



„Klug entscheiden“ in der Inneren Medizin

Acht neue Empfehlungen



Foto: z. weif/stock

Im April 2024 hat die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 8 neue „Klug-entscheiden“-Empfehlungen vorgestellt. Sie kommen aus der Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie, Infektiologie, Kardiologie und Nephrologie.

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI): Prof. Dr. med. Draenert und Prof. Dr. med. Jung

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN): Prof. Dr. med. Galle und Prof. Dr. med. Floege

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. med. Holstege und PD Dr. med. Lynen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): Prof. Dr. med. Krause und Prof. Dr. med. Neubauer

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: Prof. Dr. med. Schellong

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK): Prof. Dr. med. Eckardt und Prof. Dr. med. Werdan

für die Konsensus-Kommission „Klug entscheiden“ der DGIM und die beteiligten Arbeitskreise der Schwerpunktgesellschaften

Text | Rika Draenert, Lars Eckardt, Jürgen Floege, Jan Galle, Axel Holstege, Norma Jung, Stefan W. Krause, Petra Lynen, Andreas Neubauer, Karl Werdan, Sebastian Schellong

Seit 2015 entwickelt die Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Empfehlungen, die anhand einzelner Maßnahmen aus Diagnostik und Therapie das Thema der Fehlversorgung in der Inneren Medizin adressieren. Das gilt sowohl für die Unterversorgung als auch für die Überversorgung. Vertreter aller Schwerpunktgesellschaften bilden eine Konsensusgruppe, in der Vorschläge für Empfehlungen gesammelt und in einem iterativen Diskussionsprozess zur Veröffentlichung gebracht werden (1). Die Auswahl der Themen reagiert auf Wahrnehmungen aus dem Versorgungsalltag, deren Relevanz in der Gruppe gemeinsam bewertet wird. Die Empfehlungen selbst folgen streng der verfügbaren Evidenz und orientieren sich an den vorhandenen aktuellen Leitlinien der Schwerpunktgesellschaften, deren Aussagen sie punktuell verstärken, profilieren oder ergänzen. Von 2016 bis 2023 wurden bisher 171 derartige Empfehlungen aus allen Schwerpunkten der Inneren Medizin vorgestellt (2). In diesem Jahr kommen 8 neue Empfehlungen hinzu, 5 davon sind Negativempfehlungen, 3 sind Positivempfehlungen.



**Negativ-
Empfehlungen**

Nephrologie 1

Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) sollen bei Absinken der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ im Rahmen eines chronischen Nierenversagens in der Regel nicht abgesetzt werden.

Im Konsens mit der Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD (chronische Nierenerkrankung) Leitlinie 2023 (www.kdigo.org) wird empfohlen, eine Therapie mit Blockern des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), das heißt ARB oder ACE-Hemmer, auch bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung – CKD Stadien IV + V mit

GFR <30 ml/min/1,73 m² – möglichst nicht zu beenden. Die britische STOP-ACE-Studie hat untersucht, ob sich die eGFR steigern beziehungsweise kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren lassen, wenn bei einer mittleren Ausgangs-GFR von 13 ml/min RAS-Blocker abgesetzt werden (3). Weder Nieren- noch kardiovaskuläre Endpunkte besserten sich durch diese Strategie. Wenn überhaupt, fand sich ein Trend zu schnellerer Dialysepflichtigkeit in der Gruppe, in der RAS-Blocker gestoppt wurden. Andere Beobachtungsstudien bei Personen mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung dokumentieren sogar eher eine Zunahme der Nieren- oder Herz-Kreislauf-Ereignisse, wenn RAS-Blocker bei niedriger Ausgangs-GFR zum Beispiel aufgrund einer Hyperkaliämie-Episode oder einer Episode von akut-auf-chronischem Nierenschaden im Nachgang nicht wieder angesetzt wurden (4, 5). Insofern sollten bei der häufigen Situation einer Hyperkaliämie unter RAS-Blockade bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung zunächst alle anderen Maßnahmen ausgeschöpft werden, bevor RAS-Blocker abgesetzt werden. Dazu zählen eine Optimierung der Diuretika-Gabe (insbesondere Schleifendiuretika), eine Korrektur einer metabolischen Azidose, Diätberatung und gegebenenfalls die Gabe von Kaliumbindern.

Hämatologie 1

Eine antibakterielle Prophylaxe soll bei Patientinnen und Patienten mit Neutropenie, die keine schwere Neutropenie (<0,5 G/L) haben, und auch bei denjenigen, bei denen die Neutropenie bis zu 7 Tage andauert und keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen, nicht durchgeführt werden.

Das Konzept der antibiotischen Prophylaxe sollte vor dem Hintergrund global zunehmender bakterieller Resistenzen kritisch diskutiert werden (6). Aktuelle Studien zeigen, dass durch den Einsatz von Fluorchinolonen und damit einhergehendem Selektionsdruck das Auftreten resistenter Erreger im Darmmikrobiom gefördert wird (7). Im Verlauf kann es zudem zu einer Dominanz dieser Erreger im Mikrobiom kommen. Aufgrund vorliegender Barrierestörungen, etwa Schäden der Darmschleimhaut nach Chemotherapie, stellen Auftreten und Dominanz resistenter Erreger bei hämatologischen und onkologischen Patienten einen relevanten Risikofaktor für bakterielle Translokation mit nachfolgender Infektion dar (8). Der Einsatz antibakterieller Prophylaxen kann das Auftreten von Fieber sowie bakteriellen Infektionen in Neutropenie nach Chemotherapie reduzieren, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist jedoch nicht gesichert. Aktuell-

Foto: by-studioinc/Adobe.com

Foto: picture alliance/Westend61

Foto: K.L._istock/Adobe.com

„Klug entscheiden“: No-Gos bei Medikamentenkombis



Deutsches
Arzteblatt



Arzneimittelkombinationen gelten als Herausforderung. Einige sind besonders heikel, wie anhand wichtiger Risikokonstellationen verdeutlicht wird.

<http://daebl.de/VU39>

„Klug entscheiden“: 10 neue Empfehlungen



Deutsches
Arzteblatt



Die 10 Empfehlungen der DGIM betreffen die Kardiologie, Pneumologie, Hepatologie, Palliativmedizin, Notfallmedizin und Infektiologie.

<http://daebl.de/WF93>

„Klug entscheiden“: ... in der Inneren Medizin



Deutsches
Arzteblatt



Seit 2016 sind bereits 125 „Klug entscheiden“-Empfehlungen veröffentlicht worden. Nun kommen 12 weitere Positiv- und Negativempfehlungen hinzu.

<http://daebl.de/YM12>

le Leitlinien empfehlen daher keine Prophylaxe für Patienten mit mäßig ausgeprägter Neutropenie (>0,5 G/L) und für Patienten mit Neutropenie (<0,5 G/L) und erwarteter Dauer ≤7 Tage (9). Bei erhöhtem Risiko für Fieber in der Neutropenie (>20 % bezogen auf die Gesamttherapiedauer) sollte die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor erwogen werden (9). Bei erwarteter Neutropeniedauer ≤7 Tagen (<0,5 G/L) und Vorliegen relevanter zusätzlicher Risikofaktoren wie Herz- oder Niereninsuffizienz oder erster Zyklus einer intensiven Chemotherapie, sollte die Indikation zur Prophylaxe individuell nach Abwägen von Nutzen und Risiken gestellt werden. Auch bei prolongierter Neutropenie (>7 Tage, <0,5 G/L) wird eine Antibiotikaprophylaxe nicht mehr zwingend empfohlen, sondern sollte vom individuellen Risikoprofil abhängig gemacht werden (9).

Hämatologie 2

Bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten mit persistierendem Fieber in der Neutropenie soll keine routinemäßige Umstellung der empirischen Antibiotikatherapie erfolgen.

Betroffene mit persistierendem Fieber in Neutropenie ohne ersichtliche Ursache stellen eine fachliche und emotionale Herausforderung dar. Oft erfolgt in dieser Situation eine sequenzielle Umstellung der antibiotischen Therapie. Die Präferenz aktiv zu handeln (action bias), ist ein bekannter negativer Einflussfaktor bei der Verordnung von Antibiotika (10). Dieses Vorgehen nutzt den Betroffenen nicht, sondern begünstigt Resistenzbildungen und das Auftreten von Nebenwirkungen (11). Entzündungswerte allein sind keine ausreichende Grundlage für eine Therapieumstellung (12).

Klinikerinnen und Kliniker müssen wissen, dass die mittlere Zeit bis zur Entfieberung in der Neutropenie im Durchschnitt länger dauert; häufig 4–5 Tage (13). Bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten in Neutropenie soll trotz persistierendem Fiebers in Abwesenheit eines Erreger- oder Fokuspunktes keine Umstellung der initialen Antibiotikatherapie erfolgen, zumindest in den ersten 96 Stunden (11, 13). Vielmehr sollte die klinische, laborchemische und mikrobiologische Fokus-/Erreger-suche regelmäßig wiederholt werden – mit ergänzenden bildgebenden Untersuchungen je nach klinischer Situation –, um gegebenenfalls die Therapie gezielt anzupassen. Eine empirische Umstellung der antibiotischen Therapie ist nur bei klinischer Verschlechterung zu diskutieren (13). Bei >96 h anhaltendem Fieber ist ein Computertomo-

gramm des Thorax auch ohne respiratorische Symptome indiziert; bei respiratorischen Symptomen umgehend.

Infektiologie 1

Oberflächliche Abstriche von chronischen Wunden ohne klinischen Anhalt für eine Infektion sollen nicht entnommen werden. Falls doch abgenommen, sollen die Kultur-ergebnisse nicht therapiert werden.

Abstriche für mikrobiologische Kulturen von oberflächlichen Wunden sollen nicht durchgeführt werden, wenn diese keine Zeichen einer Infektion, wie Schmerzen, Rötung und Überwärmung der umgebenden Haut und/oder eitrig Beläge, aufweisen. Auch nichtinfizierte Wunden sind häufig mit Bakterien kolonisiert, ohne dass eine Therapieindikation besteht (14–17). Die Abstrichergebnisse bilden deswegen Hautflora oder harmlose Besiedelung ab. Trotzdem werden Betroffene mit positiven Abstrichergebnissen meist antibiotisch behandelt. Das führt zu steigender antimikrobieller Resistenz, zu potenziell vermeidbaren Nebenwirkungen und zu höheren Kosten im Gesundheitssystem.

Bei Verdacht auf Infektion von Wunden sollen statt oberflächlicher Abstriche bevorzugt Gewebeprobe aus tieferen Gewebeschichten zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt werden (18, 19). Diese werden bevorzugt intraoperativ entnommen. Durch ein solches Vorgehen ist die Wahrscheinlichkeit deutlich höher, den tatsächlich verursachenden Erreger zu identifizieren. Eine Studie, die oberflächliche Wundabstriche mit tiefen Gewebeprobe verglich, konnte zum Beispiel zeigen, dass in den oberflächlichen Wundabstrichen nur 75 % der Erreger nachgewiesen wurden, die in tiefen Gewebeprobe identifiziert wurden (20).

Kardiologie 1

Bei älteren Menschen mit permanentem Vorhofflimmern sollte keine Therapie mit Antiarrhythmika erfolgen.

Bei langjährig bestehendem, anhaltendem Vorhofflimmern (permanentes Vorhofflimmern, AF) mit wenigen Beschwerden sollten keine (weiteren) Therapiebemühungen unternommen werden, AF zu beenden (21). Eine antiarrhythmische Therapie mit Medikamenten wie Flecainid, Sotalol oder Amiodaron sollte dann abgesetzt beziehungsweise nicht eingeleitet werden. Dies gilt überwiegend für ältere Patienten (>80 Jahre), bei denen neben dem Schutz vor thromboembolischen Ereignissen dann eine Frequenzregulation, etwa mit Betablockern, im Mittelpunkt der Therapie steht. Bei Unklarheit hinsichtlich einer Symptomatik kann mit einer Kardioversion geprüft werden, ob Patienten symptomatisch vom Erhalt des Sinusrhyth-

mus profitieren. Sollte dies aber nicht der Fall sein, besteht keine Indikation zu einer weiteren antiarrhythmischen Behandlung, die über eine Frequenzregulation hinausgeht (21, 22).



Kardiologie 2

Bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern (AF, < 12 Monaten) und kardiovaskulärem Risiko (CHA₂DS₂Vasc ≥ 2) soll eine antiarrhythmische Therapie erfolgen.

Eine antiarrhythmische Therapie soll Symptome behandeln und die Lebensqualität bei Personen mit symptomatischem AF verbessern (21). Bei unklarer Symptomatik wird eine Kardioversion empfohlen, um zu evaluieren, ob eine bessere körperliche Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität im anschließenden Sinusrhythmus vorliegt. Neue Studienergebnisse weisen auf einen prognostischen Nutzen durch Wiederherstellen und Erhalt eines Sinusrhythmus hin: Eine frühe antiarrhythmische Therapie bei Betroffenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist unabhängig von einer Antikoagulation und den AF-Beschwerden mit einem verbesserten kardiovaskulären Outcome verbunden (23, 24). In der prospektiv randomisierten Multicenterstudie EAST-AFNET 4 zeigte sich unter einer antiarrhythmischen Therapie nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkts aus Mortalität, Schlaganfall und Hospitalisierungen (3,9 % gegenüber 5 % Ereignisrate/Jahr) (23). Besonders Patienten, die 1 Jahr nach Studieneinschluss im Sinusrhythmus waren, wiesen eine signifikante Reduktion des primären Studienendpunkts auf (25). Die Mehrzahl der Betroffenen, die zu einer frühen Rhythmuskontrolle randomisiert wurden, erhielten primär Antiarrhythmika. Die Wahl des Antiarrhythmikums richtet sich nach dem Ausmaß einer strukturellen Herzerkrankung, vorhandenen Begleiterkrankungen und dem Patientenwunsch. Der Stellenwert einer Katheterablation (Pulmonalvenenisolation) ist besonders nach einer nicht erfolgreichen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie hoch. Im Einzelfall kann aber auch eine primäre Ablation (Firstline-Therapie) bei paroxysmalem oder persistierendem AF diskutiert werden. Diese Empfehlung wird durch 2 randomisierte Studien unterstützt (26, 27). In höherem Lebensalter >80 Jahren und bei gebrechlichen Patienten steht die Symptomreduktion im Vordergrund, oftmals genügt eine Frequenzregulation ohne spezifische antiarrhythmische Therapie.

„Klug entscheiden“: ... in der Palliativmedizin



Angesichts von Endlichkeit und komplexer Belastung sind bestmögliche Symptomlinderung und umfassende Unterstützung wichtige Therapieziele.

<http://daebl.de/PH45>

„Klug entscheiden“: ... in der Inneren Medizin



Es handelt sich um 6 neue Empfehlungen aus der Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie und Kardiologie: 5 Negativ- und 1 Positivempfehlungen.

<https://daebl.de/VK14>

Foto: Fotolia/Mejnon Photo

Foto: ehni1979/Stock

Infektiologie 2

Patientinnen und Patienten, die anamnestisch eine Penicillinallergie angeben, haben in der Mehrzahl der Fälle keine. Sie sollen daher diesbezüglich vor Beginn einer Antibiotikatherapie eingehend zum Beispiel mittels eines Scores evaluiert werden, um den Einsatz von Zweitlinienantibiotika zu vermeiden.

β -Laktam-Antibiotika wie Penicilline spielen eine wesentliche Rolle in der Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten. Circa 5–10 % der Gesamtbevölkerung vermuten, eine Penicillinallergie zu haben. Diese vage Vermutung führt oft zur Dokumentation einer Penicillinallergie, der in der Praxis häufig eine Meidung aller β -Laktam-Antibiotika folgt. In der Mehrzahl der Fälle ist der Verdacht jedoch unbegründet, da nur circa 1 % der Bevölkerung eine echte β -Laktam-Allergie aufweist (28–31). Nebenwirkungen der Antibiotika, wie Übelkeit, Diarrhö oder Virusinfektionen mit Exanthenen, können als Allergien fehlgedeutet werden.

Der Einsatz von Zweitlinienantibiotika hat jedoch mögliche negative Folgen wie schlechteres Outcome, vermehrte Resistenzentwicklung, höhere Nebenwirkungsraten und steigende Therapiekosten (32, 33–38). Deshalb sollen Personen, die anamnestisch eine Penicillinallergie angeben, eingehend evaluiert werden (39). Mit der Erhebung der Anamnese sollten diejenigen identifiziert werden, die risikoarm ein Penicillin-Antibiotikum bekommen können. Hierfür bietet sich zum Beispiel ein einfach zu handhabender Score wie der PEN-FAST-Score (<https://daebl.de/SG59>) an (40–42). So lässt sich das Delabeling vereinfachen, das oft durch komplexe Abläufe und sehr ausführliche Fragebögen sowie eine hohe Hemmschwelle und Angst vor Fehlern im Alltag erschwert ist (43).

Gastroenterologie 1

Bei Adipositas-assoziiierter Fettleber soll eine Gewichtsreduktion um ≥ 5 % angestrebt werden, da dies zu einer prognostisch bedeutenden Besserung von Steatose und Inflammation beziehungsweise einem Rückgang der Transaminasen führt.

Die mit einer metabolischen Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) – früher Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) – ist mittlerweile weltweit die häufigste Lebererkrankung (44). Ursächlich hierfür ist die dramatische Zunahme von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 in der Bevölkerung (45). Dieser Entwicklung folgt ein starker Anstieg von Fällen mit Leberzirrhose, Leber-bedingter Mortalität und hepatozellulären Karzinomen (46). Ein zusätzlich vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 beschleunigt

zudem den Übergang in ein Fibroestadium (47).

Eine Reduktion des Körpergewichts führt bei Übergewichtigen und Adipösen mit MASLD zu einer Regression der Steatose (48–50). Dies kann durch Lebensstiländerungen wie eine verminderte Kalorienzufuhr – am besten über eine mediterrane Diät –, Meiden hochverarbeiteter Lebensmittel oder zuckerhaltiger Softdrinks und vermehrte körperliche Aktivität erreicht werden (51–53). Invasivere und kostenintensivere Alternativen sind etwa bariatrische Operationen (50) oder der Einsatz von GLP-1-(Glucagon-like Peptide-1-)Rezeptor-Agonisten (54).

Die Abnahme von Steatose und Alanin-Aminotransferase hängt mit dem Gewichtsverlust proportional zusammen; es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (48). Eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % führt zu einem Rückgang der Leberverfettung und Transaminasen (50, 55, 56). Die Auswertung gepaarter Leberbiopsien von Patienten mit MASH (Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis, früher NASH) vor und nach Gewichtsreduktion zeigten, dass eine Abnahme von mindestens 10 % erzielt werden muss, um eine vollständige Rückbildung der MASH und eine Regression der Fibrose zu erreichen (48). In der klinischen Praxis wurde diese Gewichtsabnahme allerdings nur von 10 % der Patienten erreicht (56).

Körperliches Training reduziert die Leberverfettung insbesondere dann, wenn es mit einer Gewichtsreduktion assoziiert ist (57). Bestimmungen des Leberfettgehalts mittels 1H-MR-Spektroskopie zeigten, dass aerobes Training auch ohne Änderung des Körpergewichts zu dessen Abnahme führt (58). Sowohl aerobe als auch isometrische Trainingsmethoden sind in der Lage, bei MASLD-Patienten diese positiven Effekte auszulösen (59). Lebensstilmaßnahmen führen zu einem Rückgang der Leberverfettung (60) und vermeiden so die Entwicklung einer MASH und

deren Spätfolgen wie die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines Leberzellkarzinoms. Kalorienreduktion und qualitative Ernährungsumstellungen zusammen mit einem körperlichen Training sollten die ersten Empfehlungen vor operativen und medikamentösen Maßnahmen sein (61).



Diskussion

Auch in diesem Jahr setzt sich eine Entwicklung fort, die bereits in den Vorjahren zu beobachten war. Es werden mehr Maßnahmen aus dem Feld der Überversorgung in Form von Negativempfehlungen angesprochen als Positivempfehlungen gegeben. Dies korrespondiert mit der Tatsache, dass sich derartige Initiativen in anderen Ländern von vornherein auf Negativempfehlungen konzentriert haben („Choosing wisely“, „Less is more“).

Grundsätzlich stellt sich im Arbeitsprozess der Entwicklung die methodische Frage, welche Merkmale ein Thema qualifizieren, zum Gegenstand einer „Klug-entscheiden“-Empfehlung zu werden. Die Konsensus-Kommission behandelt bei jedem neuen Vorschlag, der von einer Schwerpunktgesellschaft eingebracht wird, zunächst diese Frage. Sie stellt anhand weniger qualitativer Leitfragen einen Konsens her, bevor ein Thema für die Ausarbeitung akzeptiert wird. In Ermangelung evidenzbasierter Instrumente zur Feststellung von Überversorgung und Unterversorgung vertraut die „Klug-entscheiden“-Initiative zunächst weiterhin diesem Experten- und Konsens-basierten Verfahren.

Die „Klug-entscheiden“-Initiative der DGIM publiziert seit nunmehr 8 Jahren Empfehlungen, sodass die frühesten davon inzwischen einer Überprüfung und gegebenenfalls Überarbeitung bedürfen. Darüber hinaus werden derzeit Maßnahmen von der Kommission erarbeitet, um die „Klug-entscheiden“-Empfehlungen besser bekannt zu machen und zwar sowohl bei Kolleginnen und Kollegen als auch bei Patientinnen und Patienten, um eine stabile Implementierung der Empfehlungen in den klinischen Alltag zu erreichen. Diese beiden Projekte werden die weitere Arbeit der Konsensus-Kommission bestimmen, bevor weitere Empfehlungen vorgeschlagen und konsentiert werden. ■

Der Artikel unterliegt keinem Peer-Review-Verfahren.

Die Angaben zu den Interessenkonflikten finden sich im Zusatzmaterial.

Zusatzmaterial Heft xx/2024, zu:

„Klug entscheiden“ in der Inneren Medizin

Acht neue Empfehlungen

Im April 2024 hat die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 8 neue „Klug-entscheiden“-Empfehlungen vorgestellt. Sie kommen aus der Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie, Infektiologie, Kardiologie und Nephrologie.

Text | Rika Draenert, Lars Eckardt, Jürgen Floege, Jan Galle, Axel Holstege, Norma Jung, Stefan W. Krause, Petra Lynen, Andreas Neubauer, Karl Werdan, Sebastian Schellong

Literatur

1. <https://www.klug-entscheiden.com/ein-fuehrung/konsensus-kommission-ke> (last accessed on XX XXXXXX XXXX).
2. <https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/uebersicht> (last accessed on XX XXXXXX XXXX).
3. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al.: Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387: 2021–32.
4. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al.: Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 424–35.
5. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al.: Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 718–26.
6. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health* 2022; 7: e897–913.
7. Chong Y, Shimoda S, Miyake N, et al.: Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist* 2017; 10: 193–9.
8. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, et al.: A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3387–92.
9. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, et al.: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol* 2021; 100: 1603–20.
10. Thorpe A, Sirota M, Juanchich M, et al.: Action bias in the public's clinically inappropriate expectations for antibiotics. *J Exp Psychol Appl* 2020; 26: 422–31.
11. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al.: Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382–9.
12. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al.: Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care Cancer* 2015; 23: 2863–72.
13. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al.: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017; 96: 1775–92.
14. Hansson C, Hoborn J, Möller A, et al.: The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardised microbiological technique. *Acta Dermato-Venereologica* 1995; 75: 24–30.
15. Matkoski C, Sharp SE, Kiska DL: Evaluation of the Q score and Q234 systems for cost-effective and clinically relevant interpretation of wound cultures. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1869–72.
16. Chakraborti C, Le C, Yanofsky A: Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *J Hosp Med* 2010; 5: 415–20.
17. Gardner SE, Haleem A, Jao YL, et al.: Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2693–701.
18. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al.: International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 (Suppl 1): e3280.
19. Marchand-Senécal X, Bras J, Kozak R, et al.: Impact of Rejection of Low-Quality Wound Swabs on Antimicrobial Prescribing: A Controlled Before-After Study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 8: ofaa609.
20. Camilleri Attard F, Gatt A, Formosa C: Superficial tissue swabs versus deep tissue samples in the detection of microbiological profile of infected diabetic foot ulcerations. *Int J Low Extr Wounds* 2021; DOI 10.1177/15347346211053481.
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
22. Eckardt L, Wolfes J, Frommeyer G: Benefits of early rhythm control of atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med* 2023; 11: S1050–1738(23)00041–5.
23. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al.: Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2020; 383: 1305–16.
24. Willems S, Bororf K, Brandes A, et al.: Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 1219–30.
25. Eckardt L, Sehner S, Sulig A, et al.: Attaining sinus rhythm mediates improved outcome with early rhythm control therapy of atrial fibrillation: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4127–414.
26. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al.: Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2021; 384: 305–15.
27. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al.: Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2021; 384: 316–24.
28. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C: The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357–62.
29. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al.: Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019; 321: 188–99.
30. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA,

- et al.: Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393: 183–98.
31. West RM, Smith CJ, Pavitt SH, et al.: 'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic pre-scribing and health outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2075–82.
 32. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al.: The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2819–22.
 33. Blumenthal KG, Kuper K, Schulz LT, et al.: Association Between Penicillin Allergy Documentation and Antibiotic Use. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1120–2.
 34. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al.: Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361: k2400.
 35. Macy E, Contreras R: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy“ in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 790–6.
 36. Perez-Encinas M, Lorenzo-Martinez S, Losa-García JE, et al.: Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset. *Int Arch Allergy Immunol* 2022; 183: 498–506.
 37. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, et al.: The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 27–33.
 38. Kaminsky LW, Ghahramani A, Hussein R, et al.: Penicillin Allergy Label Is Associated With Worse Clinical Outcomes in Bacterial Pneumonia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10: 3262–9.
 39. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001> (last accessed on 26 April 2023).
 40. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al.: Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Internal Medicine* 2020;180: 745–52.
 41. Copaescu AM, Vogrin S, James F, et al.: Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 944–52.
 42. Piotin A, Godet J, Trubiano A, et al.: Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128: 27–32.
 43. Koch T, Leubner H, Brehm T, Witte J: Penicillinallergie: Sicher und effektiv ausschließen. *Dtsch Arztebl* 2023; 120: A-822/B-699.
 44. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzju V, et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78: 1966–86.
 45. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al.: Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med* 2019; 381: 2440–50.
 46. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al.: Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67: 123–33.
 47. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, et al.: Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study. *Gastroenterology* 2023; 165: 463–72.e5.
 48. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al.: The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021; 115: 1544–55.
 49. Roeb E, Canbay A, Bantel H, et al.: Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten (DGVS) April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025.
 50. Hannah WN Jr, Harrison SA: Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 339–50.
 51. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al.: Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab* 2019; 30: 67–77.e3. Erratum in: *Cell Metab* 2019; 30: 226 and *Cell Metab* 2020; 32: 690.
 52. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E: Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients* 2021; 13: 1442.
 53. Malik VS, Hu FB: The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 205–18.
 54. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.: A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113–24.
 55. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al.: Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–78.e5.
 56. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–129.
 57. Keating SE, Hackett DA, George J, et al.: Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 57: 157–66.
 58. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al.: Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105–12.
 59. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al.: Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142–52.
 60. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, et al.: Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0263931.
 61. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, et al.: Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023; 401: 1786–97.

Interessenkonflikt: P. Lynen erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. R. Draenert gibt an, Vortragshonorare von FOMF, FOMF, MedUpdate, Bayer, Landesärztekammer, Akademie für Infektionsmedizin, MuMaG sowie Forschungsgelder von der B. Braun-Stiftung erhalten zu haben. J. Floege gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Bayer, Boehringer, CSL Vifor und Novartis erhalten zu haben. J. Galle gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von Patientenheimversorgung, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, GSK, Bayer, ESANUM und MedUpdate erhalten zu haben sowie Honorare für Autoren- oder Coautorenschaft von der SCiARC GmbH erhalten zu haben. A. Holstege gibt an, Honorare für Autoren- oder Coautorenschaft vom Thieme-Verlag erhalten zu haben. N. Jung gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, Akademie für Infektionsmedizin, Bayer und Medacta erhalten zu haben sowie Mit-herausgeberin der Inneren Medizin, Rubrik CME, zu sein. S. Krause gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von Kosmas, Abbvie, Jazz, Alexion, Art-Tempi und Eickeler erhalten zu haben. A. Neubauer gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von DFG, BMBF, DKH, Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung, MedUpdate, ONKOUPDATE und CSL Behring sowie Forschungsgelder von DKH, AIO, DFG sowie verschiedenen Firmen erhalten zu haben. S. Schellong gibt an, Vortrags- und Beraterhonorare von BMBF, Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Streamed up sowie Forschungsgelder von BMS erhalten zu haben. K. Werdan gibt an, Beraterhonorare von Novartis erhalten zu haben. L. Eckardt gibt an, Vortragshonorare von Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Daiichy Sankyo und Medtronic sowie Forschungsförderung von AFNET, DFG und Deutsche Herzstiftung erhalten zu haben.