



Liebe Leserinnen und Leser,

wir wünschen Ihnen mit unserer letzten Ausgabe für das Jahr 2022 interessante Impulse, eine wundervolle Weihnachtszeit und einen guten Start in das Jahr 2023!

Bleiben Sie gesund!

Susanne Dolfen

Leiterin des Bereichs Ambulante Versorgung bei der AOK Nordost. Die Gesundheitskasse.

Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der Atemwege

Während in den vergangenen drei Jahren COVID das vorherrschende Thema war, stehen nun wieder die „klassischen“ Atemwegsinfektionen und die damit verbundene Fragestellung nach der richtigen Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie im Vordergrund. In der CHANGE-3-Studie, einer prospektiv randomisierten Studie, wird vergleichend die Wirksamkeit verschiedener Interventionen zur Verringerung der Häufigkeit von Antibiotikaverordnungen bei akuten Infektionen der Atemwege untersucht [1]. In diesem Kontext erfolgte eine Publikation in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) zur Erwartungshaltung der Patienten mit akuten Atemwegsinfekten in hausärztlichen Praxen. Es wurde gezeigt, dass sich 13,3 % der Patienten die Verordnung eines Antibiotikums erhofft hatten und 16,7 % die Verordnung eines Antibiotikums erhielten. Während weniger als 10 % der Patienten, die sich kein Antibiotikum erhofften, dieses erhielten, wurde für nur mehr als 50 % der Patienten mit einem Wunsch nach einem Antibiotikum, eine entsprechende Verordnung ausgestellt [2]. Das Ansprechen und Managen der Erwartungshaltung ist daher ein wichtiges Element der Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Ebenso wichtig ist die Arzneimitteltherapiesicherheit und damit der Schutz der Patienten vor vermeidbarer Schädigung, wie die folgenden Fallbeispiele verdeutlichen.

Ein 63-jähriger Patient wurde beim Hausarzt wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie mit Azithromycin behandelt. Dem Hausarzt war nicht bekannt, dass der Patient gleichzeitig vom Neurologen Citalopram aufgrund einer Depression erhielt.

Beide Arzneimittel können das QT-Intervall verlängern und sind daher in Kombination kontraindiziert. Der Patient verstarb in Folge der antibiotischen Therapie an einem plötzlichen Herztod [3]. Das kardiovaskuläre Risiko ist sowohl für Azithromycin als auch für Citalopram gut dokumentiert [4, 5], wird aber häufig nicht erkannt oder berücksichtigt.

Die Kenntnis der Gesamtmedikation sowie der Arzneimittelinteraktionen ist entscheidende Voraussetzung für das sichere Verordnen von Antibiotika, wie auch der folgende Fall demonstriert. Bei einem 73-jährigen Patienten, der wegen einer chronisch lymphatischen Leukämie Ibrutinib erhält, wurde die Diagnose einer COVID-Erkrankung gestellt und die Therapie mit Paxlovid eingeleitet. Das Arzneimittel Paxlovid enthält neben Nirmatrelvir auch Ritonavir. Übersehen wurde, dass Ritonavir den Abbau von Ibrutinib hemmt und damit die Toxizität deutlich erhöht [6]. Die bei einer Kombination vorzunehmende Reduktion der Ibrutinib-Dosis um 50 % erfolgte nicht und der Patient entwickelte schwere Symptome einer Ibrutinib-Überdosierung [7].

Schutz(impfung) ist besser als Behandlung

Die evidenzbasierten Empfehlungen für Impfungen gegen COVID, Influenza und Pneumokokken werden von der Ständigen Impfkommission (STIKO) kontinuierlich der aktuellen Datenlage angepasst. Die STIKO empfiehlt für Personen ab 60 Jahren die jährliche Influenza-Impfung im Herbst mit einem inaktivierten quadrivalenten Hochdosis-Impfstoff. Die Influenza-Impfung kann simultan mit einer COVID-(Booster-)Impfung verabreicht werden. Die Injektion soll jeweils an unterschiedlichen Gliedmaßen erfolgen. Auch die Impfung gegen Pneumo-

kokken ist wichtig. Das Risiko einer schwer verlaufenden Erkrankung an Pneumokokken ist altersabhängig. Besonders gefährdet sind Kinder in den ersten beiden Lebensjahren und ältere Menschen. Die STIKO empfiehlt die Pneumokokken-Impfung für alle Säuglinge ab dem Alter von 2 Monaten, für alle Menschen ab dem Alter von 60 Jahren und für Menschen, die an chronischen Krankheiten der Lunge oder des Herzens, an einem behandlungsbedürftigen Diabetes oder an bestimmten neurologischen Krankheiten leiden.

Husten-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie

Ein gerade aktuell häufiges Problem stellt Husten als Symptom von Atemwegsinfektionen dar. Die aktualisierte S3-Leitlinie „Akuter und Chronischer Husten“ der DEGAM gibt hier eine gute Handlungsorientierung. Die häufigste Ursache für akuten Husten (< 3 Wochen Dauer) sind selbstlimitierende Virusinfekte. Ohne Hinweise auf ernste Erkrankungen („Red Flags“) sind weder Röntgen noch Sputum-Diagnostik indiziert. Antibiotika sollten nicht verordnet werden. Zur Verbesserung des Nachtschlafs kann in Ausnahmefällen kurzfristig Codein eingesetzt werden, obwohl Antitussiva den Hustenreiz nicht besser als Placebos unterdrücken. Opiatypische Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotential müssen beachtet werden. Für Expektorantien und Mukolytika zur Verflüssigung des Schleims bei produktivem Husten gibt es nur eine schwache Evidenz bezüglich einer Verbesserung der Symptomatik [8, 9]. Die Leitlinie rät daher von der Verordnung von Expektorantien und Mukolytika ab.

Indikation und Auswahl antibiotischer Therapie

Die Infektionen der unteren Atemwege – die etwa ein Drittel aller Atemwegsinfektionen ausmachen – werde vor allem durch Viren verursacht, sodass die Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie nur nach gründlicher Anamnese und bei Hinweisen auf eine bakterielle Infektion erfolgen soll.

Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ist in aller Regel eine Viruserkrankung und selbstlimitiert. Nur bei schwerem anhaltenden Verlauf oder bei Patienten mit Asthma bronchiale ist eine Antibiotikatherapie in Betracht zu ziehen. Wegen einer oftmals gegenläufigen Erwartungshaltung von Patienten sind daher Strategien erforderlich, um unnötige Antibiotikaverschreibungen zu vermeiden. Bewährt hat sich hierbei das „Delayed Prescribing“, das Vereinbaren einer Antibiotikaverordnung erst bei Persistenz der Symptome und das Anbieten eines dann organisatorisch leichten Zugangs zum Rezept („Abholen ohne Wartezeit“).

Akute Exazerbation einer COPD

Akute Exazerbationen der COPD sind in etwa der Hälfte der Fälle infektbedingt. Infekte werden hierbei zu 75 % durch Viren verursacht. Patienten mit leichtgradiger Exazerbation und COPD Schweregrad GOLD I und II benötigen in der Regel keine Antibiotika. Patienten mit COPD Schweregrad III und IV sollten Antibiotika erhalten, wenn sie Dyspnoe mit eitrigem Auswurf haben. Mittel der Wahl ist hier Amoxicillin, Alternativen sind Doxycyclin oder neuere Makrolide. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 7 Tage, bei Azithromycin wegen der langen Halbwertszeit nur 3 Tage. Bei Therapieversagen oder Antibiotikavortherapie ist eine nach erwarteten Erregern



individuelle Therapieentscheidung nötig. Bei häufigen Exazerbationen und FEV1 < 50 % des Sollwertes werden überwiegend Enterobacteriaceae nachgewiesen.

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

In fast der Hälfte der Fälle sind Pneumokokken auslösende Erreger der CAP, seltener Hämophilus influenzae und Klebsiellen. Wichtigste Differentialdiagnose ist die Influenza. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach Schweregrad, Alter und Risikofaktoren für gramnegative Erreger (Pseudomonas, Legionellen). Bei leichter Erkrankung ist Amoxicillin das Mittel der Wahl, das gut gegen Pneumokokken und Hämophilus wirksam ist. Orale Cephalosporine werden nicht mehr empfohlen, weil sie mit dem Risiko der Ausbreitung von ESBL bildenden Erregern und Therapieversagen verbunden sind. Bei Komorbiditäten wird Amoxicillin/Clavulansäure als Primärtherapie empfohlen. Fluorchino-

lone sind zwar als Zweitlinienpräparate bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen von Betalaktamantibiotika oft wirksam, sollten aber wegen des Risikos schwerer Nebenwirkungen nur verschrieben werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Die Antibiotikatherapie kann 2 - 3 Tage nach Fieberfreiheit beendet werden und sollte nicht länger als 7 Tage erfolgen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass wir kein Erkenntnis-, sondern ein Umsetzungsproblem haben. In der CHANGE-3 Studie gab jeder vierte befragte Patient an, dass Antibiotika gegen Virusinfektionen wirksam sind [2]. Das zeigt die dringende Notwendigkeit einer umfassenden Information der Patienten.

Quellen:

1. Poss-Doering, R., et al., Converting habits of antibiotic use for respiratory tract infections in German primary care (CHANGE-3) - process evaluation of a complex intervention. BMC Fam Pract, 2020. 21(1): p. 274.
2. Wollny, A., et al., [Acute respiratory tract infections and antibiotic prescriptions: What are patients' expectations?]. Dtsch Med Wochenschr, 2022. 147(18): p. e82-e90.
3. Svanstrom, H., B. Pasternak, and A. Hviid, Cardiovascular risks with azithromycin. N Engl J Med, 2013. 369(6): p. 580-1.
4. Mosholder, A.D., et al., Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Engl J Med, 2013. 368(18): p. 1665-8.
5. Pharma, L., Rote-Hand Brief Citalopram. 2012.
6. Azanza, J.R., et al., Interactions listed in the Paxlovid fact sheet, classified according to risks, pharmacological groups, and consequences. Rev Esp Quimioter, 2022. 35(4): p. 357-361.
7. Gribben, J.G., et al., Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. Br J Haematol, 2018. 180(5): p. 666-679.
8. Matthys, H., et al., Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. Arzneimittelforschung, 2000. 50(8): p. 700-11.
9. Smith, S.M., K. Schroeder, and T. Fahey, Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014(11): p. CD001831.

Arzneimittel-Richtlinie aktuell: Febuxostat

Febuxostat ist zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Patienten mit Uratablagerungen zugelassen, die sich klinisch in Form von Gichtarthritis und/oder Gichttophi manifestieren.

Mittel der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen chronischen Hyperurikämie ist Allopurinol. Eine Überlegenheit von Febuxostat gegenüber Allopurinol hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit konnte nicht belegt werden. Febuxostat sollte nur bei Unverträglichkeit bzw. bei unzureichender Senkung des Harnsäurespiegels durch Allopurinol verordnet werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im August 2022 beschlossen, diesen

Sachverhalt in die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) aufzunehmen.

Der Wirkstoff Febuxostat in der Indikation chronische Hyperurikämie ist nicht verordnungsfähig, solange er Mehrkosten im Vergleich zu Allopurinol verursacht. Die Verhinderung hyperurikämischer Zustände ist mit Allopurinol ebenso zweckmäßig und kostengünstiger zu erreichen. Verordnungsfähig ist **Febuxostat** für Patienten, die eine **Unverträglichkeit oder ein hohes Risiko für eine Unverträglichkeit gegenüber Allopurinol** aufweisen oder bei denen ein **Therapieversuch mit patientenindividuell optimierter indikationsgerechter Therapie mit Allopurinol erfolglos geblieben ist**.

Nicht zu vergessen ist das erhöhte Risiko für kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität bei mit Febuxostat behandelten Patienten.

Quellen:

- Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) - Nummer 29a (Febuxostat)
- KBV Wirkstoff AKTUELL 5/2014 Febuxostat
- BfArM, Rote-Hand-Brief zu Adenuric und anderen febuxostathaltigen Arzneimitteln vom 27.06.2019



**Gemeinsamer
 Bundesausschuss**

Rezept im Fokus: Doppelte RAAS-Blockade – Eine häufig übersehene Interaktion

Krankenkasse bzw. Kostenträger Gebühr frei AOK Nordost		Hilfs- Impf- Spr- St- Begr- mittel stoff Becher Pflicht 6 7 8 9		Apotheken-Nummer / IK	
Name, Vorname des Versicherten geb. am		Zuzahlung		Gesamt-Brutto	
Kostenträgerkennung		5, 67		94, 01	
Versicherten-Nr.		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.		Faktor	
Status		1. Verordnung		1	
Betriebsstätten-Nr.		13878342		5667	
Arzt-Nr.		2. Verordnung		1	
Datum		02859347		2293	
08.03.22		3. Verordnung		1	
		01983648		1441	
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)		Vertrauensarztstempel			
VOCADO 20MG/5MG FTA 98 St N3 PZN07294186 >>1-0-0<<					
BISOPROLOL RAT C5MG/12.5MG 5mg FTA 100St N3 PZN02859347 >>1-0-0<<					
RAMILICH 5MG TABLETTEN 5mg TAB 100St N3 PZN01983648 >>1-0-0<<					
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Abgabedat in der Apot		Unterschrift des Arztes Muster 16 (10.2014)	
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer			

Endpunkte unterschieden sich in der ONTARGET-Studie weder zwischen der ACE-Hemmer- und Sartan-Gruppe, noch zwischen der Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und Sartan. Negative Effekte, wie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall, Hyperkaliämie oder Störung der Nierenfunktion waren dagegen deutlich häufiger in der Gruppe der doppelten RAAS-Blockade.

Im vorliegenden Rezeptbeispiel wird Vocado 20 mg/5 mg (Kombination aus Olmesartan und Amlodipin), gleichzeitig mit Ramilich 5 mg verordnet. Die Kombination aus Ramipril und Olmesartan bietet für den Patienten keine therapeutischen Vorteile.

Fazit:

Insbesondere bei der Umstellung von einem ACE-Hemmer auf ein Sartan auf Grund von Unverträglichkeiten, wie einem unproduktivem Husten, ist es wichtig, das Absetzen des ACE-Hemmers nicht zu vergessen. Bei Diabetes mellitus oder höhergradiger Niereninsuffizienz ist diese Kombinationstherapie sogar kontraindiziert.

Quellen:

- Karow, T. et al, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfadens für Studium und Praxis, 2018. 26. Auflage: S.111 ff
- Hasenfuß, G., et al, Klug entscheiden: No. Hos bei Medikamentenkombis. Deutsches Ärzteblatt 2021; 118(12): A-630/B-530

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist Therapiestandard bei der Behandlung von Bluthochdruck oder anderen kardialen Erkrankungen.

Therapeutisch gibt es unterschiedliche Möglichkeiten in die RAAS-Kaskade einzugreifen.

Beim physiologischen Prozess wird das Angiotensinogen durch Renin in Angiotensin I und dieses durch das Angiotensin Converting Enzym (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt. Der verordnete ACE-Hemmer

Ramipril verhindert diese Umwandlung. Das Angiotensin II löst durch Interaktion mit dem AT1-Rezeptor unterschiedliche biologische Effekte aus, die unter anderem eine Steigerung des Blutdrucks zur Folge haben. Olmesartan inhibiert den AT1-Rezeptor und verhindert dadurch ebenfalls die Signalweitergabe.

In der Vergangenheit erhoffte man sich durch doppelte RAAS-Blockade einen größeren kardiovaskulären Nutzen. Große kontrollierte Langzeitstudien (ONTARGET-Studie, ALTITUDE-Studie) konnten diese These nicht bestätigen. Kardiovaskuläre

Tapentadol – regionale Unterschiede im Blickpunkt

In unserer Reihe „Wirkstoff im Spotlight“ berichteten wir in der **Ausgabe 04/2019** ausführlich über das Schmerzmittel Tapentadol. Bei Tapentadol konnte in der Behandlung von starken Schmerzen gegenüber den gängigen stark wirksamen Opioiden wie Morphin, Hydromorphon und Oxycodon kein Vorteil nachgewiesen werden. Randomisierte kontrollierte Studien stehen nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung. Die fehlende Evidenz spiegelt sich in den Empfehlungen diverser Leitlinien, die das Thema Schmerz adressieren, wider. So sollte der Einsatz von Tapentadol kritisch hinterfragt werden und nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Betrachtet man die Verordnungshäufigkeit des Wirkstoffs Tapentadol in den Gebieten Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern, fallen ungewöhnlich große Unterschiede auf.

Die Verordnungsmenge wird in der Grafik als Defined Daily Dose (DDD) je 1000 Versicherte angegeben, um eine Vergleichbarkeit der Werte herzustellen. Bei der DDD handelt es sich um eine statistische Größe. Diese stellt die Dosis eines Medikaments dar, die bei einer bestimmten Indikation im Durchschnitt pro Tag verordnet wird.

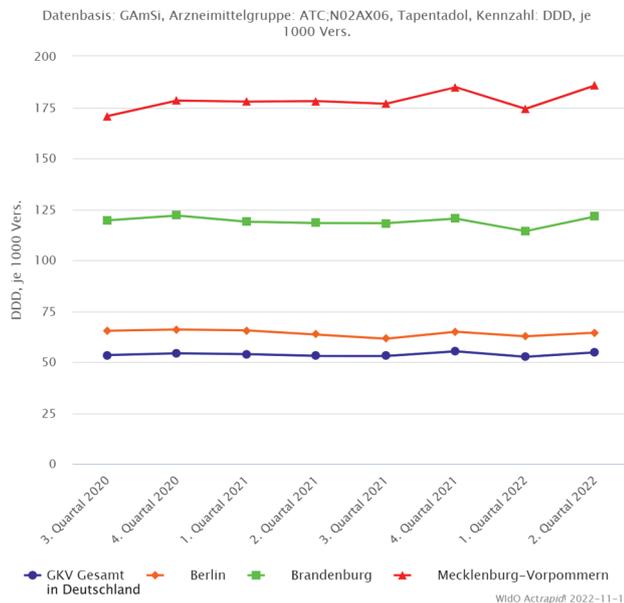
In den letzten 2 Jahren wurden in den Bundesländern Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern durchgängig mehr DDD an Tapentadol verordnet als im Bundesdurchschnitt. In Brandenburg überschreitet die Verordnungsmenge das Doppelte und in Mecklenburg-Vorpommern

sogar das Dreifache des Bundesdurchschnitts.

Die Suche nach der Ursache für diese hohe Anzahl an Tapentadolverordnungen im Nordost-Gebiet und dem großen regionalen Unterschied bleibt bestehen. Denn neben der fehlenden Evidenz ist Tapentadol mit mind. 10,95 Euro je DDD der mit Abstand teuerste Wirkstoff in der Gruppe der Opiode. Im Vergleich dazu kostet das starkwirksame Opioidanalgetikum Hydromorphon mit 5,47 Euro je DDD nur etwa halb so viel.

Übrigens: In den aktuellen Arzneimittelvereinbarungen einiger Bundesländer sind Zielquoten zu Tapentadol für bestimmte Facharztgruppen festgelegt.

Actrapid! NG Auswertung: Überblick



Quellen:

- KBV Wirkstoff AKTUELL 05/2018 Tapentadol
- W.-D. Ludwig, B. Mühlbauer, R. Seifert (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021, Springer Nature 2021, S. 169-174
- S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. AWMF-Nr. 030/114. 12. September 2019
- S3 Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung, 2020, AWMF Nr. 145/003
- Nationale Versorgungsleitlinie: Nicht-Spezifischer Kreuzschmerz, Langfassung, 2. Auflage 2017, Version 1, AWMF Nr. nvl-007
- Erweiterte S3 Leitlinie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion, September 2020, AWMF Nr. 128/001OL
- S3 Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie, Februar 2020, AWMF Nr. 032/054OL

Kontakt

AOK Nordost. Die Gesundheitskasse.
 Arzneimittelversorgung
 14456 Potsdam

E-Mail-Service: www.aok.de/nordost/mail
 Internet: www.aok.de/nordost
 Telefon: 0800 265080-24000 (kostenfrei)

Dies ist eine Information gemäß § 73 Absatz 8 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).
 Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: www.aok.de/gp.

Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost. Die Gesundheitskasse., Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam
 Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung | Vertretungsberechtigt: Daniela Teichert – Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, Hans-Joachim Fritzen – Stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes der AOK Nordost

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral.

Bilder: AOK-Mediendienst, Logo „Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)“, juristische Person des öffentlichen Rechts, Wegelystr. 8, 10623 Berlin