

# Optimierung der Pharmakotherapie

Eine Information nach § 73 Abs. 8 SGB V

Nr. 18 • Juli 2011

Informationen und Vorschläge der Kassenärztlichen Vereinigung und der Verbände der Krankenkassen Westfalen-Lippe [zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise](#).

Wir möchten Sie bei der Optimierung der Pharmakotherapie unterstützen. Dazu gehört, vorhandene Sparpotenziale auszuschöpfen, damit auch genügend Spielraum für notwendige Innovationen bleibt. Zu ausgewählten Indikationsgebieten werden an dieser Stelle Angaben zu den Verordnungskosten in Westfalen-Lippe gemacht und Kosten für verschiedene Wirkstoffe und Therapieansätze verglichen. Diese Vorschläge und deren Begründung sind keine umfassende Darstellung eines Therapiegebietes wie zum Beispiel die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir aktualisieren die Verordnungsdaten und ergänzen unsere Informationen über Antibiose aus der Optimierung Nr. 15 von 2008.

## Übersicht umsatzstarker Antibiotika in Westfalen-Lippe im Jahr 2010

Wirkstoff	Kosten Tsd. Euro	DDD in TSD	DDD-Kosten EUR	Hinweise/Generation	*
<b>Gesamtkosten Antibiotika</b>	<b>83.504</b>	<b>45.609</b>			
Amoxicillin	11.168	11.628	0,96	erw. Wirkungsspektrum	■
Ciprofloxacin	7.302	2.218	3,29	Fluorchinolon II	■
Cefaclor	5.841	2.266	2,58	Cephalosporine 2. Generation	■
Cefuroxim	5.833	3.542	1,65	Cephalosporine 2. Generation	■
Clarithromycin	4.035	2.456	1,64	Makrolid	■
Doxycyclin	3.913	6.089	0,64	Standard	■
Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	3.625	583	6,22		■
Phenoxymethylpenicillin	3.535	2.378	1,49	Standard	■
Azithromycin	3.526	1.265	2,79**	Makrolid	■
Roxithromycin	3.493	1.757	1,99	Makrolid	■
Sulfamethoxazol und Trimethoprim	3.483	1.927	1,81	Harnwegstherapeutikum	■
Levofloxacin	2.999	1.047	2,86	Fluorchinolon III	■
Cefixim	2.777	790	3,52	Cephalosporine 3. Generation	■
Clindamycin	2.402	871	2,76	Lincosamid	■
Moxifloxacin	2.156	302	7,13	Fluorchinolon IV	■
Tetracycline und Hustenmittel	1.665	1.694	0,98	nach AM-RL ausgeschlossen	■
Erythromycin	1.580	802	1,97	Makrolid	■
Cefpodoxim	1.512	357	4,24	Cephalosporine 3. Generation	■
Rest	12.659	3.637	3,48		■

\* Die Ampelfarbe zeigt den grundsätzlichen medizinischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe an:

■ 1. indikationsbezogen Standard

■ 2. Alternative zum Standard

■ 3. nur wenn 1 und 2 begründet nicht einsetzbar

\*\* Hohe DDD-Kosten durch kurzzeitige Therapiedauer bedingt

### Bakterielle Infektionen – Antibiotikatherapie

Ein unkritischer und zu flächendeckender Einsatz von Antibiotika fördert die Ausbildung von Resistenzen und daraus resultierende therapeutische Probleme, wie z. B. MRSA. Im Vergleich zu uns führen in den Niederlanden u. a. weniger Antibiotikaverordnungen zu weniger MRSA.

Für die häufigsten ambulanten bakteriellen Infektionen sind hier Informationen zu Erregerspektrum und Wirkstoffauswahl zusammengestellt.

#### Prinzipien der Antibiotikatherapie

- Antibiotika sollten nur bei begründet vermuteten oder nachgewiesenen bakteriellen Infektionen eingesetzt werden.
- Bei unbekanntem Erreger wird insbesondere bei den häufigen Atemwegs- und Harnwegsinfektionen meist mit einer „kalkulierten“ Antibiotikatherapie begonnen, die den mit der größten Wahrscheinlichkeit infektauslösenden Erreger erfasst. Dabei sind das zu erwartende Erregerspektrum und die Resistenzlage, Ort und Schwere der Erkrankung, Begleiterkrankungen, Nieren- und Leberfunktion, Wechselwirkungen, das Alter des Patienten sowie bekannte Überempfindlichkeiten zu berücksichtigen (die Entnahme von Material zur möglicherweise notwendigen Bestimmung eines Resistogramms sollte in Betracht gezogen werden.).
- Bei bekanntem Erreger sollte gezielt nach Antibiogramm therapiert werden.
- Die Antibiotikatherapie kann häufig unter Beachtung indikationsspezifischer Ausnahmen<sup>1</sup> bei klinischer Besserung oft ein bis zwei Tage nach Entfieberung und Normalisierung der Laborwerte abgesetzt werden.
- Zweckmäßige Verlaufparameter sollten vorab festgelegt und in geeigneten Abständen überprüft werden.
- Es gibt nur wenige gesicherte Indikationen für eine Antibiotikaprophylaxe (2, S. 303ff; 3, S. 89; 4).

<sup>1</sup> Bei Atemwegsinfekten z. B. sollte beim Nachweis von Mykoplasmen oder Chlamydien 10-14 Tage, bei Legionellen abhängig vom Schweregrad 12-21 Tage behandelt werden. Bei Gabe von Azithromycin sind wegen der langen Halbwertszeit der Substanz 3-5 Tage ausreichend.

## Alt = schlecht? Neu = gut?

Auch wenn diese Auffassung weit verbreitet ist, gilt dies in der Antibiotikabehandlung nicht. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) stellt fest (3, S. 89):

„In den letzten Jahren kamen einige bemerkenswerte Neuentwicklungen hinzu. Hierzu zählen Daptomycin, Telithromycin, Linezolid und Tigecyclin. Sie haben ihre besonderen („Nischen“-)Indikationen. Bemerkenswert ist, dass die alten Antibiotika oft unübertroffen sind: z. B. gibt es keinen *Streptococcus pyogenes*, der gegenüber Penizillin G (seit ca. 1944 verfügbar) oder Cephalosporinen resistent ist, und nur einige wenige und sehr seltene *Staphylococcus-aureus*-Stämme, die nicht Vancomycin-empfindlich sind (Vancomycin ist seit 1956 verfügbar). Es ist also bei den Antibiotika keineswegs so, dass alt veraltet bedeutet.“

„Antibiotika werden generell zu oft eingesetzt, oft nur, weil Fieber besteht. Dieses kann aber auch andere, vor allem virale Ursachen haben. Der ungerechtfertigte Gebrauch von Antibiotika ist unnötig teuer und nicht immer ungefährlich.“

„Trotz der Vielzahl neuentwickelter Präparate ist die Behandlung ambulant erworbener bakterieller Infektionen im Allgemeinen mit nur einigen wenigen Antibiotika möglich. Zu diesen zählen die oralen Penizilline und Cephalosporine, die Fluorchinolone, Makrolidantibiotika, Tetracycline und das Cotrimoxazol.“

### Fazit:

- Bitte setzen Sie die Antibiotika zurückhaltend ein und
- beginnen Sie zunächst möglichst mit den noch gut wirksamen bewährten älteren Generationen von Antibiotika.

## Resistenzentwicklung: Das Problem der Antibiotikabehandlung

In den 80 Jahren seit der Entdeckung des Penicillins 1928 sind Antibiotika zu einer der wichtigsten Waffen gegen Infektionskrankheiten geworden. Für den einzelnen Patienten kann der Einsatz von Antibiotika Heilung von einer Erkrankung bedeuten. Für die Gesellschaft besteht aber die Gefahr der Bildung von resistenten Erregern (17, S. 11). So sind diese potenten Arzneimittel durch die Zunahme von Resistenzen oft nicht mehr effektiv, für die v. a. zwei Ursachen in Betracht kommen:

- Die Existenz von primärresistenten Erregern und die Fähigkeit, Resistenzgene intra- und interspezifisch zu übertragen.
- Die Behandlung mit Antibiotika fördert die Selektion dieser resistenten Erreger.

Ergebnisse eines europaweiten Projektes bestätigen einen Zusammenhang zwischen hohem Antibiotikaeinsatz und dem Auftreten von Resistenzen. Der Antibiotikaverbrauch variiert innerhalb Europas erheblich: In Frankreich werden mit rund 32 Tagesdosen pro Tausend Einwohner je Jahr drei Mal so viel Antibiotika verbraucht wie in den Niederlanden (13). Hohen Resistenzraten, v. a. in Süd- und Zentraleuropa, steht ein hoher Antibiotikaverbrauch gegenüber. Beispielsweise spielt das Problem der penicillinresistenten Pneumokokken in Deutschland eine deutlich geringere Rolle als etwa in Spanien; dies ist darauf zurückzuführen, dass der Antibiotikaverbrauch in Deutschland erheblich niedriger ist und dass hierzulande neben den oralen Penizillinen eben auch andere Antibiotika bei Infekten der oberen Luftwege eingesetzt werden (3, S. 89).

Das Problembewusstsein für den Einfluss der eigenen Antibiotikaverordnungen auf die Resistenzentwicklung in der Region ist zum Teil unzureichend ausgeprägt (vgl. 17, S. 45). Die alarmierende Beobachtung zunehmender Resistenzen auch in ambulanten Bereichen beeinträchtigt die Therapiemöglichkeiten, verbunden mit gleichzeitigen Kostenanstiegen für das Gesundheitssystem. Für den stationären Bereich wurden Ende der 90er-Jahre Surveillance-Systeme für Antibiotikaresistenzen eingerichtet (EARSS und GENARS).

Im Projekt „Antibiotikaresistenz-Surveillance in Deutschland (ARS)“ etabliert das Robert-Koch-Institut (RKI) eine repräsentative und flächendeckende Surveillance der Antibiotikaresistenz unter Einbezug der ambulanten Versorgung (<https://ars.rki.de/Projekt.aspx>). Das Ziel der Resistenz-Surveillance besteht in der Bereitstellung von Referenzdaten zur Resistenzlage in der stationären und in der ambulanten Versorgung. Eine interaktive Datenbank bietet seit 2008 Zugriff auf wöchentlich aktualisierte Übersichten zu Erregern und Resistenzen, die aus Daten teilnehmender Labore generiert werden (<https://ars.rki.de/Datenbank.aspx>).

Seit 2007 fließen in Deutschland in die Fachinformationen alle verfügbaren Daten zur Resistenzsituation bei Antibiotika ein ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Hiermit werden die Informationen des Arztes über die zu erwartende Resistenzsituation für die verschiedenen Indikationen eines Wirkstoffes optimiert. Die Informationen helfen bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums, auch vor Erregertestung und Resistenzbestimmung.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, bei der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) gezielte Informationen über die Resistenzlage zu einzelnen Erregern und Wirkstoffen über eine individuelle Datenbankanfrage ([www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten](http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten)) und in Form eines zusammenfassenden Berichtes zu Resistenzsituation und Antibiotikaverbrauch in Deutschland (GERMAP 2008; <http://www.p-e-g.org/print/econtext/germap2008>) abzufragen.

KBV und BÄK bieten über die gemeinsame Wissensdatenbank „Arztbibliothek“ auf Qualität und Seriosität geprüfte, gebündelte Informationen u. a. zum Thema Antibiotikaresistenz (<http://www.arztbibliothek.de/themenschwerpunkt/arzneimittelinformation/arzneimittelresistenzen>).

### Interaktion und Potenziell Inadäquate Medikamente (PIM)

Auch bei dem i. d. R. kurzfristigen Einsatz von Antibiotika ist an Interaktionen vor allem mit einer bestehenden (Dauer-)Therapie zu denken. Zudem sollten Empfehlungen zu potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM) im Alter wie z. B. gemäß der PRISCUS-Liste berücksichtigt werden.

Für die einzelnen Wirkstoffgruppen unterscheidet sich das Risiko für Interaktionen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln erheblich. Besonders groß ist das Risiko für Antibiotika, die Cytochrom P450-Isomerase induzieren oder hemmen, z. B. Fluorchinolone, Makrolide, Proteaseinhibitoren, Rifampicin und Azole (19). Die Hinweise in den Fachinformationen sind zu beachten. In der Regel geben auch Praxisverordnungssysteme Auskunft zu möglichen Wechselwirkungen.

Nach Auswertungen einer großen Kassenärztlichen Vereinigung in der Bundesrepublik bestand im 3. Quartal 2010 für rund 3 % aller Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, ein Interaktionsrisiko mit anderen Arzneimitteln (20). Aktuell hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) z. B. aus der UAW-Datenbank wieder auf das Risiko von Hyperkaliämien in Zusammenhang mit der Einnahme von Trimethoprim und Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) hingewiesen (21, S. 67). Bereits 1998 hatte die AkdÄ hierzu aus der UAW-Datenbank berichtet (22, S. A-1929).

Von den Experten der PRISCUS-Liste, die Hinweise für potenziell inadäquate Arzneimittel gibt, die als Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet werden und im Alter vermieden werden sollten, wird Nitrofurantoin wegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses uneingeschränkt als ungeeignet erachtet (23, S. 546, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=77776>). [Für Antibiotika wie Cotrimoxazol und die Chinolone wurde dies ohne einen abschließenden Konsens diskutiert.]

Über die gemeinsame Wissensdatenbank „Arztbibliothek“ von KBV und BÄK ist eine Zusammenstellung von geprüften Online-Informationsangeboten zum Thema Arzneimittel-Wechselwirkungen wie allgemeine, zugängliche Datenbanken, pharmakologische Beratungsdienste und sonstige Quellen zugänglich (<http://www.arztbibliothek.de/themenschwerpunkt/arzneimittelinformation/arzneimittel-wechselwirkung>).

## Ambulante Antibiotikatherapie

Trotz der Vielzahl neu entwickelter Präparate ist die Behandlung ambulant erworbener bakterieller Infektionen im Allgemeinen mit wenigen Antibiotika möglich (3, S. 89, s. Kasten). Die meisten dieser Antibiotika sind mittlerweile als Generika verfügbar, für die in den letzten Jahren eine deutliche Verordnungszunahme verzeichnet wurde (2, S. 303ff). Für die kalkulierte Antibiotikatherapie gilt **Amoxicillin** wegen seiner therapeutischen Breite und stabilen Resistenzsituation für viele Fallkonstellationen weiter als Mittel der Wahl (1,1a, 2, 3, 4, 10). Die kalkulierte Initialtherapie mit Antibiotika ist eine initiierte Therapie ohne Erregernachweis und Resistogramm. Es kann sinnvoll sein, vor Beginn einer kalkulierten Antibiotikatherapie geeignetes Material zu gewinnen. Im Bedarfsfall – bei Nichtansprechen des eingesetzten Antibiotikums – besteht so die Möglichkeit zur Erstellung eines Resistogramms. (In den meisten Fällen dürfte sich die Weiterverwendung des Materials als nicht notwendig erweisen, wenn das primär gewählte Antibiotikum in der Therapie erfolgreich ist.)

Therapieempfehlungen bei ambulanten Patienten nach der häufigsten Erregerart vor Kenntnis des Mikroorganismus und seiner Empfindlichkeit (3, Tab. 1.1 S. 90)					
	Häufige Erreger	Weniger häufige Erreger	Seltene Erreger	Empfehlung	Alternative oder bei Versagen von 1. Empfehlung
<b>Harnwegsinfektionen*</b>					
unkompliziert*	E.coli > 90 %	S. saprophyticus, Proteus Klebsiellen	S. faecalis (Enterokokken) < 5 %	Trimethoprim, Fluorchinolone I <sup>2</sup>	Amoxicillin, Cephalosporine
kompliziert	E.coli ca. 25 %	S.faecalis ca. 15 %	Pseudomonas ca. 10 %	Fluorchinolone II	Cephalosporine III <sup>3</sup> Penicilline + Betalaktamaseinhibitoren
<b>Akuter Schub einer chronischen Bronchitis</b>					
Schweregrad I + II	H. influenzae	M. catarrhalis, Pneumokokken	S. aureus	Orale Cephalosporine, Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitoren	Makrolide
Schweregrad III + IV (FEV1 < 50%)	H. influenzae	Pseudomonas, Proteus spp., weitere Enterobakterien		Cephalosporine III i. v. Fluorchinole II + IV	Penicilline + Betalaktamaseinhibitoren, Carbapemene
<b>Ambulant erworbene Pneumonie (3, aus Text S. 804ff zusammengestellt)<sup>4</sup></b>					
Niedriges Risiko	Keine zusätzlichen Risikofaktoren		Amoxicillin		Makrolide, Doxycyclin
Niedriges Risiko	Zusätzliche Risikofaktoren wie Krankenhausvorbehandlung, Antibiotikavortherapie, chronische Lungenerkrankungen, Alter über 65 Jahre und Komorbiditäten, mögliche Legionellenexposition u. a.		Amoxicillin + Betalaktamaseinhibitoren		Orale Cephalosporine, Levofloxacin, Moxifloxacin

\* s. hierzu auch neue S3-Leitlinie 2010 im Abschnitt Harnwegsinfektionen

<sup>2</sup> Zugrunde gelegt wird die Gruppeneinteilung der Fluorchinolone der PEG: 1: Norfloxacin, 2: Ciprofloxacin, Ofloxacin, 3: Levofloxacin, 4: Moxifloxacin (3, S. 113).

<sup>3</sup> Zugrunde gelegt wird die Gruppeneinteilung oraler Cephalosporine der PEG: 1: Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil, 2: Cefuroximaxetil, Loracarbef, 3: Cefixim, Ceftributen, Cefpodoxim (3, S. 107).

<sup>4</sup> Orientiert an den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (7).

Für die in der hausärztlichen Versorgung mit Abstand häufigsten Infektionen im Bereich der oberen Atemwege und der Harnwege gelten folgende Hinweise:

**Akute Bronchitis:** Die akute Bronchitis ist in über 90 % der Fälle viraler Genese. Üblicherweise limitiert sich die Erkrankung innerhalb einer Woche selbst. Nach den Ergebnissen kontrollierter Studien ist die Antibiotikagabe nur mit einem marginalen Nutzen bei gleichzeitigen Risiken bzgl. Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen verbunden. Die Dauer von Husten und Sputumproduktion wurde um einen halben Tag verkürzt, Allgemeinbefinden und Arbeitsunfähigkeit nicht signifikant beeinflusst. Patienten ohne Verordnung eines Antibiotikums waren nach entsprechender Aufklärung nach Studienerkenntnissen nicht unzufriedener als solche mit. Nur bei eindeutigem Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion kann v. a. bei schwerer Grunderkrankung eine Antibiotikatherapie gerechtfertigt sein, die sich an Schweregrad, Vorbehandlungen und lokaler Resistenzlage orientiert (3, S. 775; 11).

**Akute Sinusitis/Otitis media:** Auch bei der akuten Sinusitis und der akuten Otitis media – hier mit Ausnahme von jüngeren Kindern v. a. unter 2 Jahren – ist bei relativ hoher Selbstheilungsrate eine routinemäßige Verordnung von Antibiotika nicht zweckmäßig. Unter ggfs. engmaschiger Überwachung, v. a. bei der Otitis media, kann i. d. R. erst symptomatisch mit abschwellenden und analgetischen Maßnahmen behandelt werden. Bei ausgeprägtem Krankheitsbild (z. B. Trommelfellbefund) oder protrahiertem Verlauf kann eine Antibiotikatherapie indiziert sein (2, 3, 4, 10). Ein Einfluss der frühen Antibiotikatherapie auf Komplikationen der akuten Otitis wie Mastoiditis oder Meningitis ist nicht belegt. Durch die verzögerte, bei jüngeren Kindern etwas großzügigere, Verordnung sinkt der Einsatz von Antibiotika um 50 – 75 % (1a, S. 1000).

**Laryngitis/Pharyngitis:** Infektionen des Mund- und Rachenraumes sind primär durch Viren bedingt (Laryngitis/Pharyngitis). Bei der Tonsillopharyngitis durch Streptokokken der Gruppe A ist Phenoxymethylpenicillin nach wie vor Mittel der Wahl mit einer Therapiedauer von 10 Tagen aufgrund des Risikos der Entstehung eines rheumatischen Fiebers. Alternativ kommen u. U. Cephalosporine oder Makrolide, ggfs. Telithromycin in Betracht, für deren Anwendungsdauer die regionale Resistenzlage zu berücksichtigen ist (14).

**Harnwegsinfektionen:** Bei unkomplizierter Zystitis gesunder Frauen können bei etwas unterschiedlicher Gewichtung in den vorliegenden Empfehlungen wie der aktuellen S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“ (AWMF 2010) oder der AkdÄ (2010) Trimethoprim, Fosfomycin (nur Einmalgabe!) und ggfs. Nitrofurantoin als Mittel der Wahl für die Kurzzeittherapie in Deutschland gelten. Cotrimoxazol, Fluorchinolone, Cephalosporine und Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitoren, die auch bei Männern über 7 bis 10 Tage empfohlen werden, sollten danach dann alternativ empirisch eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation dies zulässt und die zuvor genannten Mittel nicht in Frage kommen (3, 18).

Die Monotherapie mit Trimethoprim wird trotz gestiegener Resistenzraten für weiterhin vertretbar angesehen. Die lokale Resistenzsituation (< 20 %) sollte aber nicht dagegen sprechen. Auf die Kombination mit einem Sulfonamid in Cotrimoxazol kann bei erhöhtem Nebenwirkungsrisiko ohne bessere Wirksamkeit verzichtet werden (1, 3; 18). Fosfomycin wird vom Arzneiverordnungsreport (AVR), auch wenn der Wirkstoff aufgrund der bakteriellen Resistenzentwicklung zunehmende Bedeutung für die orale Einmaltherapie in dieser Indikation erlange, wie auch im Arzneimittelkursbuch (AKB) weiterhin kritisch eingestuft (2, 1a, S. 890). Hinzuweisen ist auch auf die hohen DDD-Kosten. Der Wirkstoff ist zudem bei Einschränkungen der Nierenfunktion wie auch Nitrofurantoin, dem schon gemäß Fachinformation ein nachrangiger Status zugewiesen wird, kontraindiziert. Die Empfehlungen der AkdÄ erwähnen Fosfomycin zur Therapie der akuten Zystitis nicht und lediglich als Alternative bei resistentem E. coli Nitrofurantoin (3, S. 954), das im AKB trotz günstiger Resistenzlage angesichts eines ungünstigen Nutzen-Schadens-Verhältnisses nicht empfohlen wird (1a, S. 890).

Für die unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen gelten weiterhin Fluorchinolone als Mittel der ersten Wahl, solange die Resistenzrate unter 10% liegt, und Cephalosporine (Gruppe 2 oder 3) als Mittel der zweiten Wahl. Nur bei bekannter Erregerempfindlichkeit, d. h. nicht im Rahmen der empirischen Therapie, sollten Cotrimoxazol und Amoxicillin/Clavulansäure eingesetzt werden (3, 18).

**Ambulant erworbene Pneumonien:** Die Behandlung kann bei Patienten mit niedrigem Risiko für einen schweren Verlauf i. d. R. ambulant erfolgen<sup>5</sup>. Bei der Auswahl der Antibiotika für die kalkulierte Ersttherapie sind zusätzliche Risikofaktoren, die für bestimmte Erreger disponieren, zu berücksichtigen (3, 806ff). Leitlinien empfehlen für die ambulante Erstlinientherapie der erworbenen, i. d. R. nicht schweren Pneumonie, generell ausreichend hoch dosiertes Amoxicillin und den Verzicht auf Fluorchinolone auch wegen möglicher Resistenzentwicklungen (7, 8, 9).

### Endokarditiis Prophylaxe – Paradigmenwechsel

Eine **generelle Antibiotikaprophylaxe** vor Eingriffen an den Zähnen sowie am Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt bei Patienten mit Herzklappenfehlern oder anderen Herzerkrankungen wird nach Leitlinien der amerikanischen Herzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie nicht mehr empfohlen (5, 6, 24). Begründet wird dies mit einer unzureichenden Evidenz für Effektivität und Effizienz und möglichen Nebenwirkungen sowie der Gefahr von Resistenzentwicklungen bei der großen Zahl zu behandelnder Patienten. Einer guten Mundhygiene und saniertem Zahnstatus wird in der Endokarditisprophylaxe angesichts häufigerer Bakteriämien bei täglichen Routineaktivitäten wie Zähneputzen und Kauen eine besondere Bedeutung zugewiesen. Für die Antibiotikaprophylaxe bei mukosaverletzenden Eingriffen im Zahnbereich oder im Respirations- trakt einschließlich einer Biopsie wird die Indikation auf wenige Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf einer Endokarditis eingegrenzt (5), wobei die Indikationen in den neuen europäischen Leitlinien noch stärker eingegrenzt wurden (24):

- alloprothetisch ersetzte oder operativ bzw. interventionell rekonstruierte Herzklappen
- überstandene Endokarditis
- bestimmte angeborene Herzfehler wie zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind
- (- kardiale Valvulopathie nach Herztransplantation (nur in 5))

Im zahnärztlichen Bereich betrifft die Prophylaxe nur noch Eingriffe mit Manipulation an der Gingiva und periapikalen Zahnregion oder Perforation der oralen Mukosa. Bei rein diagnostischer Bronchoskopie sowie Eingriffen und Endoskopien am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt wie Gastroskopie, Koloskopie oder Zystoskopie, auch mit Biopsie, wird eine Prophylaxe nicht mehr empfohlen. Die Empfehlungen beziehen sich dabei auf Eingriffe an nicht infiziertem Gewebe. Andernfalls sind konstellationstypische Erreger mitzubehandeln. Einzelheiten zur differenzierten Indikationsstellung und Auswahl der Antibiotikaprophylaxe sind den im Internet frei zugänglichen Publikationen zu entnehmen.

Eine aktuelle Publikation im BMJ berichtet, dass seit Umsetzung entsprechender Leitlinienempfehlungen des NICE seit März 2008 die Verschreibungen von Antibiotika zur Endokarditisprophylaxe in England um 78,6 % abgenommen haben, ohne dass ein Anstieg in der Häufigkeit oder Todesrate infektiöser Endokarditiden in der bislang zweijährigen Beobachtungsphase im Vergleich zu den vorherigen Jahren festzustellen war. Auf Basis eines nationalen Diagnoseregisters sowie nationaler Verschreibungsdaten des NHS konnten in die Studie alle Patienten eingeschlossen werden, die wegen einer subakuten oder akuten Endokarditis in England im Zeitraum vom Januar 2000 bis April 2010 stationär behandelt wurden (25). Diese Ergebnisse stützen den 2007 aus guten Gründen eingeleiteten Wechsel in der Antibiotikaprophylaxe.

<sup>5</sup> z. B. CRB65-Index: Addition jeweils eines Punktes für eines der folgenden Kriterien: Atemfrequenz  $\geq 30$ /min, RR  $\leq 90$ / $< 60$  mmHg, Bewusstseinsstrübung, Alter  $\geq 65$  Jahre. Index 0: niedriges Risiko. Bei einem Index von 1 sollte, von 2 muss i.d.R. eine stationäre Behandlung bei steigendem Letalitätsrisiko erwogen werden (3, 7).



### Antibiotika-Wirkstoffgruppen

#### Cephalosporine

Cephalosporine gelten als Reservemittel bei Unverträglichkeit oder Versagen v. a. von Penicillinen. Cefuroximaxetil, das bei einem erweiterten Spektrum im gramnegativen Bereich auch als Reserveantibiotikum bei Harnwegsinfekten eingesetzt werden kann, ist mittlerweile gemäß AVR das häufigste verordnete Cephalosporin mit rund 50 % Verordnungsanteil (2, S. 310). In Westfalen-Lippe lag der Verordnungsanteil (DDD) im Jahr 2010 für Cefuroximaxetil bei etwa 48 % aller Cephalosporine und für Cefaclor bei etwa 31 %, bei niedrigeren DDD-Kosten für Cefuroxim (Kostenanteil Cefuroxim und Cefaclor jeweils ca. 33 %).

Das Arzneimittelkursbuch sieht dagegen keine wesentlichen Vorteile für Cefuroximaxetil gegenüber Cefaclor (1, S. 1081).

Die neueren Oralcephalosporine Cefixim und Cefpodoximproxetil sind im gram-negativen Wirkungsspektrum erweitert, wirken gegenüber Pneumokokken jedoch nicht besser als Cefuroximaxetil. Für Ceftibuten ist eine klinische Überlegenheit gegenüber Cefuroxim bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen nicht gesichert, die Indikation ist sehr kritisch zu prüfen (2, S. 312; 12). Der Verordnungsanteil für Cefixim und Ceftibuten lag im Jahr 2010 bei etwa 11 % bei einem Kostenanteil von etwa 19 %.

Das Arzneimittelkursbuch bewertet die ambulante Anwendung dieser drei Oralcephalosporine mit dem Wirkungsspektrum von Cefotaxim kritisch. Die nosokomialen gram-negativen Infektionen, für die Cefotaxim angezeigt ist, kommen in der Praxis nicht vor, zudem ist für diese Infektionen bei Einnahme per os der Wirkspiegel zu niedrig. Bei in der Praxis üblichen Infektionen sind sie wegen Wirkschwäche bei gram-positiven Kokken, insbesondere Staphylokokken und Enterokokken, unzureichend (1, S. 1073, 1074, 1076).

#### Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Fluorchinolone sind seit einiger Zeit die viertstärkste Verordnungsgruppe. Sie haben in den letzten Jahren einen starken Verordnungsanstieg gezeigt. Bei gram-negativen Erregern hat dies zu einem erheblichen Resistenzanstieg geführt. Nach AVP sollen Isolate von Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Isolate von Krankenhauspatienten nur noch zu 70 – 80 % empfindlich sein (GERMAP 2008), Escherichia-coli-Isolate von Patientinnen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur noch zu ~ 86 % (2, Seite 318f).

In Westfalen-Lippe entfielen auf Fluorchinolone in den Jahren 2009/2010 jeweils rund 17 % aller Kosten für Antibiotika, die Verordnungsmenge in DDD betrug 8,5 bzw. rund 9 %. Meistverordnetes Fluorchinolon ist nach wie vor Ciprofloxacin, auf das mehr als 50 % der Verordnungen (DDD) und der Kosten entfallen, gefolgt von Levofloxacin (ATC-Code = JO1MA12 Levofloxacin/Tavanic®) mit einem Anteil von 22 % (DDD) bzw. 25 % (Kosten). Norfloxacin nimmt in der Verordnung weiter ab. Auffallend ist, dass die Verordnungen für Moxifloxacin (ATC-Code = JO1MA14, Moxifloxacin/Avalox®) von 2009 bis 2010 deutlich ansteigen, die Verordnungen um rund 14 % (Kosten um circa 13 %). Der Verordnungsanteil von Moxifloxacin war in den vergangenen Jahren zurückgegangen. Vorausgegangen war im Jahr 2008 eine Einschränkung der Anwendung durch die EMA für Moxifloxacin aufgrund von Bedenken zur Leberverträglichkeit. Die EMA war zum Ergebnis gekommen, dass die Risiken den uneingeschränkten Einsatz des Medikamentes bei nicht lebensgefährlichen Indikationen nicht rechtfertigen.

Bei akuter bakterieller Sinusitis und akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis wurde orales Moxifloxacin zum Reservemittel zurückgestuft und soll nur dann verordnet werden, wenn für die Initialtherapie empfohlene Antibiotika nicht geeignet sind oder wenn diese nicht zu einem Therapieerfolg geführt haben. Dies gilt auch für die orale Behandlung einer ambulant erworbenen Lungenentzündung (15, 16). Der Wiederanstieg der Verordnungen erscheint bedenklich.

Bereits 2005 stellte „Wirkstoff Aktuell“ zu Moxifloxacin fest, dass bei der Behandlung der exazerbierten chronischen Bronchitis, der ambulant erworbenen Pneumonie und der akuten Sinusitis im Vergleich zu Antibiotika wie Amoxicillin ± Clavulansäure, Makroliden, Cefuroxim keine klinischen Wirksamkeitsunterschiede festgestellt wurden. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der anderen Fluorchinolone, auch hinsichtlich psychiatrischer Störungen wie Depressionen und Suizidalität. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen (9).



**Fazit: Die aufgrund ihres breiten Wirkspektrums weit verbreitete Verordnung von Moxifloxacin und anderer Fluorchinolone führt zunehmend zu Resistenzen, v. a. bei gram-negativen Erregern wie Escherichia coli, dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen. Sollte sich der Resistenzanstieg fortsetzen, muss über eine Änderung der Therapieempfehlungen diskutiert werden (9; 2; S. 318).**

Grundsätzlich sind Fluorchinolone in der kalkulierten Initialtherapie von Infektionen der Atemwege und Lunge daher keine Mittel der ersten Wahl. Sie sollten nur mit enger Indikationsstellung eingesetzt werden, wenn andere geeignete Antibiotika kontraindiziert oder unwirksam sind (9). Vor allem der Stellenwert von Moxifloxacin als Reservemittel bei ambulant erworbenen Pneumonien und exazerbierter chronischer Bronchitis sollte nicht unnötig gefährdet werden (1, S. 1076, 2, S. 319).

### Makrolide

Makrolidantibiotika gelten als Alternative zu Penicillinen. Die gute Wirksamkeit bei Infektionen durch Chlamydien, Mycoplasmen, Anaerobier und Legionellen begründet ihren Stellenwert in der Behandlung der sog. atypischen Pneumonie (3, S. 117).

Die Verordnungen waren im Jahr 2009 in Deutschland wieder ansteigend (2, S. 315). In Westfalen-Lippe finden wir für die eigentlichen Makrolidantibiotika in 2010 leichten Rückgang (rund 3 %). Die meist verordneten Arzneimittel sind Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Auffallend ist, dass Clindamycin (ATC-Code J01FF01) im Jahr 2010 einen deutlichen Anstieg um circa 12 % in den Verordnungen zu verzeichnen hat. Da inzwischen alle Makrolide, einschließlich Clindamycin generisch verfügbar sind, sind durch Verordnungen von Generikapräparaten auch heute noch Einsparungen möglich.

Azithromycin stellt eine Alternative für Patienten dar, die Erythromycin nicht vertragen oder mit der häufigen Einnahme überfordert sind. Aufgrund seiner hohen Gewebsaffinität und langen Halbwertszeit wirkt die zugelassene 3 – 5-tägige Therapie genauso gut wie eine zehntägige Erythromycintherapie (1, S. 1096ff; 2, S. 316; 12). Nach Einschätzung der Arzneimittelkommission kann die lange Verweildauer im Organismus von Vorteil sein, möglicherweise aber auch Risiken hinsichtlich unerwarteter Arzneimittelwirkung und Resistenzentwicklung in sich bergen (3, S. 117).

### Tetracycline

Die Tetracycline haben nach wie vor ein relativ breites Wirkungsspektrum. Sie sind gegenüber Haemophilus und Moraxella aktiv und wirken gut gegen Erreger der so genannten atypischen Pneumonie. Sie sind Mittel der Wahl bei der Chlamydienurethritis. Gegen viele MRSA sind Tetracycline interessanterweise wirksam und hier auch im Fall von leichten bis mittelschweren Hirnhaut- und Weichteilinfektionen einsetzbar. In Deutschland hat die Tetracyclinresistenz von Pneumokokken in den letzten Jahren abgenommen; Tetracycline sind hier seit einigen Jahren effektiver als Makrolide (2, S. 312).

In Westfalen-Lippe haben die Tetracycline an den Gesamtverordnungen der Antibiotika im Jahr 2010 einen Anteil von knapp 19 %. Das meistverordnete Tetracyclin ist nach wie vor Doxycyclin mit einem Anteil bei den Tetracyclinen von rund 70 % und einem Anteil an den Gesamtantibiotikaverordnungen von ca. 13,5 %, Kostenanteil von nur 4,7 %. In den Jahren 2007 bis 2010 ist der Verordnungsanteil der Tetracycline insgesamt um rund 4 % gesunken. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die nicht sinnvollen Kombinationen von Tetracyclin mit Expektorantien, zum Beispiel Ambroxol oder Myrtilol, seit Inkrafttreten der neuen Arzneimittelrichtlinie im April 2009 von der Verordnung ausgeschlossen sind. Gleichwohl machen die Tetracyclinkombinationen im Jahre 2010 noch knapp 20 % der Verordnung für Tetracycline aus (2007 knapp 28 %). Es ist auch nicht im Sinne einer durch den Ausschluss über die Arzneimittelrichtlinie angestrebten wirtschaftlichen Ordnungsweise, wenn hier auf andere teurere Antibiotikastanzgruppen in der Versorgung zuungunsten einer zweckmäßigen und ausreichenden Monotherapie mit einem Tetrazyklin gewechselt wird.

## Literaturangaben

1. Arzneimittelkursbuch 2010/2011, 16. Ausgabe.
- 1a. Arzneimittelkursbuch 2007/2008, 15. Ausgabe.
2. Arzneiverordnungsreport 2010, Hrsg. Schwabe u. Paffrath.
3. Arzneiverordnungen, 22. Aufl., Hrsg. von Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln 2009.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnung in der Praxis: Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen (einschließlich HNO-Bereich), 2. Aufl., Juli 2002, Köln: Selbstverl. d. Hrsg., 2002.
5. C.K. Naber, B. Al-Nawas, H. Baumgartner et al.: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis, Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Der Kardiologe 4 (2007), S. 243-250; <http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien>.
6. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M. et al; (2007) Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. Circulation 116: 1736-1754; <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.106.183095>.
7. G. Höffken et al.: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Chemotherapie Journal 2005; 14 (4):97-155; <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ/CTJ.HTM> aktuelle Version 2009.
8. J. Macfarlane (ed.) et al.: Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. British Thoracic Society GUIDELINES, Thorax 2009; 64: (suppl III); <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Pneumonia/Guidelines/CAPGuideline-full.pdf> aktuelle Version 2009 J. Macfarlane (ed.) et al.: BTS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS - 2009 UPDATE. Prepared by the BTS Pneumonia Guidelines Committee, Published on BTS website on 30.04.04; [www.brit-thoracic.org/guidelines](http://www.brit-thoracic.org/guidelines).
9. Wirkstoff AKTUELL: Moxifloxacin (Avalox® Filmtabletten). Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V, Ausgabe 03/2005.
10. Arzneiverordnung in der Praxis (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Die Behandlung der Sinusitis. Band 34, Ausgabe 10/2007, S. 98.
11. Arzneiverordnung in der Praxis (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Die akute Bronchitis. Band 34, Ausgabe 10/2007, S. 99-101.
12. W. Stille et al.: Antibiotikatherapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung; Schattauer Verlag, 11. Auflage 2005.
13. Goossen H, et al.: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance; a crossnational database study. Lancet 2005;365:579-87 Turnidge J, Christiansen K. Antibiotic use and resistance – proving the obvious. Lancet 2005;365:548-9.
14. Loded, H. et. al.: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern. Chemotherapie Journal 2006;15:129-144.
15. EMEA schränkt Anwendung von Moxifloxacin und Norfloxacin deutlich ein, DÄ von 25.7.2008.
16. AG AMV: Brief von Oktober 2008.
17. EVA-Studie (Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in Deutschland, Januar 2009 Robert-Koch-Institut – Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit).
18. Harnwegsinfektion, S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044, Erstellungsdatum 2010.
19. Interaktion zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneimitteln, Zeitschrift für Chemotherapie, Internet (letzte Aktualisierung 9. Mai 2011) <http://www.zct-berlin.de/interaktion/>.
20. KV Baden-Württemberg in 2011 (Veröffentlichung in Vorbereitung).
21. Arzneiverordnung in der Praxis: Hyperkaliämie und Trimethoprim – aus Fehlern lernen, 39, Mai 2011, S. 67.
22. Dt. Ärzteblatt 95, Heft31-32, 3.August 1998 (57),. A-1929: Hyperkaliämie und ACE-Hemmer plus Cotrimoxazol.

23. Dt. Ärzteblatt Jg. 107 Heft 31, 9. August 2010, S. 543 ff. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=77776>
24. G. Habib et al.: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009); The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC); European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413
25. M.H. Thornhill et al.: Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study; BMJ 2001, 342, d2392 (online first).

## Das Wichtigste im Überblick

### Bakterielle Infektionen – Antibiotikatherapie

Ein unkritischer und zu flächendeckender Einsatz von Antibiotika fördert die Ausbildung von Resistenzen und daraus resultierende therapeutische Probleme, wie z. B. MRSA. Im Vergleich zu uns führen in den Niederlanden u. a. weniger Antibiotikaverordnungen zu weniger MRSA.

Für die häufigsten ambulanten bakteriellen Infektionen sind hier Informationen zu Erregerspektrum und Wirkstoffauswahl zusammengestellt.

### Prinzipien der Antibiotikatherapie

- Antibiotika sollten nur bei begründet vermuteten oder nachgewiesenen bakteriellen Infektionen eingesetzt werden.
- Bei unbekanntem Erreger wird insbesondere bei den häufigen Atemwegs- und Harnwegsinfektionen meist mit einer „kalkulierten“ Antibiotikatherapie begonnen, die den mit der größten Wahrscheinlichkeit infektauslösenden Erreger erfasst. Dabei sind das zu erwartende Erregerspektrum und die Resistenzlage, Ort und Schwere der Erkrankung, Begleiterkrankungen, Nieren- und Leberfunktion, Wechselwirkungen, das Alter des Patienten sowie bekannte Überempfindlichkeiten zu berücksichtigen (die Entnahme von Material zur möglicherweise notwendigen Bestimmung eines Resistogrammes sollte in Betracht gezogen werden.).
- Bei bekanntem Erreger sollte gezielt nach Antibiogramm therapiert werden.
- Die Antibiotikatherapie kann häufig unter Beachtung indikationsspezifischer Ausnahmen<sup>1</sup> bei klinischer Besserung oft ein bis zwei Tage nach Entfieberung und Normalisierung der Laborwerte abgesetzt werden.
- Zweckmäßige Verlaufparameter sollten vorab festgelegt und in geeigneten Abständen überprüft werden.
- Es gibt nur wenige gesicherte Indikationen für eine Antibiotikaphylaxe (2, S. 303ff; 3, S. 89; 4).