

53. Journal Club

Mittwoch, 21.9.2022 um 19.00 Uhr online

1. Anämie bei älteren Menschen
2. Virustatika bei Herpes Zoster
3. Calcium-Supplementierung bei Aortenstenose
4. Koronar-CT spart koronare Eingriffe

Anemia in Older Adults

Lanier JB, Park JJ, Callahan RC. Anemia in Older Adults. Am Fam Physician. 2018 Oct 1;98(7):437-442. PMID: 30252420.

<https://www.aafp.org/afp/2018/1001/p437.html>

Anämie bei älteren Menschen (60+) geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher und aber häufiger ein Zufallsbefund. Häufige Ursachen sind Mangelernährung, chronisches Nierenversagen, chronische Entzündung, unbemerkter Blutverlust im Gastrointestinaltrakt - oft bleibt die Ursache aber unklar. Eine ausführliche Anamnese und die Abklärung möglicher Risikofaktoren für oben genannte Ursachen sind am wichtigsten. Folgende Blutwerte sind wichtig: MCV (mikrozytär, normozytär, makrozytär) und Ferritin. Bei Eisenmangelanämie sollte bei älteren Patientinnen eine Gastroskopie/Koloskopie gemacht werden, um Malignität auszuschließen. Bei erhöhtem Ferritin oder makrozytärer Anämie sollte ein Vitamin-B12- und/oder Folsäuremangel, ein myelodysplastisches Syndrom oder Malignität ausgeschlossen werden. Eine Bluttransfusion wird ab einem Hb unter 8g/dl erwogen. Bei Eisenmangelanämie sollte eine orale Substitution von Eisen probiert werden, wobei niedrig dosierte Präparate genauso effektiv sind wie hochdotierte Präparate, aber zu weniger Nebenwirkungen führen. Eine Normalisierung der Hb-Werte erfolgt typischerweise nach 8 Wochen. Parenterale Substitution sollte Patient*innen vorbehalten bleiben, bei denen die orale Therapie nicht ausreicht oder nicht vertragen wird.

Algorithmus:

1. Labor
 1. Mikrozytär
 - Ferritin, Transferrin, evtl TFS (Eisenmangel?)
 - Hb-Elpho (Thalassämie?)
 2. Normozytär
 - BB, CRP, BSG (Entzündung/Infekt?)
 - NW, Reti (Renale Anämie?)
 - Indir. Bili, K, LDH, Reti, Haptoglobin (Hämolyse?)
 - Coombs-Test, evtl Kälte/Wärme-AK (AIHA?)
 - Diff. BB, Reti, LDH, BSG (Aplastische Anämie, Hämoblastose?)
3. Makrozytär
 - Vit. B12, Folsäure
 - Diff. BB, LDH (MDS?)

- BB, LW, IgA, evtl EtG (C2?)
- TSH, evtl fT3, fT4 (Hypothyreose?)

4. **Sonographie** - Trauma - Blutungszeichen?, TU?, LK?, Abszesse?, Leberzirrhose?, Hepato/Splenomegalie? Etc.

Fazit:

Tägliche Herausforderung in der Praxis, insbesondere bei älteren Patienten, da oft multikausal. Bestimmung der Retikulozyten nehmen wir in den Abklärungsalgorithmus auf.

Wirksamkeitsvergleich von alten gegen neue Virustatika bei Herpes zoster

https://www.online-zfa.de/fileadmin/user_upload/EbM-Zoster.pdf

Frage: Sind bei einem Patienten mit Herpes zoster und Indikation für eine antivirale Therapie die neueren Virustatika (Famciclovir, Valaciclovir, Brivudin) dem alten (Aciclovir) vorzuziehen?

Antwort: Die vorliegende Evidenz bezüglich der Überlegenheit der neueren Virustatika gegenüber der etablierten Behandlung mit Aciclovir beim Herpes zoster ist zum Teil widersprüchlich und unzureichend, um eine klare Empfehlung zugunsten der neueren Virustatika auszusprechen. Ziemlich gesichert ist es, dass Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin ebenso gut auf die Hautläsionen und auf den akuten Schmerz wirken wie Aciclovir. Die präventive Wirkung einer antiviralen Therapie hinsichtlich der postherpetischen Neuralgie ist unabhängig von den Wirkstoffen unklar. Die neueren Virustatika sind eventuell wegen der besseren Bioverfügbarkeit und somit der geringeren Einnahmefrequenz zu bevorzugen, da diese eine bessere Patientencompliance erwarten lässt.

Hintergrund

Herpes zoster wird durch das Varicella-zoster-Virus verursacht, das nach einer Varizellen-Infektion in den paraspinalen Ganglien verblieben ist. Die Inzidenz beträgt 3–5 Fälle pro 1000 Einwohner im Jahr. Das Krankheitsbild ist durch gruppiert stehende Bläschen innerhalb einer Rötung gekennzeichnet, die bei Personen mit einem intakten Immunsystem innerhalb eines Dermatoms angeordnet sind. Dazu treten noch unterschiedlich stark ausgeprägte Schmerzen im betroffenen Dermatom auf. Eine mögliche und gefürchtete Folgeerkrankung der Gürtelrose ist die postzosterische Neuralgie, ein teilweise auch über Jahre bestehendes, neuropathisches Schmerzsyndrom. Herpes-zoster-Fälle sind in der Regel selbstlimitierend und klingen von allein wieder ab; bei Kindern nehmen sie meistens einen mildereren Verlauf als bei Erwachsenen. Mit der antiviralen Therapie gibt es eine wirksame Behandlung des Herpes zoster, die Dauer und Ausmaß der Symptome reduzieren und vielleicht auch das Risiko von chronischen Folgen eingrenzen kann.

Die Therapiewahl hängt meistens vom Immunstatus des Patienten und von der Lokalisation und Schwere des Krankheitsbildes ab. Die symptomatische Therapie umfasst nichtsteroidale Antiphlogistika oder auch wechselfeuchte Verbände mit 5 % Silberacetat.

Die systemische antivirale Behandlung bringt den größten Vorteil bei Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko haben, anhaltende oder schwere Symptome zu entwickeln, insbesondere immunkompromittierte Menschen und Personen über 50 Jahre. Der Vorteil einer spezifischen antiviralen Behandlung bei jüngeren und gesunden Leuten ist nicht mit Sicherheit belegt.

Eine frühzeitig begonnene antivirale Therapie verkürzt die Dauer der Erkrankung, beschleunigt die Abheilung der Hautläsionen, lindert in der akuten Phase die Schmerzen, reduziert den akuten Schmerz und somit den Bedarf an Analgetika, senkt die Häufigkeit von Augenkomplikationen und kann sich möglicherweise auch mildernd auf eine postzosterische Neuralgie auswirken. Einige Beobachtungsstudien haben ermittelt, dass die antivirale Therapie den Zosterschmerz reduzieren kann, auch wenn sie nach den in der Fachinformation angegebenen 72 Stunden gestartet wird [\[1, 2\]](#). Es gibt derzeit vier Virustatika, die zur Behandlung des Herpes zoster zugelassen sind: Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin. Aciclovir wurde in den 70er Jahren entwickelt. Mitte der 90er Jahre wurden dann Famciclovir und Valaciclovir auf den Markt gebracht und 5–6 Jahre später Brivudin. Aciclovir soll fünfmal am Tag (alle 4–5 Stunden) für 7 Tage verabreicht werden. Hingegen sollen Famciclovir und Valaciclovir nur dreimal und Brivudin sogar nur einmal am Tag eingenommen werden. Die drei neuen Virustatika, die wesentlich teurer sind (insbesondere Brivudin), werden immer wieder als bessere Alternativen zum Aciclovir dargestellt.

Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Reduziert bei Menschen mit einem Herpes zoster (P) die Einnahme der neueren Virustatika Famciclovir, Valaciclovir oder Brivudin (I) stärker als Aciclovir (C) die Dauer der Hautläsionen, die Dauer und Intensität von Schmerzen und die Inzidenz der postzosterischen Neuralgie (O)?

Suchstrategie

- Leitliniensuche: AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, London), NCG (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), NZGG (New Zealand Guidelines Group), Finnische EbM-Guidelines (The Finnish Medical Society Duodecim), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin)
- Suche nach Reviews und Trials in sekundären und primären Datenbanken: Cochrane Library, Clinical Evidence, UpToDate, Pubmed.

Ergebnisse

Leitlinien

In den durchsuchten Leitliniensammlungen wurden keine spezifischen Leitlinien zum Herpes zoster gefunden. In den finnischen **EBM-Guidelines** [\[3\]](#) werden Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir als Virustatika empfohlen, ohne auf eventuelle Wirksamkeitsunterschiede einzugehen.

Wir fanden als einzige von Fachgesellschaften erarbeitete Leitlinie folgende „European consensus-based (S2k) guideline on the management of herpes zoster – guided by the **European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of**

Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment”, die 2016 erschienen ist [\[4\]](#). Die Autoren schreiben, dass eine geringe Evidenz für eine Wirksamkeitsüberlegenheit von Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin gegenüber Aciclovir bezüglich unterschiedlichen Outcomes vorliege. Diese geringe Evidenz aus manchen Studien könne aber nicht durch alle anderen vorliegenden Studien bestätigt werden. Bei der Wahl des Virustatikum sollen daher andere Faktoren berücksichtigt werden, wie zum Beispiel die Kosten.

In einer Konsensuskonferenz der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.** zur antiviralen Therapie des Zoster von 2002 kam man zu folgender Schlussfolgerung: Brivudin, Famciclovir, Valaciclovir und Aciclovir sind bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die kutanen Zosterläsionen als nahezu gleichwertig einzuschätzen. Klinische Studien weisen in Bezug auf die Dauer des zosterassoziierten Schmerzes (akuter Zosterschmerz und postzosterische Neuralgie) eine signifikant bessere Wirkung von Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir im Vergleich zu Aciclovir (oral) aus. In ihrer Wirkung auf die Dauer der postzosterischen Neuralgie sind Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir gleich wirksam.

Sekundäre Datenbanken

UPTODATE bevorzugt Valaciclovir oder Famciclovir im Vergleich zu Aciclovir wegen der weniger häufigen Einnahme. Kleine komparative Trials konnten die Überlegenheit eines Wirkstoffes über den anderen nicht eindeutig beweisen [\[5, 6\]](#).

In der **Cochrane Library** findet man nur eine Übersichtsarbeit [\[7\]](#), die versucht hat, Aciclovir mit Valaciclovir bei der Behandlung von Herpes zoster ophtalmicus zu vergleichen. Die Autoren fanden nur eine einzige kleine verwendbare Studie dazu, die auch aufgrund von methodologischen Mängeln keine Aussage ermöglicht.

In **Medscape** findet man eine Zusammenfassung der Therapieempfehlungen der International Association for the Study of Pain (IASP) und der American Academy of Family Physicians (AAFP) vom Oktober 2017. Für die IASP zeigen Brivudin, Famciclovir, und Valaciclovir eine größere Wirksamkeit als Aciclovir. Für die AAFP sind sie gleichwertig [8–11].

Die **MAYO Clinic** spricht sich in einer Übersichtsarbeit von 2009 für Valaciclovir und Famciclovir aus, vor allem, weil sie für den ambulanten Patienten in der Einnahme praktischer sind [\[12\]](#).

Eine andere Übersichtsarbeit von **McDonald et al.** von 2012 [\[13\]](#) die zwölf Studien mit insgesamt 7277 Patienten eingeschlossen hat, vergleicht die Virustatika gegen Zoster (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin) gegeneinander. Laut den Autoren zeigten sowohl Valaciclovir als auch Famciclovir im Vergleich zu Aciclovir eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität bis zu 1 bis 4 Monaten nach Krankheitsbeginn. DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) empfiehlt aber diese Schlussfolgerungen mit Vorsicht einzuschätzen, da potentielle Bias in der Übersichtsarbeit zu finden waren und die Evidenzgrundlage gering war.

Kommentar

Die aktuelle Datenlage scheint die Überlegenheit bezüglich der Reduktion der Herpes-zoster-assoziierten Symptome für die neuen Virustatika gegenüber Aciclovir nicht mit Sicherheit zu bestätigen. Es gibt auch keine belastbare Evidenz, dass die antivirale Therapie das Risiko der postzosterischen Neuralgie senken kann. Die neuen Virustatika haben aber den nicht unerheblichen Vorteil des für den Patienten leichteren Einnahmemodus, was die Compliance und somit auch den Therapieerfolg sicher fördert.

Susanne: dieser EBM-Artikel ist aus 2018, aber auch in der danach erschienenen Leitlinie der Dermatologen von 2019 wurde keine neue Evidenz für Überlegenheit einer Substanz gefunden. ZITAT, „ Die Evidenz für die Überlegenheit von Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin gegenüber oralem Aciclovir hinsichtlich der unterschiedlichen Outcomes ist unsicher. Brivudin bietet den Vorteil einer reduzierten Einnahmefrequenz, ist aber nicht in allen Ländern verfügbar. Aciclovir verursacht die geringsten Kosten. Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten sowie aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Arzneimittelinteraktionen bei Patienten, die in den letzten vier Wochen mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Medikamenten (z. B. 5-Fluorouracil, Flucytosin) behandelt wurden. Nierenwertbedingte Dosisanpassungen bei der Gabe von Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir notwendig.“.

Übersicht: Übersicht über Dauer und Dosierung der antiviralen Standardsystemtherapie bei Zoster aus LL, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-023l_S2k_Diagnostik-Therapie-Zoster-Postzosterneuralgie_2020-09.pdf

Präparat	Dosierung	Einnahme-/ Verabreichungshäufigkeit	Dauer
Valaciclovir oral	1000 mg	3 x tgl.	7 Tage
Aciclovir oral	800 mg	5 x tgl.	7 Tage
Aciclovir i. v. *	8-10 mg/kg KG	3 x tgl.	7-10 Tage
Famciclovir oral	500 mg	3 x tgl.	7-10 Tage
Brivudin oral	125 mg	1 x tgl.	7 Tage

Arzneimitteltelegramm zu Brivudin: „ Angesichts des bedrohlichen Interaktionspotenzials und fehlender Belege eines Wirkvorteils beispielsweise gegenüber Aciclovir erachten wir weiterhin die Marktrücknahme von Brivudin als einzige zuverlässige Strategie im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes.

Und über Famciclovir : Für die behauptete raschere Schmerzlinderung durch Famciclovir fehlen hinreichende Belege. Es verhindert eine postherpetische Neuralgie ebensowenig wie Aciclovir. Sofern ein Virustatikum angezeigt ist, bleibt Aciclovir Mittel der Wahl, von dem deutlich preiswertere Nachfolgepräparate erhältlich sind.

Fazit:

Wir verwenden weiter das Standardmedikament Aciclovir, bei Brivudin hohe Zuzahlung für den Patienten. Lokale Behandlung mit Anaesthesulf oder Tannosynt Lotio.

Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis

Kassis N, Hariri EH, Karrthik AK, *et al*; *Heart* 2022;**108**:964-972.

Nach einer großen retrospektiven longitudinalen Kohortenstudie aus Cleveland ist eine langfristige kontinuierliche Kalzium-Supplementierung mit oder ohne Vitamin D3 bei Patienten mit kalzifizierter Aortenstenose mit einer signifikant höheren Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert sowie mit einer höheren Rate operativer Korrekturen der Aortenklappe. Der Grund für die schlechtere Prognose mit Kalzium-Supplementen liegt nicht in einem schnelleren Fortschreiten des Vitiums, sondern wahrscheinlich in vermehrten kardiovaskulären Komplikationen. Diese Beobachtung ist zwar nicht neu, jedoch häufen sich die Indizien für einen kausalen Zusammenhang mit der Kalziumeinnahme. Solange die Zusammenhänge noch nicht vollständig geklärt sind, sollte eine Kalzium-Supplementierung nur bei eindeutiger Indikation, z.B. bei Erkrankungen mit manifestem Kalziummangel, und nicht bei zweifelhaften Indikationen erfolgen, insbesondere nicht bei kardiovaskulären Risikopatienten.

Fazit:

Wir verordnen bei Osteoporose Vitamin D alleine ohne Calcium, Vorsicht bei Calciumsubstitution bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Koronar-CT spart invasive Eingriffe

Info Med screen :

Nur bei knapp der Hälfte der zur Abklärung von Brustschmerzen zugewiesenen Personen wird bei der Koronarographie eine obstruktive koronare Herzkrankheit gefunden.

In einer internationalen Multicenter-Studie wurden 3561 Männer und Frauen mit stabilen rezidivierenden Brustschmerzen nach dem Zufall entweder initial mit einer Herz-Computertomographie (CT) oder direkt invasiv mit Koronarographie (CA) abgeklärt. Die Vortestwahrscheinlichkeit signifikanter Koronarstenosen oder -verschlüsse wurde in der CT-Gruppe mit median 36,6% und in der CA-Gruppe mit 37,9% errechnet. Entsprechend den Befunden wurden die Teilnehmenden gemäss den üblichen Richtlinien behandelt. In beiden Gruppen wurde bei je 25,7% der untersuchten Personen eine obstruktive koronare Herzkrankheit (Verschlüsse oder Stenosen $\geq 50\%$) nachgewiesen. In der CT-Gruppe benötigten 22,3% anschliessend eine Koronarographie, darin eingeschlossen 103 Personen (5,7%) mit nicht diagnostischem CT-Resultat. Katheterbehandlungen und Bypassoperationen wurden in der CT-Gruppe deutlich weniger häufig als in der CA-Gruppe durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie (Herz-Kreislauf-Tod, symptomatischer Herzinfarkt oder

Hirnschlag) wurde innerhalb einer Beobachtungszeit von median 3½ Jahren von 38 Personen aus der CT-Gruppe und 52 aus der CA-Gruppe erreicht. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Komplikationen im Zusammenhang mit der initialen Abklärung und Behandlung ereigneten sich 9-mal (0,5%) in der CT- und 33-mal (1,9%) in der CA-Gruppe (Hazard Ratio 0,26, 95% CI 0,13-0,55). Werden die Komplikationen zum primären Endpunkt dazugerechnet, so ist der Unterschied mit 50 Personen aus der CT-Gruppe (2,8%) und 80 aus der CA-Gruppe (4,6%) signifikant (HR 0,60, 95% CI 0,42-0,85). Am Studienende berichteten in beiden Gruppen gleich viele Personen über Angina pectoris, und auch die mit verschiedenen Scores gemessene Lebensqualität war identisch. Kommentar;

Einmal mehr gilt «less is more»:

Bei intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit lassen sich durch eine initiale Stratifizierung mit Koronar-CT rund drei Viertel der Koronarographien einsparen. So erreicht man mit weniger invasiven Behandlungen und weniger Komplikationen mindestens gleich gute Therapieerfolge. Bei stabiler Angina pectoris wirken Eingriffe zur koronaren Revaskularisation generell nur symptomatisch, verbessern aber gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie gemäss mehreren anderen Studien die Prognose nicht. Beim ST-Hebungs-Myokardinfarkt hingegen verbessert die sofortige Revaskularisation die Prognose entscheidend, indem sie Myokard vor dem Untergang rettet.

Link zum Volltext :

(Randomisiert-kontrollierte Studie): DISCHARGE Trial Group, Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med. 2022 Apr 28;386(17):1591-602. infomed-screen, Jahrgang 26, scr3020 Seite 1/1 PDF-Datei am 31. Juli 2022 für Wolfgang Blank

Fazit:

Wir hoffen, dass diese Leistung zur Stufendiagnostik bald von der GKV übernommen wird, bis dahin Alternative: Myocardszintigraphie.