

## ORIGINALARBEIT

# Antibiotikaverordnung in der ambulanten Versorgung

Eine bevölkerungsbezogene Untersuchung in Deutschland zum regionalen, altersgruppenbezogenen Verbrauch von Cephalosporinen und Fluorchinolonen

Jörg Bätzing-Feigenbaum, Maike Schulz, Mandy Schulz, Ramona Hering, Winfried V. Kern

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Aufgrund zunehmender Antibiotikaresistenzen und Superinfektionen durch *Clostridium difficile* ist ein konsequentes Monitoring der Antibiotikaverordnungen für gezielte Qualitätssicherungsmaßnahmen essenziell.

**Methoden:** Ausgewertet wurden bundesweit und kassenübergreifend vertragsärztliche Arzneiverordnungsdaten von Antibiotika zur systemischen Anwendung in den Jahren 2008–2014 unter besonderer Berücksichtigung der Verordnung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen. Die Verordnungsdichten wurden in definierten Tagesdosen (DDD) pro 1 000 gesetzlich Versicherte und Jahr altersgruppen- und bundeslandspezifisch analysiert. Trendanalysen erfolgten mittels Joinpoint Regression.

**Ergebnisse:** Bei den 15- bis 69-Jährigen nahm im Beobachtungszeitraum die Verordnungsdichte der Antibiotika insgesamt leicht zu. Hingegen wurden den unter 15-Jährigen in allen Bundesländern signifikant weniger Antibiotika verordnet; die mittlere jährliche Änderung betrug –6,8 %. Diskret rückläufige, überwiegend die Fluorchinolone betreffende Trends fanden sich bei den ≥ 70-Jährigen. Die Verordnungsdichte von Cephalosporinen stieg indes in allen Bundesländern mit jährlich durchschnittlich +7,6 % signifikant an. Bei den unter 15-Jährigen war dieser Trend zwar negativ, aber statistisch nicht signifikant.

**Schlussfolgerungen:** Neben der im Untersuchungszeitraum im ambulanten Bereich insgesamt rückläufigen Antibiotikaverordnungsdichte bei unter 15-Jährigen fanden sich weitere deutliche Änderungen in der ärztlichen Verordnung der untersuchten Antibiotika-Wirkstoffgruppen. Der in allen Bundesländern beobachtete ausgeprägte Verordnungsanstieg der Cephalosporine bedarf besonderer Aufmerksamkeit, da hierdurch die Gefahr von Resistenzentwicklungen und Superinfektionen durch *C. difficile* steigen könnte. Als Mittel der Wahl werden Oral-Cephalosporine in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.

### ► Zitierweise

Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV: Outpatient antibiotic prescription: a population-based study on regional age-related use of cephalosporins and fluoroquinolones in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 454–9. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454

Der Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika und der Entstehung von Antibiotikaresistenzen ist für die Humanmedizin sowohl auf individueller als auch auf bevölkerungsbezogener Ebene durch zahlreiche Veröffentlichungen gut belegt (1–3). Aus Sicht des Regionalbüros Europa der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind im humanmedizinischen Bereich folgende Faktoren für die Resistenzentstehung primär verantwortlich: „... ein übermäßiger Gebrauch, vor allem zur Behandlung kleinerer oder gar nicht bakterieller Infektionen [...]; ein unsachgemäßer Gebrauch infolge einer Fehldiagnose oder mangels Informationen über geeignete Behandlungsalternativen; und eine unzureichende Anwendung aufgrund fehlenden Zugangs [...] oder einfach nur einer unzureichenden Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlung (e1).“

2008 wurde in Deutschland eine erste nationale Antibiotika-Resistenzstrategie („DART“) verabschiedet (4), 2015 erschien eine überarbeitete Version (5). DART propagiert als wichtiges Ziel eine repräsentative Surveillance von Antibiotikaresistenzen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor. Daten zum Antibiotikaeinsatz sollen als Grundlage zukünftiger Strategien und Interventionen zur Minimierung der Resistenzprobleme dienen.

Der ambulante Versorgungssektor ist mit einem geschätzten jährlichen Gesamtverbrauch von 500–600 t für rund 85 % des humanmedizinischen Antibiotikaverbrauchs in Deutschland verantwortlich (e2). Die ambulante Antibiotika-Gesamtverbrauchsdichte war 2012 in Deutschland mit 14,9 DDD („defined daily doses“, definierte Tagesdosen) pro 1 000 Einwohner und Tag im europaweiten Vergleich relativ gering (bevölkerungsgewichteter EU/EAA-Mittelwert aus 30 Staaten: 21,5 DDD/1 000 Einwohner und Tag [EU, Europäische Union; EAA, European Economic Area]) (e3). Bemerkenswert ist jedoch der Befund, dass Deutschland bei der ambulanten Verordnung von Cephalosporinen seit 2009 über dem EU-Durchschnitt liegt; Trendanalysen zeigen, dass die Verbrauchsdichte von Cephalosporinen zwischen 2008 und 2012 außer in Deutschland nur in Estland signifikant zunimmt. In einigen EU-Ländern ist der Einsatz von Cephalosporinen im ambulanten Bereich fast ganz zu vernachlässigen (2012: Dänemark 0,03; Niederlande 0,04; Deutschland dagegen 2,82 DDD/1 000 Einwohner und Tag) (e3). Die aktuelle

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Berlin: Dr. med. Bätzing-Feigenbaum, Frau Schulz, Dr. PH Schulz, Frau Hering

Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg: Prof. Dr. med. Kern

Version von DART fasst zusammen: „Verglichen mit anderen europäischen Ländern werden in Deutschland im ambulanten Bereich jedoch häufiger Reserve- beziehungsweise Breitspektrum-Antibiotika verordnet.“

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) stellen die am häufigsten nosokomial erworbene, antibiotikaassoziierte Durchfallerkrankung dar (6). Daten aus der bundesweiten Surveillance von Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhoe (CDAD) im Rahmen der Surveillance nosokomialer Infektionen (CDAD-KISS) ergaben für 73 % der Erkrankungen eine nosokomiale Genese, im Umkehrschluss können somit bis zu einem Viertel der Fälle als im ambulanten Bereich erworben gelten (7). Antibiotika mit hoher kolitogener Potenz sind die sogenannten „4C“: Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine und Amoxicillin-Clavulansäure (8). Der Risikofaktor höheres Lebensalter begründet im ambulanten Bereich die Häufung von CDI in Altenheimen (9).

Für den Antibiotikaeinsatz in der ambulanten Versorgung in Deutschland sind seit einiger Zeit Analysen verfügbar, die regionale Unterschiede erkennen lassen (10–13). Auch aus anderen Ländern gibt es Hinweise auf deutlich unterschiedliche regionale Verbrauchsdichten (14–17). Auf damit verknüpfte Fragen der Qualitätssicherung weist das aktuelle Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen hin (18).

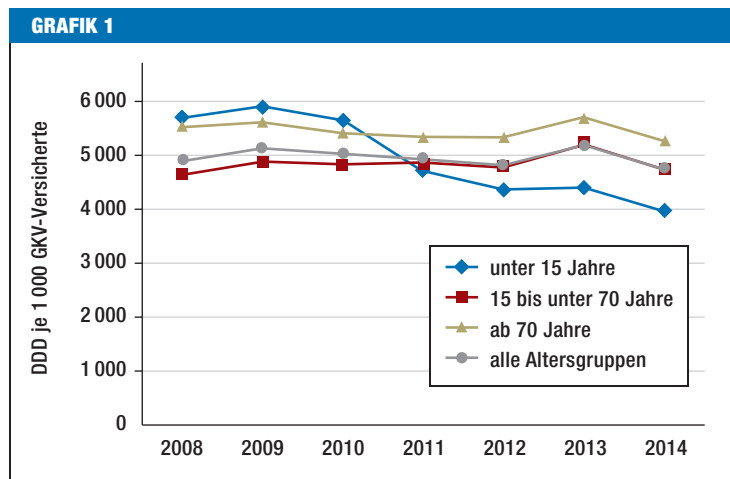
Spezielles Augenmerk verdienen die Entwicklung der Cephalosporin-Verbrauchsdichte in Deutschland im europäischen Vergleich sowie die in Voruntersuchungen gefundene hohe Verordnungsdichte von Fluorchinolonen im Alterssegment ab 70 Jahren, das besonders für CDAD empfänglich ist (e4). Dies hat uns veranlasst, die Entwicklung der Verbrauchsdichten beider Wirkstoffgruppen unter Berücksichtigung von Wirkstoffuntergruppen, Regionen und Alter vertiefend zu untersuchen.

Der Untersuchungszeitraum umfasste die Jahre 2008 bis 2014. Aus den Ergebnissen lassen sich zum Beispiel im Sinne des Best-Practice-Ansatzes regional angepasste Empfehlungen zur Umsetzung quantitativer und auch qualitativer Verbesserungen des ambulanten Antibiotikaeinsatzes ableiten. Die Untersuchungen stellen damit eine wichtige Ergänzung zu vorliegenden Daten aus dem Bereich der stationären Antibiotikaverbrauchs-Surveillance dar, die auf die anhaltend häufige Verordnung insbesondere von Cephalosporinen hinweisen (10, 19, e3, e5).

Zur besseren Einordnung der beiden fokussierten Wirkstoffgruppen in die Gesamtverbrauchsentwicklungen werden zudem die Gesamtverordnungsdichte und die Entwicklung der Verordnungsdichteanteile wichtiger Wirkstoffgruppen dargestellt.

### Methoden

Datengrundlage bildeten die bundesweiten vertragsärztlichen, kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V (e4). Diese basieren auf allen Arzneimittelrezepten ohne zahnärztliche Verordnungen, die von den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei Apotheken



**Bundesweite Entwicklung der jährlichen Antibiotikaverordnungsdichte** in der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung. Angegeben sind die definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) pro 1 000 gesetzlich Krankenversicherte insgesamt sowie in drei Alterssegmenten über den Zeitraum 2008–2014. GKV, gesetzliche Krankenversicherung

eingelöst wurden. Nicht zur Verfügung standen Daten aus der privaten Krankenversicherung (PKV).

Die untersuchten Cephalosporine und Fluorchinolone wurden unter pharmakotherapeutischen Gesichtspunkten jeweils in drei Gruppen unterteilt (*eTabelle 1*). Als Indikator für den Antibiotikaverbrauch wurden definierte Tagesdosen (e6, e7) bezogen auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten berechnet (e8). Trendanalysen erfolgten mit der Joinpoint Trend Analysis Software (e9, e10) (weitere Informationen siehe *eKasten*).

### Ergebnisse

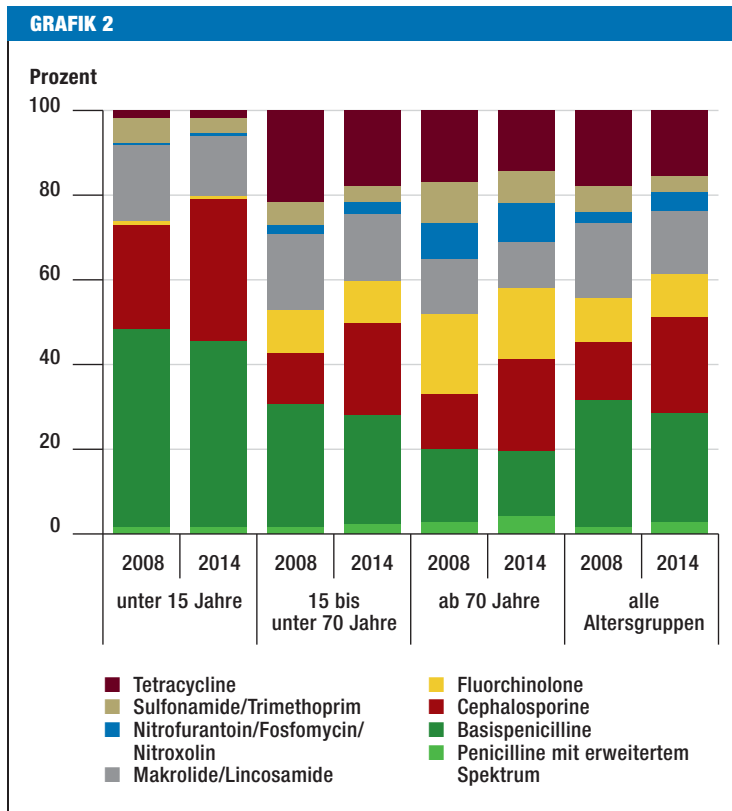
#### Entwicklung der Antibiotikaverordnungsdichte insgesamt

Die ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte blieb zwischen 2008 und 2014 insgesamt stabil (*Grafik 1*). Über alle Altersgruppen hinweg war der Trend mit –0,5 % jährlich minimal rückläufig, statistisch aber nicht signifikant.

Im Alter unter 15 Jahren wurde ein deutlicher Rückgang der jährlichen Gesamtverordnungsdichte beobachtet. Der bisherige Höchststand im Jahr 2009 von fast 6 000 DDD/1 000 gesetzlich Krankenversicherte sank bis 2014 auf knapp unter 4 000 DDD/1 000 GKV-Versicherte (*Grafik 1*). Der Rückgang betrug jährlich bundesweit 6,7 % und lag zwischen 4,4 % in Bremen und 9,8 % in Thüringen. Das Trendanalyseergebnis war dabei in allen Bundesländern – unabhängig von der Ausgangssituation – jeweils statistisch signifikant (*eTabelle 2*).

Im Alterssegment ab 70 Jahren fand sich bundesweit ein schwächerer, statistisch nicht signifikanter rückläufiger Trend. In Sachsen-Anhalt und Thüringen jedoch war der Rückgang mit jährlich –3,7 % beziehungsweise –13,3 % deutlicher und signifikant.

Im Altersbereich zwischen 15 und 69 Jahren stieg die Verbrauchsdichte insgesamt gering an (0,6 %), signifikant waren die Trends nur in den Bundesländern Bremen und Thüringen (*eTabelle 2a*).



**Bundesweite Entwicklung des jeweiligen Anteils von 9 Antibiotikawirkstoffgruppen** an der vertragsärztlichen Gesamtverordnungsdichte von Antibiotika. Angegeben sind die Anteile in Prozent auf Basis der verordneten definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) pro 1 000 gesetzlich Krankenversicherte insgesamt sowie in drei Alterssegmenten im ersten und letzten Jahr des Gesamtbeobachtungszeitraums, also 2008 und 2014. GKV, gesetzliche Krankenversicherung

**Entwicklung der Verordnungsanteile nach Antibiotikawirkstoffgruppen**

Die Anteile der verschiedenen Antibiotikawirkstoffgruppen (in DDD pro 1 000 GKV-Versicherte) unterschieden sich deutlich in den drei Alterssegmenten (Grafik 2). Basispenicilline und Cephalosporine machten im Alterssegment unter 15 Jahren über drei Viertel der Antibiotikaverordnungen aus, wobei der prozentuale Anteil der Cephalosporine noch stieg und 2014 im Vergleich zu 2008 insbesondere auf Kosten der Basispenicilline und der Makrolide zugenommen hatte (Grafik 2). In den anderen Alterssegmenten wurde der Anteil der Cephalosporine ebenfalls deutlich größer, lag aber nach wie vor unter dem bei den unter 15-Jährigen. Bei den über 70-Jährigen ging die Zunahme des Cephalosporinanteils nicht zu Lasten der Basispenicilline. Die Fluorchinolone spielen in dieser Altersgruppe trotz leichten Rückgangs des Verordnungsanteils weiterhin eine bedeutende Rolle (Grafik 2).

Bei den unter 15-Jährigen ist die Vergrößerung des prozentualen Anteils der Cephalosporine hervorzuheben. Die Gesamtanzahl der Cephalosporin-Verordnungen ging indes – bedingt durch die deutliche Reduktion der Antibiotika-Gesamtverordnungsdichte – geringfügig zurück.

**Regionale Besonderheiten bei der Verordnung von Fluorchinolonen und Cephalosporinen**

Die Fluorchinolon-Verbrauchsichte lag 2008 insbesondere im Alterssegment von 15–69 Jahren im Südwesten höher als in den meisten neuen Bundesländern (Grafik 3). Die Verbrauchsentwicklung bis 2014 zeigte regional einen teilweise leicht rückläufigen Trend, der aber lediglich in Baden-Württemberg mit einem „annual percent change“ (APC) von 1,7 % signifikant war (eTabelle 2c). Im Alterssegment ab 70 Jahren waren die Trends dagegen in fast allen Bundesländern – ausgenommen Schleswig-Holstein, Hamburg und Bremen – signifikant; die APC-Werte lagen dabei zwischen –1,1 % in Hamburg und –10,3 % in Thüringen (eTabelle 2c).

Der Anteil der Fluorchinolone der Gruppe 3, im Wesentlichen Norfloxacin, war im gesamten Untersuchungszeitraum sehr niedrig und bis 2014 sogar weiter rückläufig. Dafür nahm der Ciprofloxacin-Anteil (Gruppe 1) in den meisten Regionen zu (Grafik 3, eGrafik 1).

Ein etwas anderes Bild ergab sich bei den Cephalosporinen (eGrafik 2 und eTabelle 2b). Die Verordnungsdichte stieg in allen Bundesländern an, wobei die Spanne der jährlichen Trendwerte zwischen +5,6 % in Sachsen und +9,1 % in Rheinland-Pfalz lag (eTabelle 2b). In den Alterssegmenten der 15- bis 69-Jährigen sowie der ab 70-Jährigen fand sich ein ähnliches Bild mit signifikanten Steigerungen in allen Bundesländern und jährlichen APC-Werten von im Mittel +10,7 % beziehungsweise +8,1 % (eTabelle 2b). Bei den unter 15-Jährigen wurde dagegen in fast allen Bundesländern ein negativer Trend beobachtet, der aber nur in Sachsen und Mecklenburg-Vorpommern signifikant war (APC –8,5 % beziehungsweise –5,5 %). Der in allen Bundesländern signifikant rückläufige Trend der Gesamtantibiotikaverbrauchsichte weist allerdings darauf hin, dass die relative Bedeutung der Cephalosporine in diesem Alterssegment zugenommen hat (eTabellen 2a und 2b).

Die Verbrauchsichte der Cephalosporine der ersten Generation war weiterhin rückläufig, das zeigt ein Vergleich der Jahre 2014 und 2008 (eGrafik 2). Sie spielen lediglich in der Kinder- und Jugendmedizin noch eine geringe Rolle. Der Anteil der Cephalosporine der zweiten Generation (vorrangig Cefuroximaxetil) nahm gegenüber dem der ersten und dritten Generation im Untersuchungszeitraum in allen Alterssegmenten bundesweit teilweise deutlich zu. Die Cephalosporine der dritten Generation wurden auch in den neuen Bundesländern von denen der zweiten Generation zurückgedrängt. 2008 hatten die Wirkstoffe der dritten Generation zum Beispiel in Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt noch Anteile von deutlich über 50 % (eGrafik 2).

**Diskussion**

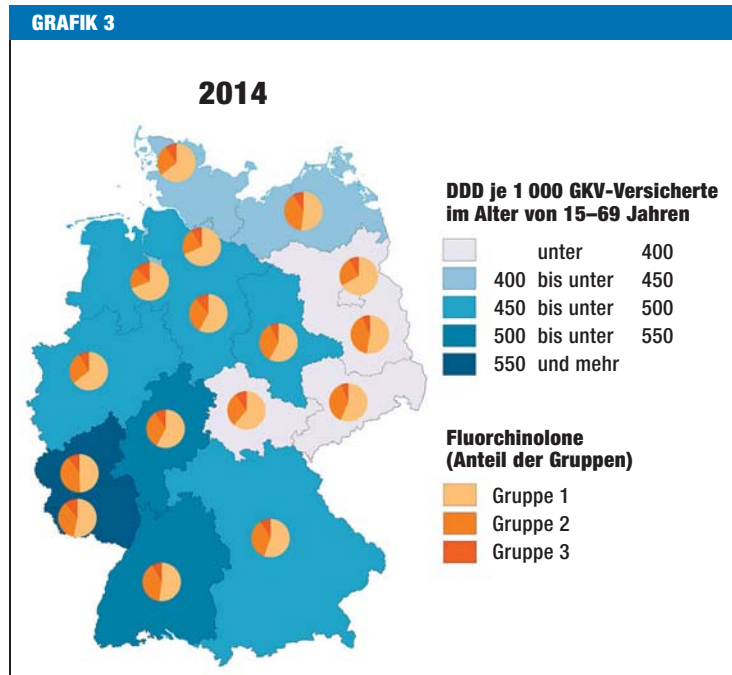
Die Ursachen des beobachteten Anstiegs der Cephalosporin-Verordnungen in allen Regionen können anhand der verfügbaren Daten und der eingesetzten Methoden nicht geklärt werden. Der Trend dürfte ganz überwiegend Atemwegsinfektionen betreffen (e11, e12), da entsprechend weniger Basispenicilline, Makrolide und Tetracycline eingesetzt wurden – Antibiotika, die vor allem bei Atemwegsinfektionen indiziert sind (e13). Diese Substitution von

Basispenicillinen wird allerdings nicht im Alterssegment ab 70 Jahren beobachtet. Einen Anstieg lediglich der DDD aufgrund höherer Dosierungen, das heißt einen Pseudoanstieg bei in ähnlicher Größenordnung verbleibenden Verordnungszahlen, können wir anhand eigener Voruntersuchungen ausschließen (e4). Saisonale Analysen für 2009 und 2013, als auffällig viele Influenza-Fälle gemeldet wurden (e14), weisen auf eine gleichermaßen variierende Verordnungshäufigkeit von Oral-Cephalosporinen in diesen Jahren hin. Die Trendanalysen über den Gesamtzeitraum werden durch die Verordnungsschwankungen nur gering beeinflusst.

Oral-Cephalosporine sind in keiner aktuellen Praxisleitlinie Mittel der Wahl bei Atemwegsinfektionen und Pneumonie. In der nationalen Pneumonie-Leitlinie von 2009 (20), den europäischen Pneumonie-Leitlinien von 2011 (21) und in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 2013 (e15) sind sie höchstens als Alternative bei Amoxicillin-Unverträglichkeit genannt. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zu „Husten“ von 2008 und 2014 (e16, e17) und zu „Rhinosinusitis“ von 2008 (e18) werden sie als Alternative bei Unverträglichkeit in Einzelfällen angegeben. Unverträglichkeitsprobleme bei Behandlung der Atemwegsinfektionen mit Amoxicillin werden in Deutschland oft als Grund für die Verordnung von Oral-Cephalosporinen anstelle von Penicillin-Derivaten angeführt. Die Nebenwirkungsinzidenz liegt jedoch bei lediglich etwa 10 %, und nur bei 10–20 % dieser Patienten wiederum kann tatsächlich eine Allergie gesichert werden (22).

Dänemark, die Niederlande, Schweden und Norwegen kommen im ambulanten Bereich nahezu komplett ohne Oral-Cephalosporine aus (e3). Möglicherweise müssen die Leitlinieninhalte und Daten zu Antibiotikauverträglichkeit und Allergien intensiver als bisher in der ambulant tätigen Ärzteschaft Deutschlands kommuniziert und diskutiert werden. Die bevorzugte Einzelsubstanz Cefuroxim wurde als oraler Wirkstoff Ende der 1980er Jahre zugelassen. Die Tagestherapiekosten für Cefuroxim sind nicht günstiger als die für Amoxicillin. Cefuroxim-Axetil erreicht nur eine systemische Verfügbarkeit von 40–60 % mit stark variierenden Wirkstoffspiegeln (23), was für negative Effekte bei der Resistenzentwicklung verantwortlich sein könnte. Die möglicherweise nachteiligen Folgen einer vermehrten Verordnung von Cephalosporinen anstelle von Oral-Penicillin und Amoxicillin sind für den ambulanten Sektor unserer Ansicht nach ausreichend belegt, vor allem im Hinblick auf antibiotikaassoziierte Clostridium-difficile-Infektionen (24–27). Weniger sicher, aber plausibel sind die Daten bezüglich der Selektion von Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)-positiven und anderen Cephalosporin-resistenten gramnegativen Bakterien (28–31).

Interessant ist die zurückgehende Antibiotikaverbrauchsdichte bei Kindern. Die 2006 eingeführte Pneumokokken-Konjugatvakzine spielt dabei womöglich eine ursächliche Rolle. Der Effekt könnte mit Verzögerung bei der Umsetzung der Impfpflicht erst ab 2010 verstärkt wirksam geworden sein. Hinweise dafür gibt es aus anderen Ländern (32). Die Impfquoten waren bis 2009 noch nicht we-



**Kartografische Darstellung des ambulanten vertragsärztlichen Verordnungsniveaus von Fluorchinolonen nach Bundesländern 2014 in definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) pro 1 000 gesetzlich Krankenversicherte zwischen 15 und 69 Jahren. Die Kreisdiagramme sind den Bundesländern zugeordnet und zeigen den jeweiligen Anteil der Gruppen 1–3 an der jährlichen Gesamtverordnungsdichte der Fluorchinolone. GKV, gesetzliche Krankenversicherung**

sentlich über 70 % angestiegen (33, 34). Hier könnten weitere Auswertungen und Modellierungen eine detailliertere Einschätzung des Impfeffekts erlauben. Bemerkenswert bleibt die niedrigere Cephalosporin-Verordnungsrate in den neuen Bundesländern vor allem im Vergleich zum Südwesten. In einigen östlichen Bundesländern nahm die Cephalosporin-Verbrauchsdichte innerhalb des Untersuchungszeitraums zudem noch weiter ab. Inwieweit dies mit der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Kinderärzten und regionalen soziodemografischen Charakteristika wie Alleinerziehung, Arbeitslosigkeit und Verfügbarkeit von Kindertagesstätten zu tun hat, ist unklar.

Von großer Bedeutung ist die beobachtete Stagnation der Fluorchinolon-Verordnungen. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen wurden Chinolone in den entsprechenden allgemeinmedizinischen und urologischen Leitlinien (35, 36) 2009 beziehungsweise 2010 nicht mehr empfohlen. Stattdessen wurde die orale Gabe von Fosfomycin oder Nitrofurantoin propagiert, die gemäß unseren Daten im Vergleich zu früheren Erhebungen (e2, e4, e13) auch vermehrt verwendet wurden. Sonstige Indikationen für Fluorchinolone sind Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen sowie ausgewählte spezielle Atemwegsinfektionen und unter bestimmten Umständen auch ambulant erworbene Pneumonien. Frühere Auswertungen zeigten, dass Atemwegsinfektionen in Deutschland vor allem in den neuen Bundesländern relativ häufig mit Fluorchinolonen behandelt wurden (e11, e12). Die Indikationen



sind jedoch im Detail nicht bekannt. Es ist durchaus denkbar, dass eine weitere Reduktion der Verordnung von Fluorchinolonen ohne Verlust der Behandlungsqualität möglich ist und somit deren Rolle als Reserveantibiotika gestärkt werden könnte. Ein Hinweis hierauf ist auch ein noch immer deutliches Ost-West-Gefälle. Der Rückgang der Verordnungen im Altersbereich ab 70 Jahren ist auch unter dem Aspekt der Komplikation durch C.-difficile-Infektionen, die mit schwerem Verlauf fast ausschließlich im höheren Lebensalter auftreten, positiv zu werten.

Zu den Dilemmata ambulant tätiger Ärzte gehört die nicht immer einfache Entscheidungsfindung für oder gegen eine Antibiotikatherapie. Trotz Bewusstsein über die Notwendigkeit einer Strategie gegen Resistenzentwicklung überwiegt nicht selten die Befürchtung, eine schwerwiegende Infektion zu übersehen und nicht früh genug antibiotisch zu behandeln (37). Ebenfalls eine Rolle spielen Erwartungen der Patienten oder der Eltern erkrankter Kinder. Die Diagnose „akute Bronchitis“ gilt für viele Erwachsene als gleichbedeutend mit notwendiger Antibiotikatherapie (38). Biomarker für bakterielle Infektionen wie zum Beispiel Procalcitonin (39, 40, e19) können die Entscheidungsfindung zwar stützen, stehen aber im ambulanten Bereich zumindest kurzfristig kaum zur Verfügung. Auf regionaler Ebene sind Qualitätsmanagementmaßnahmen auf der Basis von Best-Practice-Ansätzen oder Antibiotic-Stewardship-Programme zielführend (e20, e21). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können dabei helfen, regional basierte Ansätze zu identifizieren.

**Limitationen**

Zu den Limitationen dieser Untersuchung gehört die Beschränkung auf GKV-Versicherte. Etwa 15 % der Bevölkerung wurden somit nicht erfasst. Dadurch bleibt eine Restunsicherheit bezüglich der Gültigkeit der Ergebnisse für die Gesamtbevölkerung. Auch wurden Diagnose- und arztgruppenspezifische Verordnungsdaten nicht in die Untersuchung einbezogen. Mittels Altersstandardisierung können weiterhin Morbiditätsunterschiede nur indirekt und unvollständig kontrolliert werden. Die regionalen Variationen könnten zumindest partiell auch durch Morbiditätsunterschiede zu erklären sein. Insbesondere Verordnungsdaten für Kinder können sich zwischen Allgemeinmedizinern und Pädiatern unterscheiden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass regional unterschiedliche Facharztverteilungen zu den Variationen beitragen. Die definierten Tagesdosen entsprechen nicht in allen Fällen der tatsächlichen Dosierung, werden aber international überwiegend genutzt. Der Indikator DDD/1 000 Personen basiert auf Erwachsenenendosierungen und ist methodisch für die Kinderheilkunde nur beschränkt geeignet. Im ambulanten Bereich liegen aktuell keine Daten zu verordneten Tagesdosen vor, die dieses Problem lösen könnten (e22). Behelfsweise nutzt zum Beispiel das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) die Zahl der Rezeptierungen (e3). Eigene Untersuchungsergebnisse zeigten, dass Resultate für Rezeptierungen und DDD weitgehend übereinstimmen (e4). Wünschenswert wäre zum Beispiel ein Indikator, der die Anteile unterschiedlicher Wirkstoffgruppen regional erfasst (etwa Anteile der Basi-

spenicilline/Tetrazykline versus Anteile der Cephalosporine/Chinolone). Als weitere Einschränkung ist schließlich zu berücksichtigen, dass mit Sicherheit nicht alle Rezepte eingelöst und nicht alle erhaltenen Antibiotika auch wirklich eingenommen werden. Das tatsächliche ambulante Antibiotikaverordnungsvolumen dürfte über, das populationswirksame Antibiotikavolumen unter den in dieser Studie beobachteten Werten liegen.

**KERNAUSSAGEN**

- Die Antibiotika-Gesamtverbrauchsichte im ambulanten vertragsärztlichen Bereich nahm in den letzten Jahren nicht zu, und auch die regionalen Unterschiede im Gesamtverbrauch änderten sich wenig.
- Bei Kindern ging die Gesamtverordnungsdichte in allen Bundesländern signifikant zurück.
- Bundesweit stieg die Verordnungsdichte der Cephalosporine stark an.
- Die Verordnungsdichte von Fluorchinolonen war vor allem bei älteren Menschen diskret rückläufig.
- Die altersspezifischen Ergebnisse und die regionalen Variationen erlauben die Planung zielgerichteter, an die jeweiligen regionalen Verhältnisse angepasster Maßnahmen der Qualitätssicherung in der ambulanten Antibiotikatherapie sowie die Identifizierung von „Best-Practice-Regionen“.

**Interessenkonflikt**

Prof. Kern erhielt Reisekostenerstattung von der Firma Bayer. Er wurde für wissenschaftliche Vorträge honoriert von den Firmen Infectopharm und Pfizer. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 26. 8. 2015; revidierte Fassung angenommen: 26. 2. 2016

**LITERATUR**

1. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1152–6.
2. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al.: European Antimicrobial Resistance Surveillance System—a European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 278–82.
3. Goossens H, Ferech M, van der Stichele R, et al.: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): DART – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin 2011. [http://mobile.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche\\_Antibiotika\\_Resistenzstrategie\\_DART\\_110331.pdf](http://mobile.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Berlin 2015. [www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG\\_DART\\_2020\\_Bericht\\_dt.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf) (last accessed on 22 December 2015).

6. Behnke M, Hansen S, Leistner R, et al.: Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 627–33.
7. Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, et al.: Surveillance of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 (Suppl 1): S19–23.
8. Lübbert C, John E, von Müller L: *Clostridium difficile* infection—guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 723–31.
9. Garg S, Mirza YR, Girotra M, et al.: Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3407–12.
10. de With K, Schröder H, Meyer E, et al.: Antibiotic use in Germany and European comparison. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1987–92.
11. Kern WW, de With K, Nink K, et al.: Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006; 34: 269–73.
12. Koller D, Hoffmann F, Maier W, et al.: Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany. *Infection* 2013; 41: 121–7.
13. Augustin J, Mangiapane S, Kern WW: A regional analysis of outpatient antibiotic prescribing in Germany in 2010. *Eur J Public Health* 2015; 25: 397–9.
14. Gallini A, Taboulet F, Bourrel R: Regional variations in quinolone use in France and associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2911–8.
15. van Eldere J, Mera RM, Miller LA, et al.: Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3491–7.
16. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, et al.: Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 855–61.
17. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, et al.: Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 173–80.
18. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Berlin 2014. [www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten\\_2014\\_Langfassung.pdf](http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
19. Kern WW, de With K: Rationale Antibiotikaverordnung – mehr Herausforderungen als Erfolge. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1418–26.
20. Höffken G, Lorenz J, Kern WW, et al.: Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie* 2009; 63: e1–68.
21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al.: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl 6): E1–59.
22. Macy E: Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 308–13.
23. Finn AL, Straughn A, Meyer M, et al.: Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos* 1987; 8: 519–26.
24. Søes L, Mølbak K, Strøbaek S, et al.: The emergence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Denmark—a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? *Euro Surveill* 2009; 14: 1917.
25. Hernandez-Santiago V, Marwick CA, Patton A, et al.: Time series analysis of the impact of an intervention in Tayside, Scotland to reduce primary care broad-spectrum antimicrobial use. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2397–404.
26. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al.: Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1951–61.
27. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al.: Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2326–3.
28. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, et al.: Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2650–7.
29. Knudsen JD, Andersen SE: A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* 2014; 9: e86457.
30. Han JH, Bilker WB, Nachamkin I, et al.: Impact of antibiotic use during hospitalization on the development of gastrointestinal colonization with *Escherichia coli* with reduced fluoroquinolone susceptibility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1070–6.
31. Vibet MA, Roux J, Montassier E, et al.: Systematic analysis of the relationship between antibiotic use and extended-spectrum beta-lactamase resistance in Enterobacteriaceae in a French hospital: a time series analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1957–63.
32. Gefenaite G, Bijlsma MJ, Bos HJ, et al.: Did introduction of pneumococcal vaccines in the Netherlands decrease the need for respiratory antibiotics in children? Analysis of 2002 to 2013 data. *Euro Surveill* 2014; 19: 20948.
33. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, et al.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27: 4136–41.
34. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, et al.: Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2015; 20: 21057.
35. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Anwendung der S3-Leitlinie Harnwegsinfekt. omikron publishing Düsseldorf 2009. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01\\_Langfassung\\_mit\\_KV\\_ZD.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01_Langfassung_mit_KV_ZD.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
36. Wagenlehner FME, Hoyme UB, Kaase M, et al.: Clinical Practice Guidelines: Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 415–23.
37. Petursson P: GPs' reasons for „non-pharmacological“ prescribing of antibiotics. A phenomenological study. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 120–5.
38. Cals JW, Boumans D, Lardinois RJ, et al.: Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 942–7.
39. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al.: Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–7.
40. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, et al.: Procalcitonin and infection in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1392–5.

**Anschrift für die Verfasser**

Dr. med. Jörg Bätzing-Feigenbaum MPH DTM&P  
 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI)  
 Fachbereich regionalisierte Versorgungsanalysen und Versorgungsaufbau  
 Herbert-Lewin-Platz 3, 10623 Berlin  
 jbaetzing-feigenbaum@zi.de

**Zitierweise**

Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WW: Outpatient antibiotic prescription: a population-based study on regional age-related use of cephalosporins and fluoroquinolones in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 454–9. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454

 The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Zusatzmaterial**

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit2616](http://www.aerzteblatt.de/lit2616) oder über QR-Code

eKasten, eGrafiken, eTabellen:  
[www.aerzteblatt.de/16m0454](http://www.aerzteblatt.de/16m0454) oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

## Antibiotikaverordnung in der ambulanten Versorgung

Eine bevölkerungsbezogene Untersuchung in Deutschland zum regionalen, altersgruppenbezogenen Verbrauch von Cephalosporinen und Fluorchinolonen

Jörg Bätzing-Feigenbaum, Maike Schulz, Mandy Schulz, Ramona Hering, Winfried V. Kern

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 454–9. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454

### eLITERATUR

- e1. Weltgesundheitsorganisation (WHO), Regionalbüro für Europa: Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Kopenhagen, 2011. [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/147736/wd14G\\_AntibioticResistance\\_111382bhn.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/147736/wd14G_AntibioticResistance_111382bhn.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e2. Zeidan R, Telschow C, Schröder H: Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (eds.): GERMAP 2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Antinfectives Intelligence. Rheinbach 2014, pp. 9–17. [www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05\\_Tierarzneimittel/germap2012.pdf](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf) (last accessed on 11 April 2016).
- e3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm, Sweden 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf> (last accessed on 28 July 2015).
- e4. Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J: Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) – Versorgungsatlas. Berlin 2014. [www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/50/VA\\_50\\_2014\\_Antibiotika\\_imZeitverlauf\\_2008bis2012\\_Bericht.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/50/VA_50_2014_Antibiotika_imZeitverlauf_2008bis2012_Bericht.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm, Sweden, 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf> (last accessed on 28 July 2015).
- e6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. Köln 2014. [www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/) (last accessed on 28 July 2015).
- e7. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO): Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2005–2014. Berlin 2014. [www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html) (last accessed on 28 July 2015).
- e8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung – Mitglieder und Versicherte. Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Berlin. [www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html](http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html) (last accessed on 28 July 2015).
- e9. National Cancer Institute: Joinpoint Trend Analysis Software (Version 4.2.0.2). Bethesda MA, USA 2015. <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> (last accessed 22 September 2015).
- e10. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al.: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335–51 (correction: 2001; 20: 655).
- e11. Schulz M, Kern WV, Hering R, et al.: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen. Teil 1 – Hintergrund, Methode und Hauptergebnisse einer Analyse von Qualitätsindikatoren. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) – Versorgungsatlas. Berlin 2014. [www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/46/Antibiotika\\_best\\_Infektionskrankheiten\\_Hauptbericht.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Hauptbericht.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e12. Schulz M, Kern WV, Hering R, et al.: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen. Teil 2 – Krankheitsspezifische Analyse von Qualitätsindikatoren auf regionaler Ebene. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) – Versorgungsatlas. Berlin 2014. [www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/46/Antibiotika\\_best\\_Infektionskrankheiten\\_Nebenbericht.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Nebenbericht.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e13. Kern WV, Nink K: Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (eds.): GERMAP 2010 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Antinfectives Intelligence, Rheinbach 2011, pp. 11–16. [www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_Presselinfotek/Germap\\_2010.pdf](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_Presselinfotek/Germap_2010.pdf) (last accessed on 11 April 2016).
- e14. Robert Koch-Institut (RKI): SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de> (last accessed on 15 April 2015).
- e15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ): Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie (3. edition). Arzneiverordnung in der Praxis, Band 40; Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen). Berlin 2013. [www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e16. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Husten – DEGAM-Leitlinie Nr. 11 (Stand Juni 2008). omikron publishing, Düsseldorf 2008. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-11\\_Langfassung\\_TJ\\_03\\_ZD\\_01.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-11_Langfassung_TJ_03_ZD_01.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e17. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Husten – DEGAM-Leitlinie Nr. 11 (Stand Februar 2014). Frankfurt a. M. 2014. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung\\_Leitlinie\\_Husten\\_20140320.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140320.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e18. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Rhinosinusitis – DEGAM-Leitlinie Nr. 10 (Stand Juni 2008). omikron publishing, Düsseldorf, 2008. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-10\\_Langfassung\\_Rhinosinusitis-005B.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-10_Langfassung_Rhinosinusitis-005B.pdf) (last accessed on 28 July 2015).
- e19. Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, et al.: Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of CAP: a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology* 2010; 56: 385–9.
- e20. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al.; ESAC Project Group: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 6): 71–7.
- e21. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, et al.: Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 142–52.
- e22. Robert Koch-Institut (RKI): Antibiotikaverbrauchs-Surveillance. <https://avs.rki.de/Content/Preface/Surveillance.aspx> (last accessed 23 December 2015).
- e23. Sundmacher L, Ozegowski S. Bedarfsplanung – Ziehen Privatpatienten Ärzte an? *Gesundheit und Gesellschaft* 2013; 16: 32–6.
- e24. Halling F: Antibiotika in der Zahnmedizin. *Zahnmedizin up2date* 2014; 8: 67–82.

## eKASTEN

## Vertiefungen zum Methodenteil

- **Datengrundlage und Datenschutz**

Die vertragsärztlichen bundesweiten und kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten (AVD-Daten) und die Daten der Referenzpopulation bilden die Berechnungsgrundlage für den bevölkerungsbezogenen Antibiotikaverbrauch. Die Verordnungsprävalenzen werden auf Bundeslandebene direkt altersstandardisiert ermittelt. Aus einer Reihe pharmakoepidemiologischer Maßzahlen wie zum Beispiel Anzahl der Verordnungen, definierte Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) oder Patienten mit Antibiotikaverordnung pro 1 000 gesetzlich Krankenversicherte (e4) wurden in dieser Studie ausschließlich die definierten Tagesdosen untersucht. Für die AVD-Datenhaltung am Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) besteht ein Datensicherheitskonzept, das mit dem zuständigen Datenschutzbeauftragten abgestimmt ist.

- **ATC-Klassifikationssystem und DDD**

Berücksichtigt werden alle Verordnungen von Fertigarzneimitteln, deren ATC-Codes (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, ATC) der Gruppe J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung) zugeordnet sind. Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit Angaben der jeweiligen DDD wird seit 2004 jährlich vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlicht und steht auch über das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) zur Verfügung (e6, e7). Die Zuweisung der ATC-Codes erfolgt über die Pharmazentralnummer (PZN) mittels der jeweils gültigen WiDO-Stammdatei. Die Wirkstoffe der ATC-Gruppe J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung) wurden für die Analysen unter pharmakologisch-infektiologischen Gesichtspunkten in insgesamt zehn verschiedene Antibiotikawirkstoffklassen unterteilt (e4). Da Fluorchinolone bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert sind, entfällt die Darstellung deren Verordnungsdichte bei den unter 15-Jährigen.

Indikator für den Antibiotikaeinsatz insgesamt und nach Wirkstoffen war die Anzahl der definierten mittleren Tagesdosen gemäß DIMDI (e6, e7). Regionale Verordnungsdichten (DDD je 1 000 gesetzliche Krankenversicherte) wurden über alle Altersgruppen insgesamt direkt altersstandardisiert sowie altersspezifisch (unter 15 Jahre, 15–69 Jahre und ab 70 Jahre) berechnet.

- **Referenzpopulation**

Als Referenzpopulation wurde jahresbezogen für den Untersuchungszeitraum 2008–2014 die Grundgesamtheit aller GKV-Versicherten gemäß KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (e8) definiert. In dieser Statistik wird regelmäßig die Zahl der GKV-Versicherten unter anderem nach Altersgruppen und Bundesländern veröffentlicht. Die Studienpopulation lässt sich unter anderem nach bestimmten, in dieser Statistik vorgegebenen Altersbereichen und Regionen (Bundesland, KV-Bereich) stratifizieren. Die den Berechnungen zugrundeliegende Referenzpopulation ist nach Jahren, Bundesländern und den für diese Studie festgelegten drei Alterssegmenten (unter 15 Jahre, 15–69 Jahre und ab 70 Jahre) in der vTabelle 1(\*) verfügbar. Über die Daten der Referenzpopulation gemäß KM6-Statistik konnte der Indikator DDD pro 1 000 GKV-Versicherte nach Alterssegmenten, Bundesländern und Jahr bestimmt werden (vTabellen 2(\*) und 3(\*)).

- **Trendanalysen mittels Joinpoint Regression**

Das für die Trendanalysen gewählte Instrument der Regressionsanalyse, die Joinpoint Regression, findet vorrangig bei der Trendanalyse von Inzidenz- beziehungsweise Mortalitätsraten von Krebserkrankungen Anwendung. Die Raten werden hierbei als Funktion der Zeit modelliert. Die Modellanpassung basiert auf der kleinsten Quadrate-Methode. Bei hinreichend langen Zeitreihen können Trendumkehrpunkte (sogenannte „joinpoints“) geschätzt werden. Die Joinpoint-Software bestimmt also die Zeitpunkte und Intervalle der „joinpoints“ sowie die dazugehörigen Anstiege beziehungsweise die jährlichen prozentualen Veränderungsraten („annual percent change“, APC). Aufgrund der relativ kurzen Zeitreihe in der vorliegenden Studie wurde auf die Bestimmung von „joinpoints“ verzichtet, für das betrachtete Zeitintervall von 2008–2014 wurden nur die APC-Werte (insgesamt und nach Bundesländern) ausgegeben. Als Signifikanzniveau wurde in allen Analysen  $\alpha = 0,05$  verwendet. Für die Berechnungen wurde die Joinpoint Software Version 4.2.0.2 vom 23. Juni 2015 verwendet (e9, e10).

- **Methodische Limitationen**

Durch die Beschränkung auf GKV-Versicherte ergeben sich Limitationen. Etwa 15 % der Bevölkerung sind in der privaten Krankenversicherung (PKV) versichert, womit eine Restunsicherheit bezüglich der Gültigkeit der Ergebnisse für die Gesamtbevölkerung bestehen bleibt. Der Anteil der privat Versicherten zeigt ein Ost-West-Gefälle und kann darüber hinaus regional stark schwanken (e23), so dass diese Unsicherheit auf regionaler Ebene unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es die gleichen Ärzte sind, die in ihren Regionen den entweder in der GKV oder in der PKV Versicherten Antibiotika verordnen. Ein von der Versichertenart abhängiges Verschreiben von Antibiotika – nicht zuletzt auf Grund unterschiedlicher sozioökonomischer Merkmale – erscheint eher unwahrscheinlich, ist aber nicht auszuschließen.

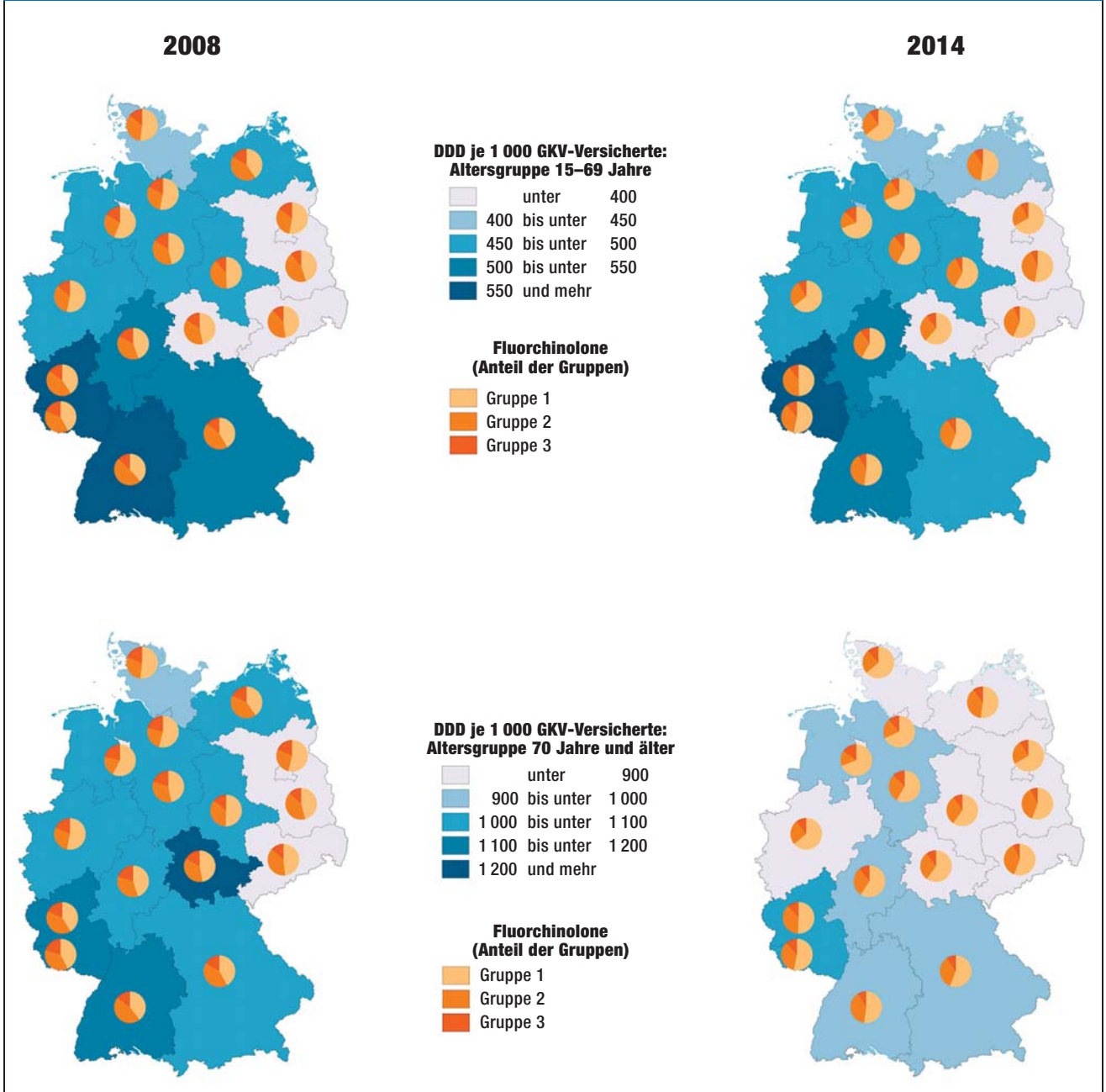
- **Exkurs: Zahnärztlich verordnete Antibiotika**

Die in diese Auswertung nicht eingeschlossenen zahnärztlichen Verordnungen machen gemäß vorliegender Untersuchungsergebnisse nicht ganz 10 % aller im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordneten Antibiotika aus (e24). Das Verordnungsspektrum unterscheidet sich stark vom ärztlichen Bereich. Mit 50 % überwiegt Clindamycin deutlich, gefolgt von Penicillin und Aminopenicillinen mit 42 %. Andere Antibiotika, insbesondere Fluorchinolone und Cephalosporine, spielen nur eine sehr untergeordnete Rolle (e24).

(\*)vTabellen abrufbar im Versorgungsatlas unter [www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73](http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73)



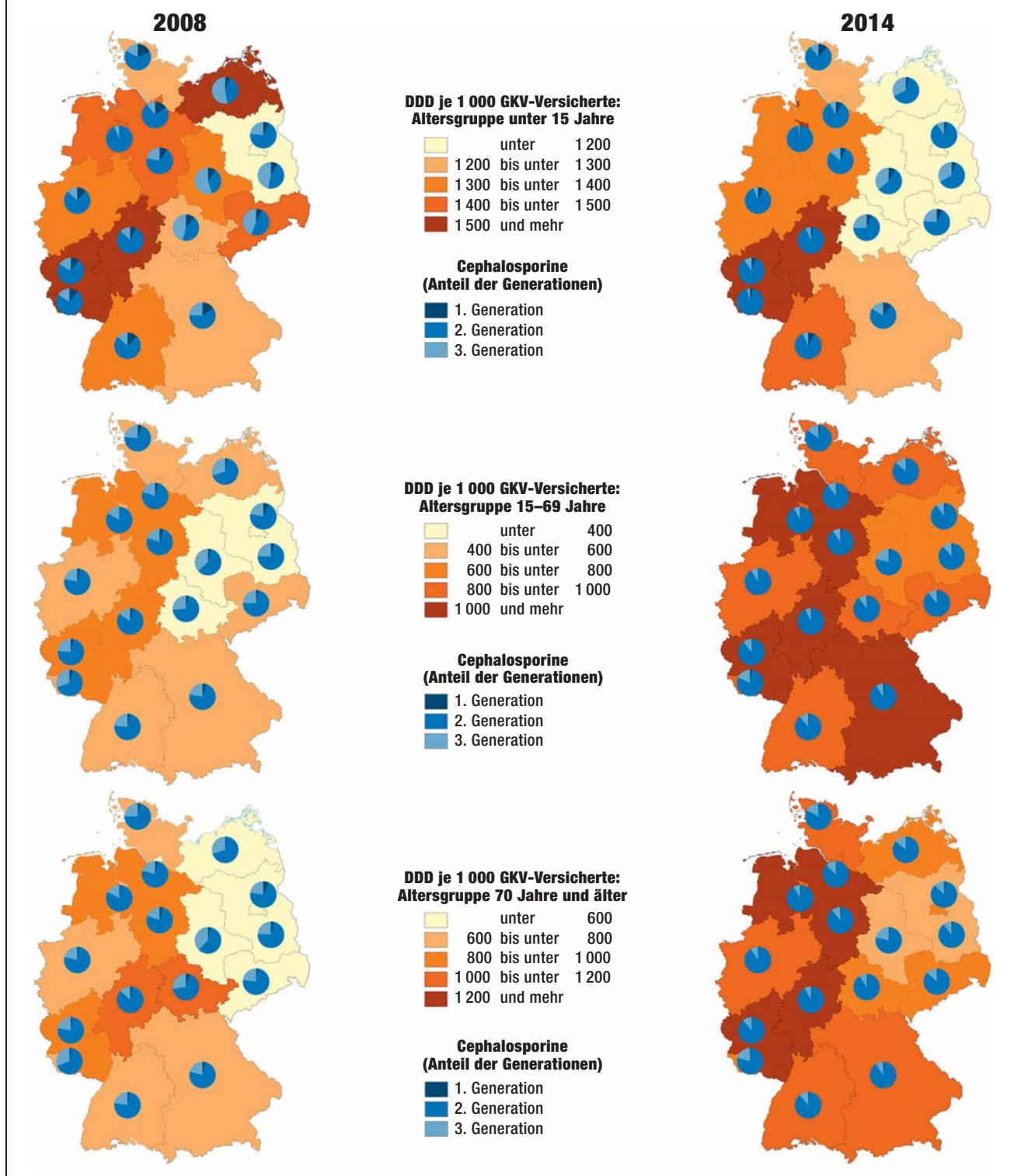
eGRAFIK 1



**Kartografische Darstellung des ambulanten vertragsärztlichen Verordnungsniveaus von Fluorchinolonen** nach Bundesländern in definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) pro 1 000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im ersten und letzten Jahr des Untersuchungszeitraums, also 2008 und 2014, nach Alterssegmenten (15–69 Jahre und ab 70 Jahre), direkt altersstandardisiert. Die Kreisdiagramme sind den Bundesländern zugeordnet und zeigen den jeweiligen Anteil der Gruppen 1–3 an der jährlichen Gesamtverordnungsdichte der Fluorchinolone.

Hinweise: Die Verordnungsniveaus in DDD pro 1 000 GKV-Versicherte in den beiden aufgeführten Alterssegmenten sind bei gleichem Farbgebungsspektrum in jeweils fünf Klassen unterschiedlich hoch und nicht direkt vergleichbar. Direkte Vergleichbarkeit besteht nur horizontal innerhalb der Alterssegmente. Da Chinolone für Kinder kontraindiziert sind, wurden diese in der Altersgruppe unter 15 Jahren nicht untersucht. Die den Karten und Kreisdiagrammen zugrundeliegenden Datentabellen können im Versorgungsatlas abgerufen werden unter [www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73](http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73).

eGRAFIK 2



**Kartografische Darstellung des Verordnungsniveaus von Cephalosporinen** nach Bundesländern in definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) pro 1 000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im ersten und letzten Jahr des Untersuchungszeitraums, also 2008 und 2014, nach Alterssegmenten (unter 15 Jahre, 15–69 Jahre und ab 70 Jahre), direkt altersstandardisiert. Die Kreisdiagramme sind den Bundesländern zugeordnet und zeigen den jeweiligen Anteil der Generationen 1–3 an der jährlichen Gesamtverordnungsdichte der Cephalosporine.

Hinweis: Die Verordnungsniveaus in DDD pro 1 000 GKV-Versicherte in den drei aufgeführten Alterssegmenten sind bei gleichem Farbgebungsspektrum in jeweils fünf Klassen unterschiedlich hoch und nicht direkt vergleichbar. Direkte Vergleichbarkeit besteht nur horizontal innerhalb der Alterssegmente.

Die den Karten und Kreisdiagrammen zugrundeliegenden Datentabellen können im Versorgungsatlas abgerufen werden unter [www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73](http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=73).

**eTABELLE 1**

Wirkstoffe und ATC-Codes der in die Untersuchung einbezogenen Cephalosporine und Fluorchinolone mit Untergruppen

Wirkstoffgruppe bzw. Einzelwirkstoff	ATC-Code	Untergruppe
<b>Cephalosporine</b>		
Cefalexin	J01DB01	1. Generation
Cefadroxil	J01DB05	1. Generation
Cefuroxim	J01DC02	2. Generation
Cefaclor	J01DC04	2. Generation
Cefixim	J01DD08	3. Generation
Cefpodoxim	J01DD13	3. Generation
Ceftibuten	J01DD14	3. Generation
<b>Fluorchinolone</b>		
Ciprofloxacin	J01MA02	Gruppe 1 <sup>*1</sup>
Levofloxacin	J01MA12	Gruppe 2 <sup>*1</sup>
Moxifloxacin	J01MA14	Gruppe 2 <sup>*1</sup>
Ofloxacin <sup>*2</sup>	J01MA01	Gruppe 3 <sup>*1</sup>
Enoxacin	J01MA04	Gruppe 3 <sup>*1</sup>
Norfloxacin	J01MA06	Gruppe 3 <sup>*1</sup>

<sup>\*1</sup> Die Gruppen bezeichnen die aus klinisch-pharmakologischer Sicht bevorzugten Anwendungsgebiete:

- Gruppe 1: breite Anwendung,
- Gruppe 2: Atemwegsinfektionen,
- Gruppe 3: Harnwegsinfektionen.

<sup>\*2</sup> Ofloxacin kann zwar grundsätzlich als systemisch wirksames Fluorchinolon der Gruppe 1 betrachtet werden, ist aber in dieser Untersuchung den Wirkstoffen der Gruppe 3 zugeordnet, da es inzwischen fast ausschließlich bei Harnwegsinfektionen eingesetzt wird.

ATC, anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

eTABELLE 2a

Trendanalyse zur Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungsdichten für systemische Antibiotika gesamt<sup>\*1</sup>

Alterssegment	DDD je 1 000 GKV-Versicherte: Antibiotika insgesamt							
	< 15 Jahre		15–69 Jahre		> 69 Jahre		gesamt	
Bundesland	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert
Schleswig-Holstein	-4,97	**	1,32		-0,29		0,63	
Hamburg	-6,53	**	1,39		0,39		0,42	
Bremen	-4,40	*	2,64	*	2,06		1,84	
Niedersachsen	-7,20	**	0,47		-1,41		-0,51	
Nordrhein-Westfalen	-6,52	**	0,40		-0,63		-0,57	
Hessen	-6,30	**	0,04		-2,27		-0,80	
Rheinland-Pfalz	-5,93	**	1,24		-0,73		0,19	
Baden-Württemberg	-5,64	**	0,08		-1,89		-0,64	
Bayern	-6,19	**	0,27		-1,47		-0,52	
Berlin	-6,83	**	0,48		-0,34		-0,53	
Saarland	-5,20	**	1,19		0,14		0,01	
Mecklenburg-Vorpommern	-8,27	**	1,20		-0,07		-0,25	
Brandenburg	-7,99	**	-0,86		-2,52		-1,95	
Sachsen-Anhalt	-8,43	**	1,14		-3,69	**	-1,27	
Thüringen	-9,79	**	5,56	*	-13,34	**	-1,32	
Sachsen	-8,84	**	0,15		-1,57		-1,35	
Bund	-6,68	**	0,60		-1,60		-0,52	

Signifikanzniveau der p-Werte: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01

<sup>\*1</sup> DDD pro 1 000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung im Zeitraum 2008–2014 nach Bundesländern und Alterssegmenten. Berechnung der APC-Werte mittels Joinpoint Trend Analysis Software und Angabe des Signifikanzniveaus der jeweiligen p-Werte.

DDD, „defined daily doses“, definierte Tagesdosen gemäß ATC-Klassifikation von DIMDI/WidO (e6, e7);

APC, „annual percent change“, jährliche prozentuale Änderung berechnet mit Joinpoint Trend Analysis Software (e9, e10)



**eTABELLE 2b**

Trendanalyse zur Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungsichten für Cephalosporine\*<sup>1</sup>

Alterssegment	DDD je 1 000 GKV-Versicherte: Cephalosporine							
	< 15 Jahre		15–69 Jahre		> 69 Jahre		gesamt	
Bundesland	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert
Schleswig-Holstein	0,52		9,34	**	8,86	**	7,39	**
Hamburg	-2,73		11,98	**	9,43	**	7,93	**
Bremen	0,39		8,65	**	8,22	**	6,45	**
Niedersachsen	-1,54		9,34	**	8,00	**	6,93	**
Nordrhein-Westfalen	-1,02		10,25	**	8,31	**	7,33	**
Hessen	0,57		11,73	**	8,04	**	8,89	**
Rheinland-Pfalz	-0,16		12,13	**	9,95	**	9,13	**
Baden-Württemberg	-0,50		9,22	**	7,54	**	6,63	**
Bayern	-0,84		10,63	**	9,07	**	8,04	**
Berlin	-3,90		12,56	**	11,39	**	8,36	**
Saarland	-0,12		9,20	**	7,72	**	6,10	**
Mecklenburg-Vorpommern	-5,53	**	12,83	**	12,63	**	8,10	*
Brandenburg	-4,16		10,55	*	8,25	*	6,84	*
Sachsen-Anhalt	-5,70		12,41	**	5,59	*	6,37	*
Thüringen	-4,00		18,39	**	-2,54		8,11	*
Sachsen	-8,45	*	11,23	**	7,49	**	5,59	*
Bund	-1,52		10,74	**	8,05	**	7,57	**

Signifikanzniveau der p-Werte: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01

\*<sup>1</sup>DDD pro 1 000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung im Zeitraum 2008–2014 nach Bundesländern und Alterssegmenten. Berechnung der APC-Werte mittels Joinpoint Trend Analysis Software und Angabe des Signifikanzniveaus der jeweiligen p-Werte.

DDD, „defined daily doses“, definierte Tagesdosen gemäß ATC-Klassifikation von DIMDI/WiDo (e6, e7);

APC, „annual percent change“, jährliche prozentuale Änderung berechnet mit Joinpoint Trend Analysis Software (e9, e10)

eTABELLE 2c

Trendanalyse zur Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungsichten für Fluorchinolone\*<sup>1</sup>

Alterssegment	DDD je 1 000 GKV-Versicherte: Fluorchinolone					
	15–69 Jahre		> 69 Jahre		gesamt	
Bundesland	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert
Schleswig-Holstein	-0,25		-1,49		-0,19	
Hamburg	-0,25		-1,05		-0,04	
Bremen	2,64		1,18		2,62	*
Niedersachsen	-0,15		-2,17	**	-0,35	
Nordrhein-Westfalen	-0,62		-2,61	**	-0,63	
Hessen	0,12		-2,11	**	-0,16	
Rheinland-Pfalz	0,52		-1,92	**	0,14	
Baden-Württemberg	-1,66	**	-3,14	**	-1,70	**
Bayern	-1,42		-2,76	**	-1,40	*
Berlin	-0,42		-2,13	*	-0,56	
Saarland	0,54		-1,78	**	0,23	
Mecklenburg-Vorpommern	-1,38		-3,12	**	-1,51	
Brandenburg	-2,20		-3,98	**	-2,72	*
Sachsen-Anhalt	-0,23		-4,61	**	-1,39	
Thüringen	4,12		-10,34	**	-2,14	
Sachsen	-1,50		-3,28	**	-1,67	
Bund	-0,60		-2,89	**	-0,95	

Signifikanzniveau der p-Werte: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01

\*<sup>1</sup> DDD pro 1 000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung im Zeitraum 2008–2014 nach Bundesländern und Alterssegmenten (keine Angaben für das Alterssegment unter 15 Jahren, da Fluorchinolone bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert sind). Berechnung der APC-Werte mittels Joinpoint Trend Analysis Software und Angabe des Signifikanzniveaus der jeweiligen p-Werte.

DDD, „defined daily doses“, definierte Tagesdosen gemäß ATC-Klassifikation von DIMDI/WIdO (e6, e7)  
APC, „annual percent change“, jährliche prozentuale Änderung berechnet mit Joinpoint Trend Analysis Software (e9, e10)