cannabis taken orally probably results in a small increased risk of transient cognitive impairment (RD 2% (0.1% to 6%)), vomiting (RD 3% (0.4% to 6%)), drowsiness (RD 5% (2% to 8%)), impaired attention (RD 3% (1% to 8%)), and nausea (RD 5% (2% to 8%)), but not diarrhoea; while high certainty evidence shows greater increased risk of dizziness (RD 9% (5% to 14%)) for trials with <3 months follow-up versus RD 28% (18% to 43%) for trials with =3 months follow-up; interaction test P=0.003; moderate credibility of subgroup effect).

CONCLUSIONS: Moderate to high certainty evidence shows that non-inhaled medical cannabis or cannabinoids results in a small to very small improvement in pain relief, physical functioning, and sleep quality among patients with chronic pain, along with several transient adverse side effects, compared with placebo.

Fazit:

Der geringe Nutzen und die vermehrten Nebenwirkungen sollten uns von einem Einsatz in der Praxis eher abhalten. In Kombination mit anderen Schmerzmitteln könnte es bessere Effekte haben bei vor allem schwer kranken Patienten. Es gehört dann aber in die Hand von Spezialisten, die sich besonders gut auskennen.

Fazit Regen:

Wir setzen es nicht ein und überlassen Indikationsstellung, Verschreibung und Controlling den Spezialisten.

NASALES ESKETAMIN (SPRAVATO) BEI DEPRESSION

Esketamin, S-Enantiomer des Anästhetikums Ketamin (KETAMIN IN-RESA u.a.), wird seit März 2021 als Nasenspray (SPRAVATO) zusätzlich zu oraler antidepressiver Therapie für Patienten mit therapieresistenter Depression angeboten sowie zur akuten Kurzzeitbehandlung einer Depression, die einen psychiatrischen Notfall darstellt.

Bei therapieresistenter Depression ist der Effekt auf die depressive Symptomatik nur in einer von drei plazebokontrollierten Kurzzeitstudien signifikant, aber auch hier von fraglicher klinischer Relevanz. Bei über 65-Jährigen ist kein Nutzen belegt. Ein Nutzen im Hinblick auf Funktion und Lebensqualität bei Depression ist nicht hinreichend gesichert.

In Kurzzeitstudien bei Patienten mit akuter Suizidalität, die der Indikation eines psychiatrischen Notfalls zu Grunde liegen, mindert Esketamin die depressive Symptomatik.

Ein günstiger Effekt auf Suizidalität ist jedoch nicht belegt. Es gibt im Gegenteil Hinweise auf Zunahme von Suizidalität und Selbstverletzung unter Esketamin. Alle vier Suizide im Studienprogramm sind unter Verum aufgetreten.

Die einzige vorliegende längerfristige randomisierte kontrollierte Studie zu nasalem Esketamin verwendet ein umstrittenes Absetzdesign. In den häufigeren bereits im ersten Monat nach Absetzen von Esketamin rasch zunehmenden Rückfällen unter Plazebo könnten sich zum Teil die negativen Erwartungen an ein Scheinmedikament ausdrücken, die auf Entblindung durch Ausbleiben typischer Störwirkungen zurückgehen. Der Effekt von Esketamin zur Rückfallprophylaxe dürfte daher überschätzt sein.

Von den Zulassungsstudien sind substanzielle Patientengruppen, vor allem mit psychiatrischen Begleiterkrankungen, ausgeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Patienten steht daher infrage.

Direktvergleiche mit anderen antidepressiv wirkenden Therapeutika fehlen, ebenso aussagekräftige Langzeitdaten. Eine 36-wöchige randomisierte Phase-III-Studie bei therapieresistenter Depression soll erst Ende 2021 abgeschlossen sein.³²

Esketamin geht mit einem breiten Spektrum häufiger und sehr häufiger, insbesondere neuropsychiatrischer unerwünschter Wirkungen wie Dissoziation und Sedierung einher.

Sehr häufig löst Esketamin Übelkeit, häufig auch Erbrechen aus. Sehr häufig kommt es nach Anwendung auch zu deutlichem Blutdruckanstieg. Das Missbrauchspotenzial ähnelt dem des Razemats Ketamin. Daher darf Esketamin nur unter Aufsicht angewendet werden. Wegen der neuropsychiatrischen Störwirkungen und des Blutdruckanstiegs müssen die Patienten nach Anwendung zudem bis zur Rückbildung der Effekte überwacht werden.

Zu den potenziellen Risiken bei Langzeitanwendung von Esketamin gehö-

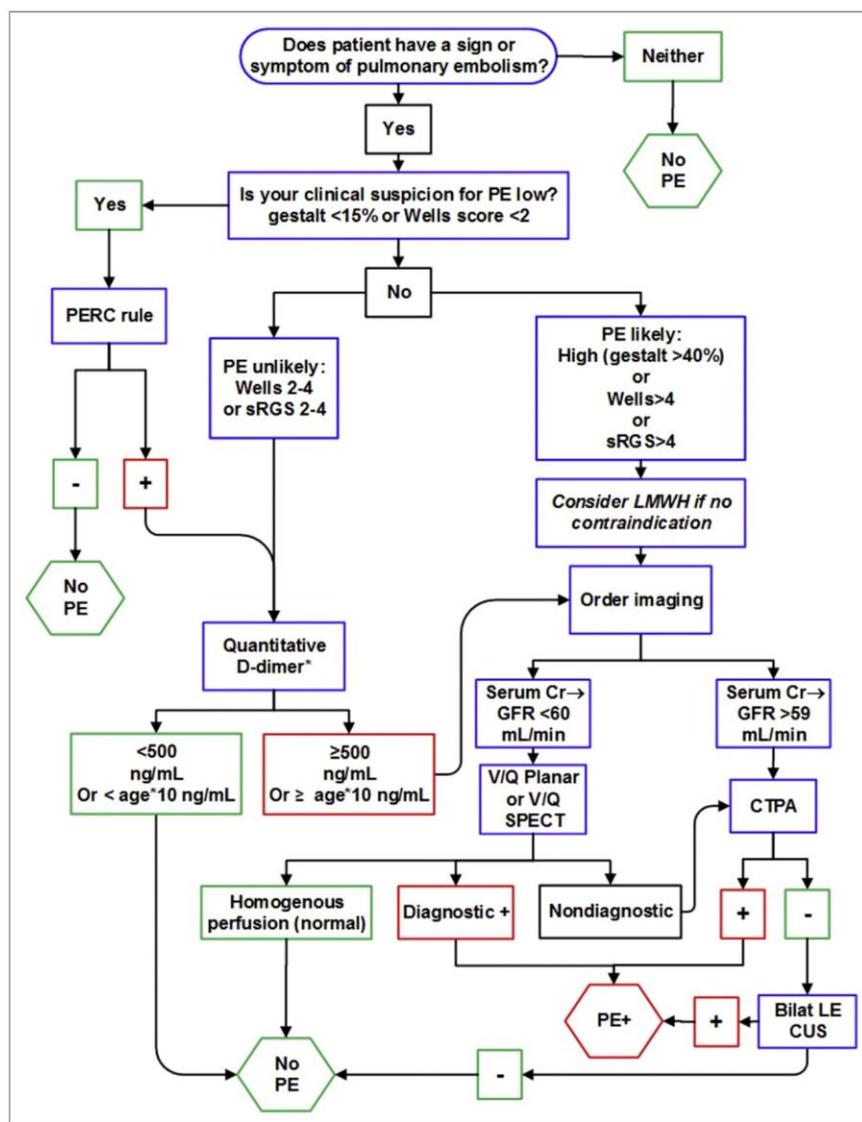
ren Neurotoxizität, Hepatotoxizität und interstitielle oder ulzerative Zystitis. Wir sehen aufgrund der mangelhaften Wirksamkeitsdaten sowie der Risikosignale, insbesondere im Hinblick auf Suizidalität, beim derzeitigen Kenntnisstand eine Indikation für das teure nasale Esketamin allenfalls innerhalb von methodisch valide konzipierten randomisierten kontrollierten klinischen Studien

Fazit:

Leider bringe Ketamin doch nichts bezüglich der akuten Suizidalität.

CONCISE REVIEW OF THE CLINICAL APPROACH TO THE EXCLUSION AND DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM IN 2020

Abstract: Pulmonary embolism has extremely varied clinical presentations and can be difficult to diagnose. Clinical decision rules can help determine the probability of pulmonary embolism by assessment of the clinical presentation. After the diagnosis, several prognostic rules can be used to risk-stratify and facilitate outpatient treatment of pulmonary embolism. This review addresses the utility of clinical decision rules, biomarkers in the diagnosis of pulmonary embolism, high-risk patient phenotypes, the use of this data to make disposition decisions for patients with a diagnosis of PE, and recent shifts in the management of pulmonary embolism in the clinical setting.



FIGURE

Diagnostic algorithm for PE in patients who prompt enough clinical suspicion to warrant the documented consideration of PE. -, negative for PE; +, positive for PE; bilat LE CUS, bilateral lower limb compression ultrasonography; Cr, creatinine; CT, computed tomography; CTPA, computed tomography pulmonary angiogram; GFR, glomerular filtration rate; high, high probability scan findings; LMWH, low-molecular-weight heparin; NI, normal; Nondx, nondiagnostic (any reading other than normal or high probability); PE, pulmonary embolism; PERC, pulmonary embolism rule-out criteria; quant, quantitative; SPECT, single photon emission computed tomography; sRGS, simplified revised Geneva score; V/Q, ventilation perfusion scanning. *Assumes a cutoff for abnormal of 500 ng/mL or more. Nondiagnostic ventilation-perfusion scan findings require confirmation from results of another test, such as computed tomography pulmonary angiography, to see if benefits outweigh risks.⁶¹

TABLE 2

Signs most often found in PE^{8,31}

Sign	Presentation with PE
Tachypnea (RR > 20 breaths/min)	Defined as more than 20 breaths/min—this number is difficult to quantify, and multiple studies have found varying levels—tachypnea is present most often in patients with PE.
Tachycardia (HR > 100 BPM)	Present in one fourth of the patients with PE and should increase suspicion.
Diaphoresis	Not often associated, does not help in diagnosis.
Cyanosis	Not usually present in PE.
Temperature (Temperature > 38.5°C [101.3°F])	Not usually increased in PE.
Cardiac examination	Most often, there is a nonspecific abnormality in up to 22% of cases with increased P2 sounds on auscultation and JVD cited most often.
Lung examination	Abnormal in 29% to 37% of cases with the most common abnormality being crackles followed by decreased breath sounds.
DVT signs	Defined as calf or thigh swelling, present in 47% of cases, and if present there is a significant increased risk of PE.

PE, pulmonary embolism; RR, respiratory rate; HR, heart rate; BPM, beats per minute; P2, the sound produced by the closure of the pulmonic valve; JVD, jugular vein distension; DVT, deep vein thrombosis.

TABLE 3

Symptoms found in PE⁸

Symptoms in PE	Association and amount present in PE
Dyspnea	Dyspnea at rest or exertion is present in 79% of people with PE and is the most prevalent symptom of PE and should increase clinical suspicion when the dyspnea cannot be explained by pre-existing cardiopulmonary disease.
Orthopnea (propped up in bed with more than 2 pillows)	Present in 28% to 36% of patients with PE and is not significantly different from orthopnea in those without PE. Difficult to ascertain if this is helpful in the ED population.
Pleuritic pain	Present in 44% to 47% of PE and is significantly different from pleuritic pain in those without PE. Tends to increase probability of PE in studies done on ED populations but does not preclude use of the PERC rule.
Chest pain (not pleuritic)	Present in 17% to 19% of PE and not different from chest pain in those without PE and is not as helpful in ED populations.
Cough	Present in 34% to 43% of patients with PE and not significantly different from cough in those without PE and is not as helpful in ED populations.
Wheezing	Present in 21% to 31% of patients with PE and not significantly different from wheezing in those without PE and is not as helpful in ED populations.
Calf or thigh swelling	Present in 39% to 41% of PE and is significantly different from calf or thigh swelling in those without PE. This finding consistently increases risk of PE in studies done on ED patients.
Calf or thigh pain	Present in 16% to 17% of PE and is significantly different from calf or thigh pain in those without PE. This finding is not as strong as swelling, but still increases probability of DVT and therefore PE.

ED, emergency department; PE, pulmonary embolism; PERC, pulmonary embolism rule-out criteria.

TABLE 5
Wells' criteria¹⁷

Wells score for PE	
Factor	Points*
Suspected deep vein thrombosis	3
Alternative diagnosis less likely than PE	3
Heart rate > 100 BPM	1.5
Prior venous thromboembolism	1.5
Immobilization within the previous 4 weeks	1.5
Active malignancy	1
Hemoptysis	1

PE, pulmonary embolism; BPM, beats per minute.

* Risk score interpretation (probability of PE): ≤ 4 points, eligible for exclusion with D-dimer.

TABLE 4
Pulmonary embolism rule-out criteria¹⁶

PERC rule*

1. Clinical low probability (< 15% probability of PE on the basis of a gestalt assessment)
2. Age < 50 years
3. Pulse < 100 BPM during entire stay in the emergency department
4. Pulse oximetry N = 94% at near sea level (> 92% at altitudes near 5,000 feet above sea level)
5. No hemoptysis
6. No prior VTE history
7. No surgery or trauma requiring endotracheal or epidural anesthesia within the last 4 weeks
8. No estrogen use[†]
9. No unilateral leg swelling[‡]

PERC, pulmonary embolism rule-out criteria; PE, pulmonary embolism; BPM, beats per minute; N, normal; VTE, venous thromboembolism.

* All 9 factors must be present to exclude PE.

[†] Oral, transvaginal, or transcutaneous.

[‡] Defined as asymmetrical calves on visual inspection with the patient's heels raised off the bed.

Zusammenfassung:

- bei einem WELLS-Score von 0 oder 1 machen wir den PERC, wenn dieser bei 0 liegt gilt die LAE als ausgeschlossen (Wahrscheinlichkeit <2%, siehe <https://sci-hub.st/10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x>)
- bei einem WELLS-Score von 2,3 oder 4 entscheidet der D-Dimer-Test und
- bei einem WELLS-Score von 5 oder höher braucht es eh die Bildgebung.

Kennt ihr diesen Score? Verwenden wir ihn aus einem bestimmten Grund nicht in der Praxis? Ich hatte noch nie von ihm gehört und finde ihn sehr praktisch im ZNA-Kontext.

Fazit:

PERC-Score kann gerade bei jungen Frauen ohne Kontrazeptiva mit Atemnot und Sorgen eine Hilfe darstellen. Zusätzlich zum Wells-Score.

Fazit Regen:

PERC-Score kann eine wichtige Ergänzung in der Vermeidung von unnötiger weiterer Diagnostik sein und abwendbar gefährliche Verläufe ausschließen.