



Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie

Jakob Holstiege • Maike Schulz • Manas K. Akmatov • Annika Steffen • Jörg Bätzing

DOI: 10.20364/VA-19.07

Abstract

Hintergrund

Seit dem Jahr 2012 werden durch den Versorgungsatlas kontinuierlich Kennzahlen des ambulanten Gebrauchs systemischer Antibiotika als Basis für die gezielte Förderung eines sachgerechten Antibiotikaeinsatzes in Deutschland publiziert. Ziel der vorliegenden Studie ist die Bereitstellung von Kennzahlen zur aktuellen und bundesweiten Entwicklung der ambulanten Verordnung systemischer Antibiotika in den Jahren 2010 bis 2018 mit einem Schwerpunkt auf der nach Altersgruppen differenzierten Analyse der Verordnungsmuster im pädiatrischen Versorgungsbereich.

Methodik

Die Untersuchung erfolgte auf Basis einer Vollerfassung ambulanter Arzneiverordnungsdaten von gesetzlich krankenversicherten Patienten für die Altersgruppen 0 bis 1 Jahr, 2 bis 5, 6 bis 9, 10 bis 14, 15 bis 64, ≥ 65 Jahre. Als Kennzahl für die Anwendung systemischer Antibiotika in der ambulanten Versorgung wurde die Verordnungsrate (Anzahl an Antibiotikaverordnungen pro 1.000 Versicherte im Jahr) für die Jahre 2010 bis 2018 bundesweit und auf Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) bestimmt. Zeitliche Trends wurden altersgruppenspezifisch und altersgruppenübergreifend, je Wirkstoffgruppe und KV-Bereich mittels Poisson-Regression modelliert.

Ergebnisse

Mit 683 Verordnungen pro 1.000 Versicherte konnte die mit Abstand höchste Verordnungsrate im Jahr 2018 bei Kindern in der Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren beobachtet werden (0 bis 1 Jahr: 320, 6 bis 9 Jahre: 417, 10 bis 14 Jahre: 273, 15 bis 64 Jahre: 426, ≥ 65 Jahre: 517). Insgesamt ging der Verbrauch systemischer Antibiotika in der ambulanten Versorgung über den Studienzeitraum um 21 % von 562 (2010) auf 446 (2018) Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr signifikant zurück ($p < 0,001$). Mit einer Reduktion von nahezu 50 % wiesen Kinder in der Altersgruppe 0 bis 1 Jahr den stärksten Rückgang der Verordnungsrate auf, gefolgt von den Gruppen der 2- bis 5-Jährigen (-44 %) und 10- bis 14-Jährigen (-41 %). Dieser deutlich rückläufige Verbrauchstrend wurde in nahezu allen KV-Bereichen und für die überwiegende Zahl der eingesetzten Wirkstoffgruppen beobachtet. Im Jahr 2018 variierte die Verordnungsrate um den Faktor 1,8 zwischen dem KV-Bereich mit dem höchsten (Saarland: 572) und demjenigen mit dem niedrigsten Verbrauch (Sachsen: 317).

Schlussfolgerung

Die hier beobachteten erheblichen Rückgänge markieren einen Wandel in den pädiatrischen Verordnungsmustern und sind denkbare Resultate der inzwischen bundesweit zahlreichen Initiativen zur Stärkung eines sachgerechten Antibiotikaeinsatzes in Deutschland. Starke Unterschiede zwischen den KV-Bereichen unterstreichen die Bedeutung regional zugeschnittener Programme zur Förderung eines rationalen Antibiotikaeinsatzes. In diesem Sinne sollte ein umfassendes Monitoring zukünftig auch die Bestimmung kleinräumiger Verbrauchskennzahlen auf Ebene der deutschen Kreise und kreisfreien Städte umfassen.

Schlagwörter

Antibiotika, Arzneiverordnung, DDD, Infektionskrankheiten, Leitlinien, Surveillance, Trendanalyse, Verordnungsrate

Zitierweise

Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/07. Berlin 2019. DOI: 10.20364/VA-19.07. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=104>.

Abstract (English)

Outpatient use of systemic antibiotics in Germany from 2010 to 2018—A population-based study

Background

Since 2012 the German Health Care Atlas has continuously been publishing comprehensive data on outpatient antibiotic use in Germany to facilitate targeted interventions to strengthen rationale prescribing. The aim of the current study was to provide an update on the latest trends in outpatient antibiotic prescribing between 2010 and 2018. Special attention was given to age-specific antibiotic use in the paediatric population.

Methods

This study was based on a full sample of statutory health insured citizens (~85 % of German inhabitants). Annual antibiotic prescription rates (2010–2018) were calculated per 1,000 persons country-wide and on the level of the 17 regional Associations of Statutory Health Insurance Physicians (SHI-Physicians Association; *Kassenärztliche Vereinigung, KV*) using age groups 0–1, 2–5, 6–9, 10–14, 15–64 and ≥65 year(s). Poisson regression was employed to estimate trends of prescription rates per age group, regional SHI-Physicians Association and antibiotic subgroup.

Results

In 2018, the age group of 2–5 years exhibited by far the highest prescription rate amounting to 683 prescriptions per 1,000 persons (0–1 year: 320, 6–9 years: 417, 10–14 years: 273, 15–64 years: 426, ≥65 years: 517). Overall, antibiotic prescribing decreased significantly by 21 % from 562 (2010) to 446 (2018) prescriptions per 1,000 persons and year. The reduction was most pronounced in children 0–1 year of age (–50%), followed by the age groups 2–5 years (–44%) and 10–14 years (–41%). Prescription rates decreased in all regional SHI-Physicians Association and for the majority of antibiotic subgroups. In 2018, rates varied by a factor of 1.8 between the region with the highest (Saarland: 572) and the region with the lowest use (Saxony: 317).

Conclusion

The observed marked reductions of antibiotic prescribing during the last decade indicate a striking change of paediatric prescribing patterns and may be attributed to numerous initiatives to strengthen judicious and rationale prescribing habits. However, strong regional variations remain and underscore the need for regionally targeted interventions. In this context, future surveillance studies should monitor measures of antibiotic prescribing on the smaller spatial scale of German districts.

Hintergrund

Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen gilt als bedeutendes weltweites Public-Health-Problem [1]. Aufgrund eines jahrzehntlang breiten und häufig nicht sachgemäßen Einsatzes von Antibiotika sehen sich Patienten und Mediziner immer häufiger mit Bakterienstämmen konfrontiert, die eine Unempfindlichkeit gegenüber vielen gängigen Wirkstoffen aufweisen. Infolge des vermehrten Auftretens von Antibiotikaresistenzen steigen Behandlungsdauer, Morbidität und Mortalität durch schwerwiegende Infektionen sowie die daraus resultierenden Versorgungskosten [2, 3]. Da die Erforschung neuer antibiotisch wirkender Substanzen nur schleppend voranschreitet, ist zu befürchten, dass eine zunehmende Anzahl bakterieller Infektionen mit zunehmender Resistenzentwicklung künftig nicht mehr antibiotisch therapiert werden kann [4].

Als Reaktion auf diese Entwicklung wurden für Deutschland im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie der Bundesministerien für Gesundheit, für Ernährung und Landwirtschaft sowie für Bildung und Forschung ein Spektrum an Maßnahmen zur Bekämpfung der Resistenzentwicklung formuliert [5]. Als Basis für die Intensivierung gezielter Maßnahmen der Resistenzverhütung und -bekämpfung wird die Etablierung von leistungsfähigen Überwachungs- bzw. Surveillance-Systemen zur Erfassung des Antibiotikaverbrauchs und der Resistenzentwicklung als ein wesentliches Element des deutschen Konzeptes angestrebt [5].

Im Jahr 2012 hat der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) begonnen, kontinuierlich aktuelle Kennzahlen des ambulanten Gebrauchs systemischer Antibiotika in Deutschland – basierend auf den Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V – zu veröffentlichen. Aufgrund des bundesweiten und kassenkassenübergreifenden Charakters ermöglichen die publizierten Daten einen unverzerrten und umfassenden Blick auf die Entwicklung des ambulanten Antibiotikagebrauchs in Deutschland und seinen Regionen und stellen damit einen wesentlichen Bestandteil des deutschen Verbrauchsmonitorings dar. Neben detaillierten Analysen regionaler Trends der ambulanten Anwendung systemischer Antibiotika für Deutschland von 2008 bis 2014 in Abhängigkeit von Alter und Wirkstoffgruppe wurden durch den Versorgungsatlas auch Kennzahlen des indikationsspezifischen Gebrauchs publiziert [6–11].

Die bisherigen Analysen zeigen einen im europäischen Vergleich relativ niedrigen und im Zeitverlauf weitgehend stabilen Gesamtverbrauch in der ambulanten medizinischen Versorgung in Deutschland [11]. Zudem weist insbesondere ein stetiger Rückgang des Antibiotikaeinsatzes bei Kindern und Jugendlichen in den Jahren 2010 bis 2014 auf einen zunehmend rationalen Antibiotikaeinsatz in diesem Alterssegment hin. Dennoch verdeutlichen starke regionale Variationen der Antibiotikaaanwendung und ein relativ hoher Verbrauch bestimmter Breitspektrumantibiotika weiterhin bestehende Verbesserungspotenziale des ambulanten Antibiotikaeinsatzes in Deutschland [7].

Ziel der vorliegenden Studie ist eine Aktualisierung der bisherigen Veröffentlichungen anhand der Analyse der aktuellen Entwicklung der ambulanten Anwendung systemischer Antibiotika in der deutschen Versorgungslandschaft für die Jahre 2010 bis 2018. Dabei liegt ein Fokus auf der nach Altersgruppen differenzierten Analyse der Verordnungsmuster im pädiatrischen Versorgungsbereich, der aufgrund einer altersspezifischen Dominanz von Infektionskrankheiten im Erkrankungsspektrum auch einen relativ hohen Antibiotikaverbrauch aufweist [12].

Methodik

Datengrundlage

Als Datengrundlage dienen die bundesweiten kassenkassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V. Diese umfassen alle Arzneimittelrezepte ausgenommen zahnärztliche Verordnungen, die von den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Apotheken eingelöst wurden. Pro Verordnung werden unter anderem die Pharmazentralnummer (PZN), der Preis, das Verordnungsdatum, das Abgabedatum, die Kassenärztliche Vereinigung (KV) des Patientenwohnortes und das Alter des Patienten erfasst. Über Verknüpfung von PZN und Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC) Klassifikation kann einer Verordnung der jeweilige Wirkstoff und die definierten durchschnittlichen Tagesdosen (engl. *defined daily doses*, DDDs) zugeordnet werden. Dabei definiert sich eine durchschnittliche Tagesdosis als die rechnerisch ermittelte durchschnittliche Wirkstoffmenge für einen männlichen Erwachsenen der Gewichtsklasse 70 kg im Hauptindikationsgebiet pro Tag [13]. Eine Referenzliste für die Zuordnung der

ATC-Klassifikation mit DDDs zu einer PZN wird jährlich durch das Wissenschaftliche Institut der AOK zu Verfügung gestellt [14].

Für die Untersuchung der ambulanten Antibiotikaaanwendung wurde jahresbezogen für den Untersuchungszeitraum 2010 bis 2018 die Grundgesamtheit aller in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten gemäß KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit als Nennerpopulation herangezogen. Die KM6-Statistik stellt Versichertenzahlen zur Mitte eines jeweiligen Jahres nach Altersgruppe und KV-Bereich bereit [15]. Damit entspricht der Studienaufbau einer dynamischen bzw. offenen populationsbasierten Kohortenstudie. Die aus der KM6-Statistik entnommene Versichertenzahl zur Mitte eines Jahres approximiert die jährliche Versicherungs- bzw. Beobachtungszeit, die sich aus den Ein- und Austrittsdynamiken aufgrund von Geburten, Sterbeereignissen, Migration und Wechseln in die und aus der privaten Krankenversicherung der Versicherten ergeben.

Altersgruppenklassifikation

Aufgrund einer altersspezifischen Dominanz von Infektionskrankheiten im Erkrankungsspektrum kann im Kindesalter auch ein relativ hoher Verbrauch von Antibiotika beobachtet werden [12]. Um eine differenzierte Betrachtung der deutschlandweiten Antibiotikaaanwendung im Kindes- und Jugendalter in dieser Untersuchung zu ermöglichen, erfolgte eine kleinschrittige Einteilung der Altersklassen im Alterssegment der 0- bis 14-Jährigen. Dabei orientiert sich die Altersgruppenbildung an Anregungen für die Entwicklungsphasen sensible Einteilung pädiatrischer Altersgruppen für klinische Studien [16]. Die Klassifikation der höheren Altersgruppen folgt der Vorgehensweise der bisherigen Versorgungsatlas-Veröffentlichungen, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

- 0 bis 1 Jahr: Neugeborene/Säuglinge
- 2 bis 5 Jahre: Kleinkinder/Kindergartenkinder
- 6 bis 9 Jahre: Grundschulkind
- 10 bis 14 Jahre: Jugendliche
- 15 bis 64 Jahre
- ≥65 Jahre

Weder in der KM6-Statistik noch an anderer Stelle sind Informationen über die Altersverteilung pädiatrischer Altersgruppen in der GKV-Population verfügbar. Daher erfolgte eine Schätzung der jährlichen absoluten Populationsgröße der Alterssubgruppen unter GKV-Versicherten in den Altersjahren 0 bis 14 anhand der jährlichen

relativen Altersgruppenverteilung innerhalb dieses Alterssegmentes in der Bundesbevölkerung für Gesamtdeutschland und je KV-Bereich [17]. Für das Jahr 2018 wurden bis Abschluss der Analysen noch keine Bevölkerungszahlen nach Bundesland und Altersjahren durch das Statistische Bundesamt veröffentlicht. Daher erfolgte auch für das Jahr 2018 eine Schätzung der Größe der pädiatrischen Altersgruppen in der GKV-Population auf Basis der relativen Altersgruppenverteilung innerhalb des Alterssegmentes 0 bis 14 Jahre in der Bevölkerung des Jahres 2017.

Für durchschnittlich 5,5 % aller Antibiotikaverordnungen lag pro Jahr kein gültiges Geburtsdatum vor. Diese Verordnungen wurden wirkstoff-, KV- und monatspezifisch den Altersgruppen entsprechend der prozentualen Verteilung nach Altersgruppe von Verordnungen mit gültigem Geburtsdatum zugeordnet.

Klassifikation von Wirkstoffgruppen

Alle Verordnungen systemischer Antibiotika (ATC-Code: J01 und P01AB01, Metronidazol als systemisches Antiprotozoikum) wurden im Zeitraum 2010 bis 2018 erfasst und in die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffgruppen unterteilt:

- Aminopenicillinkombinationen und Staphylokokken-Penicilline
- Basispenicilline
- Cephalosporine
- Fluorchinolone
- Makrolide/Lincosamide
- Metronidazol
- Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin
- Sulfonamide/Trimethoprim
- Tetracycline
- sonstige

Für die differenzierte Analyse des substanzspezifischen Gebrauchs erfolgte eine weitere Untergliederung der Cephalosporine in die Subgruppen Cephalosporine der ersten, zweiten und dritten Generation. Außerdem wurden Fluorchinolone nach ihrem Primärindikationsgebiet den Gruppen 1 (breite Anwendung), 2 (Atemwegsinfektionen) und 3 (Harnwegsinfektionen) zugeordnet [11]. Die Klassifikation der Einzelsubstanzen und die zugehörigen ATC-Codes sind in den **Tabellen A-1** und **A-2** im Anhang aufgeführt.

Verordnungsrate und Verordnungsdichte

Als primäre Kennzahl für die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika wurde die Verordnungsrate, d. h. die Anzahl der abgegebenen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr bestimmt. Neben der Analyse von

Antibiotikaverordnungen auf Bundesebene sowie nach Alters- und Wirkstoffgruppe erfolgte die Bestimmung regionaler Verordnungsraten pro KV-Bereich. Für die Analyse möglicher Veränderungen der Einnahmedauern im Zeitverlauf erfolgte auf Bundesebene eine Gegenüberstellung der jährlichen Verordnungsraten und Verordnungsdichte, d. h. der pro 1.000 Versicherte im Jahr abgegebenen DDDs. Für beide Kennzahlen wurde eine direkte Standardisierung unter Rückgriff auf die Altersstruktur der GKV-Versicherten im Bund des Jahres 2018 durchgeführt. Des Weiteren wurden pro ärztliche Fachgruppe die auf die Versichertenpopulation bezogenen Verordnungsraten und die jeweiligen prozentualen Anteile an der Gesamtmenge ambulant verordneter Antibiotika für die Jahre 2010 und 2018 gegenübergestellt.

Die Verwendung der Verordnungsraten als primäre Verbrauchskennzahl hat mehrere Gründe. So ermöglicht die Verordnungsraten im Gegensatz zur Verordnungsdichte, das Ausmaß der Antibiotikaexposition zwischen verschiedenen Altersgruppen einschließlich Kindern und Jugendlichen unabhängig von altersbedingten Dosierungsunterschieden vergleichend zu untersuchen [18]. Da Folgeverordnungen in der ambulanten Versorgung eine untergeordnete Rolle spielen [19], stellt die Verordnungsraten altersgruppenübergreifend eine gute Annäherung an die Häufigkeit von Antibiotikatherapien auf Populationsebene dar. Ferner ist die Verordnungsraten robust gegenüber Veränderungen der in DDDs gemessenen abgegebenen Wirkstoffmenge, die unabhängig von der Häufigkeit der Antibiotikagabe a) durch Variationen der Wirkstoffauswahl oder b) durch Veränderungen der Dosierung bei gleichbleibender Wirkstoffauswahl im Zeitverlauf auftreten können. Beispielsweise konnte in mehreren europäischen Ländern eine gegenläufige Entwicklung der Verordnungsraten und der Verordnungsdichte beobachtet werden [20, 21]. Auch wenn sich auf europäischer Ebene zumeist eine stärkere Zunahme oder geringere Abnahme der Verordnungsdichte relativ zur Verordnungsraten zeigte, ist eine gegenteilige Entwicklung denkbar. So wurde für mehrere häufig ambulant auftretende Antibiotikaindikationen eine hinreichende Effektivität verkürzter Einnahmedauern gezeigt [22]. Abschließend sei auf die Annahme verwiesen, dass die Häufigkeit der Antibiotikatherapie den durch die ambulante Antibiotikaaanwendung auftretenden Selektionsdruck auf bakterielle Erreger und damit die Entstehung von Resistenzen auf Populationsebene besser erklärt als die in DDDs gemessene abgegebene Menge [21, 23].

Verordnungsprävalenz

Für die Schätzung der Häufigkeit des individuellen Antibiotikagebrauchs und diesbezüglicher zeitlicher Veränderungen wurde ergänzend die Verordnungsprävalenz als prozentualer Versichertenanteil derjenigen bestimmt, die in den Jahren 2010 und 2018 mindestens eine, zwei oder mehr Antibiotikaverordnungen erhalten hatten. Ebenso wie bei Verordnungsraten und -dichte erfolgte die Berechnung in Bezug auf die jeweilige Gesamtzahl an GKV-Versicherten je Altersgruppe zur Mitte des Kalenderjahres. Für die Bestimmung der Verordnungsprävalenz wurden sowohl Verordnungen mit als auch ohne gültige Alterszuordnung verwendet. Zunächst erfolgte die Ermittlung der Prävalenz ausschließlich unter Verwendung von Verordnungen mit gültiger Altersgruppenzuordnung. Anschließend wurde die korrigierte Prävalenz über Addition des Prävalenzwertes aus dem ersten Schritt und einem Korrekturwert bestimmt. Dieser berechnete sich aus dem Produkt des Anteilswertes von Verordnungen ohne Alterszuordnung an allen Antibiotikaverordnungen und der mittleren Anzahl von Antibiotikaverordnungen prävalenter Patienten in den Daten mit Alterszuordnung. Die Berechnung erfolgte entsprechend auch für die Schätzung der Prävalenz unterschiedlich hohen Antibiotikagebrauchs und wurde sowohl altersgruppenspezifisch als auch altersgruppenübergreifend durchgeführt.

Trendanalyse

Im Rahmen der Untersuchung zeitlicher Trends wurde der Einfluss des zunehmenden Kalenderjahres auf die monatliche Verordnungsraten adjustiert für saisonale Effekte mittels Poisson-Regression modelliert. Es wurde ein log-linearer Zusammenhang zwischen dem Kalenderjahr und der Verordnungsraten angenommen. Für die Bestimmung des zeitlichen Effektes wurde die *Rate Ratio* (RR) als Kennzahl für das über den Beobachtungszeitraum gemittelte Verhältnis der Rate aus dem Folgejahr gegenüber dem Vorjahr bestimmt. Dabei entspricht $(RR-1) \cdot 100$ der durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderung der Verordnungsraten. Für die Modellierung saisonaler Effekte wurden die Quartale als unabhängige Variablen in das Modell aufgenommen (Referenz: Quartal 3). Die Bestimmung der p-Werte für RRs erfolgte mittels *Likelihood-Ratio*-Test. Aufgrund des erwartungsgemäßen Auftretens von *Overdispersion* (deutsch „Überdispersion“, „übergroße Streuung“) erfolgte die Aufnahme eines Dispersions-Parameters in das Modell. Die Analyse zeitlicher Trends wurde sowohl für die Gesamtverordnungsraten als auch pro Antibiotikawirkstoffgruppe und

Altersgruppenstratum auf Bundes- sowie auf KV-Ebene anhand separater Regressionsmodelle durchgeführt. Für die statistische Analyse wurde SAS 9.3 verwendet.

Ergebnisse

Bundesweite Entwicklung der ambulanten Antibiotikaaanwendung

Über den Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2018 ging der Antibiotikaverbrauch gemessen als Verordnungsrates von 562 auf 446 Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte und Jahr und damit um insgesamt 21 % zurück (**Tabelle 1**). Das entspricht einer *Rate Ratio* aus dem Poisson-Regressionsmodell von 0,97 bzw. einer geschätzten mittleren jährlichen Reduktion um 3 %. Zeitgleich wies die altersstandardisierte Verordnungsdichte eine Reduktion um 16 % von 5.206 (2010) auf 4.365 DDDs (2018) pro 1.000 Versicherte und Jahr auf. Beide Kennzahlen zeigen ein Muster des kontinuierlichen Rückgangs im Zeitverlauf, der ausschließlich durch einen Anstieg um 5 % (Verordnungsrates) bzw. 7 % (Verordnungsdichte) von 2012 auf 2013 unterbrochen wurde und sich in den Folgejahren fortsetzte (**Tabelle 1**).

Altersgruppenspezifischer Antibiotikagebrauch

Abbildung 1 zeigt eine altersgruppenspezifische Gegenüberstellung der beiden Utilisationskennzahlen Verordnungsrates und Versorgungsdichte. Mit 4.944 DDDs pro 1.000 Versicherte wiesen Versicherte in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre im Jahr 2018 die höchste Verordnungsdichte auf,

gefolgt von den 15- bis 64- (4.405) und 2- bis 5-Jährigen (4.380). Bei Neugeborenen und Säuglingen (0 bis 1 Jahr) konnte mit 1.605 DDDs pro 1.000 Versicherte nur ein relativ niedriger Verbrauch beobachtet werden. Demgegenüber zeichnet der Vergleich des altersgruppenspezifischen Antibiotikagebrauchs anhand der Verordnungsrates ein in vielerlei Hinsicht anderes Bild. Zum einen veranschaulicht ein Wert von insgesamt 683 Verordnungen pro 1.000 Versicherte die mit Abstand höchste Exposition in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen, was einer um 32 % höheren Rate als in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre entspricht. Zum anderen zeigte sich mit 274 Verordnungen die niedrigste Verordnungsrates unter Jugendlichen (10 bis 14 Jahre). Kinder der Altersgruppe 6 bis 9 Jahre (417) sowie Versicherte der Altersgruppe 15 bis 64 Jahre (426) wiesen eine ähnlich hohe Verordnungsrates auf. Außerdem veranschaulichte die Verordnungsrates bei Neugeborenen und Säuglingen (0 bis 1 Jahr) einen im Vergleich zur Verordnungsdichte höheren Gebrauch relativ zu den anderen Altersgruppen (320) (**Abbildung 1**).

Abbildung 2 stellt die prozentuale Verteilung von Antibiotikaverordnungen nach Wirkstoffgruppe pro Altersgruppe im Jahr 2018 gegenüber. Basispenicilline und Cephalosporine waren bundesweit die am meisten verordneten Wirkstoffgruppen mit einem Anteil an allen Verordnungen von jeweils 20 % (**Abbildung 2**). Die nächstniedrigeren Verordnungsanteile entfielen auf Makrolide/Lincosamide (18 %), Fluorchinolone (14 %) und Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin (7 %) (**Abbildung 2**).

Tabelle 1: Bundesweite jährliche Versichertenzahlen, Antibiotikaverordnungen, definierte Tagesdosen (DDDs) sowie altersstandardisierte Verordnungsrates (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) und Verordnungsdichten (DDDs pro 1.000 Versicherte und Jahr) (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Versicherte, gesamt	69.473.648	69.311.311	69.398.848	69.521.916	69.954.575	70.347.435	71.031.210	71.809.490	72.318.533
Verordnungen, gesamt	38.895.086	37.905.395	36.890.353	38.951.557	35.720.548	35.396.031	34.622.284	33.241.776	32.283.527
DDDs, gesamt	361.363.831	352.727.027	346.135.843	372.296.786	342.376.706	340.866.739	337.482.661	325.185.143	315.691.180
Verordnungsdichte, stand.	5.206	5.091	4.988	5.353	4.892	4.842	4.749	4.528	4.365
Verordnungsrates, stand.	562	548	533	561	512	504	488	463	446

DDDs, defined daily doses; stand., altersstandardisiert

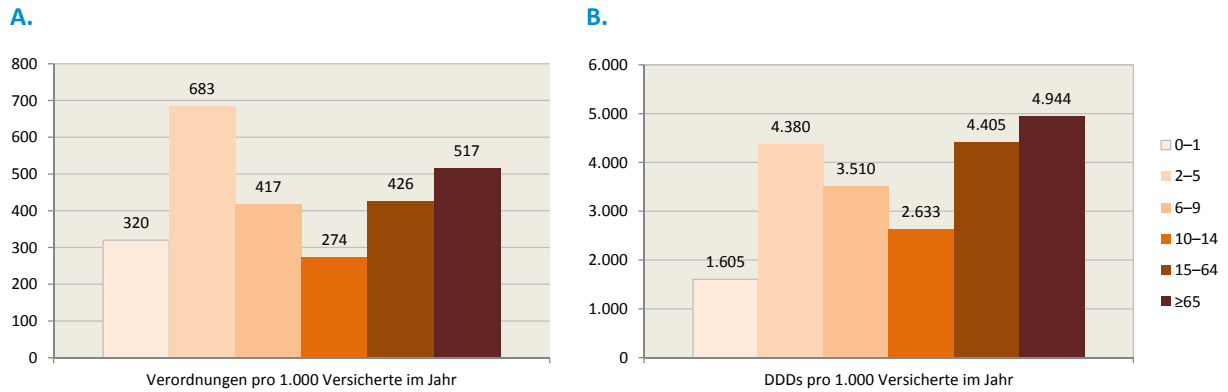


Abbildung 1: (A) Bundesweite altersgruppenspezifische Verordnungsraten (Verordnungen pro 1.000 Versicherte im Jahr) und (B) Verordnungsdichten (DDD pro 1.000 Versicherte im Jahr) systemischer Antibiotika im Jahr 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

Altersgruppengrößen im Jahr 2018, 0–1 Jahr: 1.328.589, 2–5 Jahre: 2.520.176, 6–9 Jahre: 2.446.918, 10–14 Jahre: 3.093.500, 15–64 Jahre: 47.044.806, ≥65 Jahre: 15.884.544
 DDDs, defined daily doses

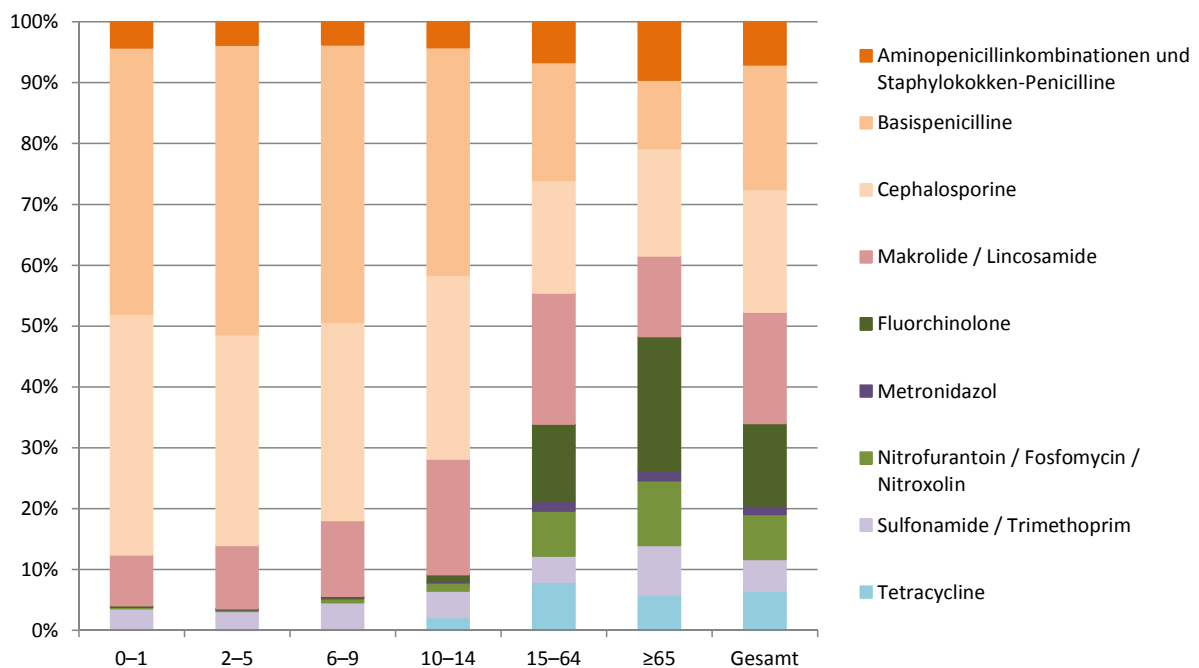


Abbildung 2: Bundesweite altersgruppenspezifische relative Verteilung von Verordnungen systemischer Antibiotika nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

Im pädiatrischen Alterssegment von 0 bis 14 Jahren setzte sich das Verordnungsspektrum nahezu vollständig aus den Wirkstoffgruppen Aminopenicillinkombinationen / Staphylokokkenpenicilline, Basispenicilline sowie Cephalosporine und Makrolide/Lincosamide zusammen (**Abbildung 2**). Der Anteil der drei

Betalaktam-Antibiotikagruppen an allen Verordnungen lag gemeinsam mit Makroliden/Lincosamiden in den zwei unteren Altersgruppen bei jeweils 96 % und ging kleinschrittig bei den 6- bis 9-Jährigen auf 94 % und den 10- bis 14-Jährigen auf 90 % zurück. Der prozentuale Anteil von Cephalosporinen zeigte den höchsten

Wert bei Neugeborenen und Säuglingen (40 %) und einen stetigen Rückgang mit Zunahme der Altersgruppe (≥ 65 Jahre: 18 %). Auch Basispenicilline wiesen ein ähnliches altersabhängiges Muster der schrittweisen Reduktion auf, wobei der höchste Anteil an allen Verordnungen pro Altersgruppe mit 48 % bei den 2- bis 5-Jährigen erreicht wurde (0 bis 1 Jahr: 44 %). Demgegenüber stieg die relative Bedeutung der Wirkstoffgruppen Makrolide/Lincosamide, Sulfonamide/Trimethoprim und Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin stetig mit dem Alter an. Fluorchinolone zeigten einen fast ausschließlichen Gebrauch bei Erwachsenen und machten bei ≥ 65 -Jährigen 22 % der verordneten Antibiotika aus. Auch Tetracycline wurden primär in den beiden höchsten Altersgruppen verordnet (15 bis 64 Jahre: 8 %, ≥ 65 Jahre: 6 %), zeigten aber auch geringen Gebrauch bei 10- bis 14-Jährigen (2 %) (**Abbildung 2**).

Verordnungstrends nach Altersgruppe

Im Verlauf der neun Beobachtungsjahre wiesen alle Altersgruppen einen relevanten Rückgang der Verordnungsrate auf. Dieser war bei Neugeborenen und Säuglingen (0 bis 1 Jahr) mit einer Reduktion um nahezu 50 % von 630 Verordnungen (2010) auf 320 Verordnungen (2018) pro 1.000 Versicherte im Jahr sowie einer geschätzten mittleren jährlichen Reduktion von 8 % (RR: 0,92) am stärksten ausgeprägt (**Abbildung 3**). Allerdings konnten für alle Altersgruppen im pädiatrischen Alterssegment (0 bis 14 Jahre) substanzielle Abnahmen der Verordnungsrate im Verlauf der neun Jahre, d. h. zwischen 2010 und 2018, von mindestens 39 % beobachtet werden (6 bis 9 Jahre: -39 %, RR: 0,94; 2 bis 5 Jahre: -44 % [2018 vs. 2010], RR: 0,93; 10 bis 14 Jahre: -41 % [2018 vs. 2010], RR: 0,94).

Auch bei Erwachsenen und älteren Jugendlichen zeigten sich Abnahmen der Verordnungsrate zwischen 2010 und 2018, die allerdings mit 12 % (15 bis 64 Jahre, RR: 0,97) und 17 % (≥ 65 Jahre,

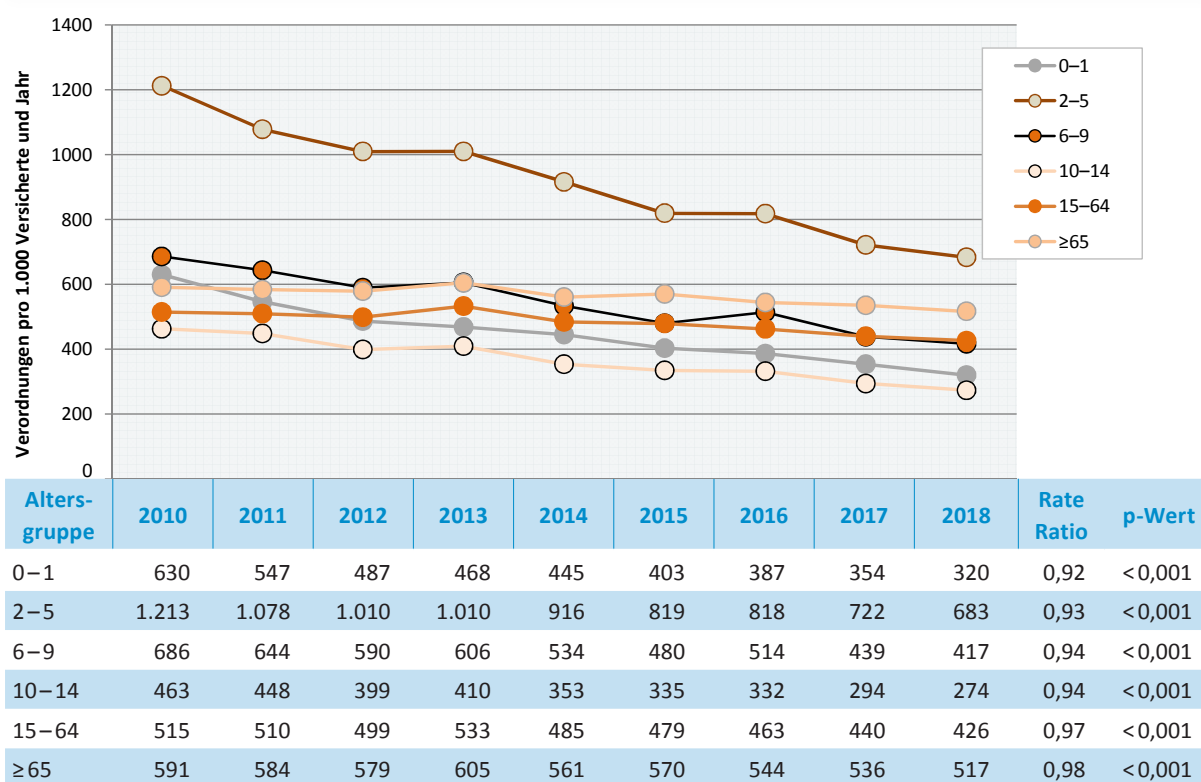


Abbildung 3: Altersgruppenspezifische Verordnungsdaten systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte im Jahr) in den Jahren 2010 bis 2018 und Rate Ratios für den Einfluss des zunehmenden Kalenderjahres sowie korrespondierende p-Werte aus altersgruppenspezifischen Poisson-Regressionsmodellen basierend auf monatlichen Verordnungsdaten, adjustiert für Saisonalität (vgl. Methoden) (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

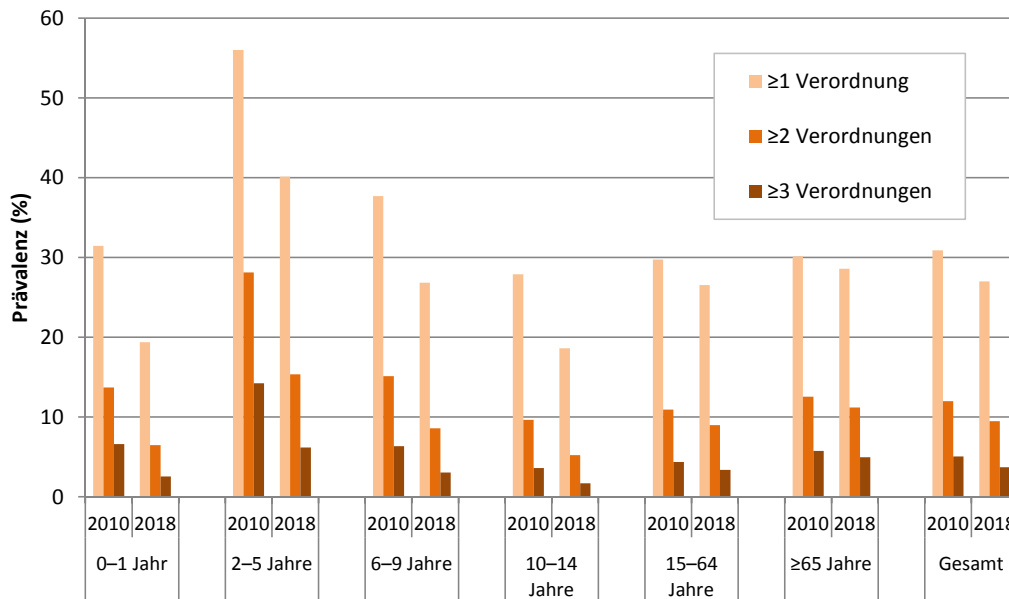


Abbildung 4: Bundesweite altersgruppenspezifische Verordnungsprävalenz des Antibiotikagebrauchs, d. h. prozentuale Versichertenanteile mit mindestens einer, zwei bzw. drei Verordnungen in den Jahren 2010 und 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

RR: 0,98) (**Abbildung 3**) deutlich kleiner ausfielen. Infolge der unterschiedlich starken Reduktionen im Zeitverlauf erfolgte eine Neusortierung der Rangfolge der Altersgruppen nach Höhe der Verordnungsrate von 2010 zu 2018. So wiesen Versicherte in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre im Jahr 2018 nicht mehr die viert-, sondern die zweithöchste Verordnungsrate auf. Ebenso rückten die 15- bis 64-Jährigen von Rang fünf auf Rang drei vor. Umgekehrt rutschten Grundschulkinder (6 bis 9 Jahre) sowie Neugeborene und Säuglinge (0 bis 1 Jahr) vom zweiten und dritten Rang auf den vierten und fünften Rang ab (**Abbildung 3**).

Abbildung 4 stellt die altersgruppenspezifische Prävalenz unterschiedlich hohen Antibiotikagebrauchs in den Jahren 2010 und 2018 dar. In allen Altersgruppen ging insbesondere der Hochverbrauch (≥ 3 Verordnungen), aber auch die Prävalenz des Erhalts von zumindest zwei Verordnungen deutlicher zurück als die Prävalenz des zumindest einmaligen Gebrauchs. Altersgruppenübergreifend zeigte sich ein Prävalenzrückgang (≥ 1 Verordnung) von 13 % (2010: 31 %, 2018: 27 %) und Reduktionen der Prävalenz von zumindest zwei und drei Verordnungen um 21 % (2010: 12 %, 2018: 10 %) und 26 % (2010: 5,1 %, 2018: 3,7 %). Dem Verlauf der Verordnungsraten entsprechend wiesen Kinder und Jugendliche und darunter insbesondere Neugeborene und

Säuglinge die stärksten Reduktionen der Prävalenz auf. Insgesamt ging die Prävalenz unter Neugeborenen und Säuglingen um 38 % und die des Hochverbrauchs von 6,6 % auf 2,5 % (-62 %) zurück (**Abbildung 4**).

Verordnungstrends nach Wirkstoffgruppe

Insgesamt acht von zehn der untersuchten Wirkstoffgruppen wiesen statistisch signifikante Reduktionen der Verordnungsrate auf ($p < 0,001$) (**Abbildung 5, Tabelle 2**). Dabei konnten zwischen 2010 und 2018 die deutlichsten Abnahmen für Tetracycline (-44 %, RR: 0,93), Fluorchinolone (-41 %, RR: 0,94) und Sulfonamide / Trimethoprim (-37 %, RR: 0,94) beobachtet werden (**Tabelle 2**). Unter den Wirkstoffgruppen mit signifikanter Abnahme wiesen Basispenicilline die geringsten Reduktionen auf (-13 %, RR: 0,98) (**Tabelle 2**). Die Anwendungshäufigkeit von Cephalosporinen ging von 2010 auf 2018 um 17 % zurück (RR: 0,98) (**Tabelle 2**). Die Veränderung der Verordnungsrate von Cephalosporinen nach Subgruppen ist in **Abbildung A-1** im Anhang dieses Berichtes dargestellt. Cephalosporine der zweiten Generation wurden in allen Jahren mit Abstand am häufigsten verordnet. Ihre Verordnungsrate nahm von 2010 bis 2013 deutlich zu und in den Folgejahren wieder sukzessive ab, mit nur marginalen Niveauunterschieden zwischen 2010 (76) und 2018 (75). Im Gegensatz dazu gingen die Verordnungsrate

von Cephalosporinen der ersten und der dritten Generation über den Studienzeitraum schrittweise und insgesamt um jeweils 55 % zurück (**Abbildung A-1** im Anhang). Dem ähnlich zeigten auch die drei nach Primärindikationsgebiet unterteilten Subgruppen der Fluorchinolone deutliche Abnahmen der Verordnungsrate (Gruppe 1: -31 %, Gruppe 2: -45 %, Gruppe 3: -67 %) (**Abbildung A-2** im Anhang). Ausschließlich die zwei Wirkstoffgruppen Aminopenicillin-kombinationen/Staphylokokkenpenicilline und Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin zeigten Zunahmen der Verordnungsrate von 2010 bis 2018. In beiden Fällen fiel der jeweilige Anstieg deutlich aus, wobei insbesondere Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin (RR: 1,12) (**Abbildung 5, Tabelle 2**) mit einer relativen Veränderung von +175 % über den Beobachtungszeitraum eine substantielle Erhöhung der Verordnungsrate aufwies (Aminopenicillin-kombinationen / Staphylokokkenpenicilline: +55 %, RR: 1,06) (**Tabelle 2**).

Neben dem Trend der Verordnungsrate auf Ebene der Wirkstoffgruppen wurden mittlere relative Unterschiede der Verordnungsrate in den Jahresquartalen eins, zwei und vier gegenüber dem dritten Quartal als Indikatoren

für das Ausmaß saisonaler Schwankungen in Form von RRs in den wirkstoffgruppenspezifischen Poisson-Regressionsmodellen geschätzt (**Tabelle 2**). Im Mittel stieg die Verordnungsrate wirkstoffübergreifend innerhalb des Studienzeitraums von Quartal 3 auf Quartal 4 um 27 % (RR: 1,27) und von Quartal 3 auf Quartal 1 um 54 % an (RR: 1,54) (**Tabelle 2**). Mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,98 waren die wirkstoffgruppenspezifischen RRs für die saisonale Zunahme in Quartal 1 (Q1 vs. Q3) und Quartal 4 (Q4 vs. Q3) sehr stark korreliert (Korrelation für $RR_{Q1\text{ vs. }Q3}$ gegenüber $RR_{Q2\text{ vs. }Q3}$: 0,94). Statistisch signifikant erhöhte Verordnungsrate im Bereich zwischen 10 % und 104 % im ersten gegenüber dem Sommerquartal (Quartal 3) konnten für 7 von 10 Wirkstoffgruppen beobachtet werden. Die stärksten Unterschiede zwischen Quartal 1 und 3 fanden sich für Makrolide/Lincosamide (RR: 2,04) gefolgt von Basispenicillinen (RR: 1,79) und Cephalosporinen (RR: 1,69) (**Tabelle 2**). Während für Metronidazol und Sulfonamide/Trimethoprim keine saisonalen Schwankungen gefunden werden konnten, fiel der Gebrauch von Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin in der ersten Jahreshälfte im Vergleich zum dritten Quartal um etwa 10 % geringer aus ($RR_{Q1\text{ vs. }Q3}$: 0,90; $RR_{Q2\text{ vs. }Q3}$: 0,89) (**Tabelle 2**).

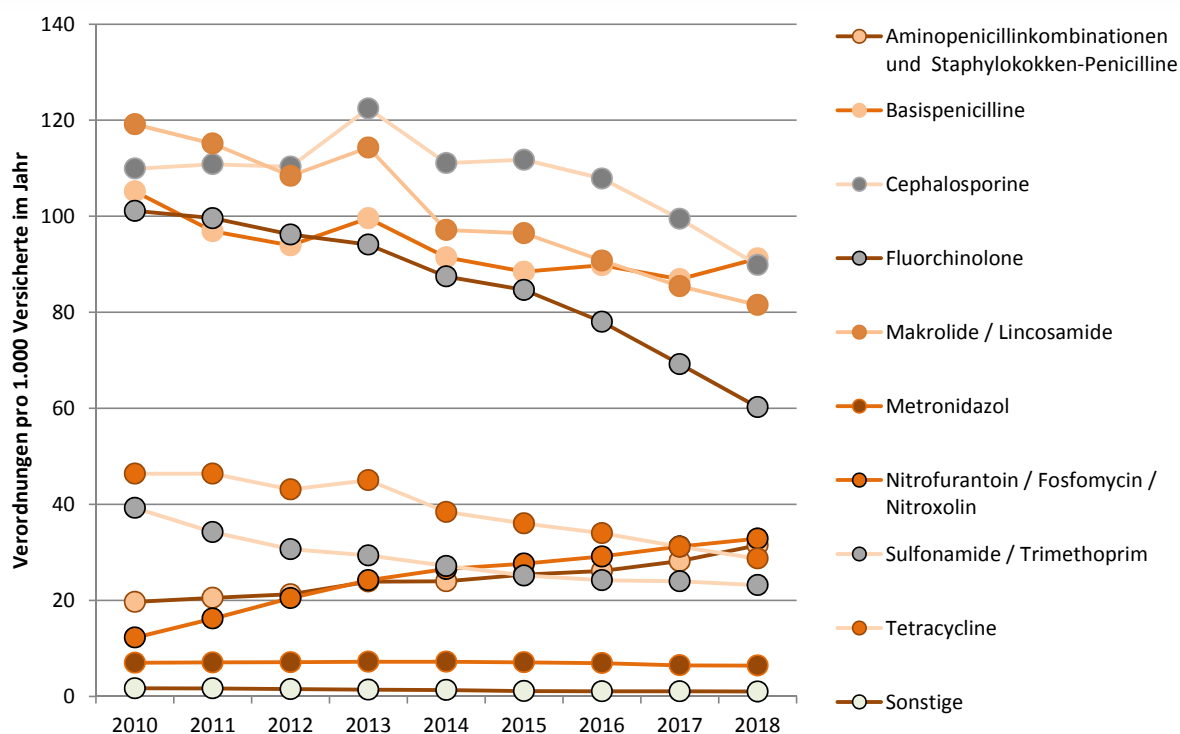


Abbildung 5: Jährliche bundesweite wirkstoffgruppenspezifische Verordnungsrate systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) in den Jahren 2010 bis 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

Tabelle 2: Rate Ratios (RRs) für den Trend der Verordnungsrates im Studienzeitraum sowie RRs für die mittlere relative saisonale Veränderung jeweils für die Quartale 1, 2 und 4 gegenüber Quartal 3 aus wirkstoffgruppen-spezifischen Poisson-Regressionsmodellen (vgl. Methoden) (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite kranken-kassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

Wirkstoffgruppe	Rohe Verordnungsrate		Mittlere jährliche Veränderung		Mittlere quartalspezifische Veränderung gegenüber Quartal 3 (Referenz)					
	2010	2018	Rate Ratio	p-Wert	Quartal 1		Quartal 2		Quartal 4	
					Rate Ratio	p-Wert	Rate Ratio	p-Wert	Rate Ratio	p-Wert
Aminopen.- kombinationen + Staphylokokkenpen.	19,7	31,5	1,06	<0,001	1,35	<0,001	1,03	0,194	1,19	<0,001
Basispenicilline	105,2	91,2	0,98	<0,001	1,79	<0,001	1,17	<0,001	1,41	<0,001
Cephalosporine	109,9	89,8	0,98	<0,001	1,69	<0,001	1,10	0,005	1,34	<0,001
Fluorchinolone	101,0	60,2	0,94	<0,001	1,25	<0,001	0,98	0,326	1,10	<0,001
Makrolide/ Lincosamide	119,0	81,5	0,95	<0,001	2,04	<0,001	1,14	0,004	1,56	<0,001
Metronidazol	7,0	6,2	0,99	<0,001	0,99	0,504	0,96	0,019	0,97	0,059
Nitrofurantoin/Fos- fomycin/Nitroxolin	12,2	32,9	1,12	<0,001	0,89	<0,001	0,89	<0,001	1,01	0,854
Sulfonamide/ Trimethoprim	39,2	23,2	0,94	<0,001	1,10	<0,001	0,96	0,022	1,05	0,010
Tetracycline	46,7	28,7	0,93	<0,001	1,12	<0,001	0,96	0,042	1,05	0,007
Sonstige	1,7	1	0,94	<0,001	1,39	<0,001	1,05	0,085	1,15	<0,001
Gesamt	559,1	445,6	0,97	<0,001	1,54	<0,001	1,06	0,019	1,27	<0,001

Aminopen.-kombinationen + Staphylokokkenpen., Aminopenicillinkombinationen und Staphylokokken-Penicilline

Regionale Entwicklungen und Unterschiede

In nahezu allen KV-Bereichen folgte die Entwicklung der Verordnungsrates einem ähnlichen relativen Muster im Zeitverlauf, allerdings mit großen Unterschieden im Ausgangsniveau. Diese Entwicklung war wie auch auf Bundesebene durch eine stetige Reduktion gekennzeichnet, die von einem kurzzeitigen Anstieg im Jahr 2013 unterbrochen wurde (**Abbildung 6**). In nahezu allen KV-Bereichen konnten deutliche Reduktionen der Verordnungsrates im Zeitverlauf beobachtet werden (**Abbildung 6**). Zwischen 2010 und 2018 wiesen Thüringen und Sachsen mit jeweils -26 % den stärksten relativen Rückgang auf, gefolgt von Sachsen-Anhalt (-25 %) und Brandenburg (-24 %). Die geringste Abnahme der Verordnungsrates fand sich für Bremen (-6 %), das im Gegensatz zu allen anderen KV-Bereichen einen Anstieg der Rate von 2016 auf 2017 und auch im Jahr 2018 noch einen im Vergleich zu 2016 erhöhten Wert aufwies.

Im Jahr 2018 variierte die Verordnungsrates um den Faktor 1,8 (2010: 1,6) zwischen dem

KV-Bereich mit dem höchsten (Saarland: 572) gegenüber dem mit dem niedrigsten Wert (Brandenburg: 318) (**Abbildung 7**). Über den Studienverlauf stieg die relative Streuung der Verordnungsrates zwischen den KV-Bereichen, gemessen anhand des Variationskoeffizienten, um 17 % an (Variationskoeffizient, 2010: 0,13; 2018: 0,16). Regional zeigte sich ein Hochverbrauchscluster in Westdeutschland, das sich von Norden nach Süden über Niedersachsen (480), Nordrhein (503), Westfalen-Lippe (506), Hessen (473) über Rheinland-Pfalz (524) und das Saarland erstreckte (**Abbildung 7**). Niedrige Verordnungsrates konnten hingegen in Süd- und Ostdeutschland, insbesondere in den KV-Bereichen Brandenburg, Berlin (379), Thüringen (373) und Sachsen (336) beobachtet werden (**Abbildung 7**).

Die regionale Verteilung altersgruppenspezifischer Verordnungsrates wick bei Neugeborenen und Säuglingen deutlich von diesem allgemeinen altersübergreifenden Verteilungsmuster ab (**Abbildung 8**). Mit Mecklenburg-Vorpommern

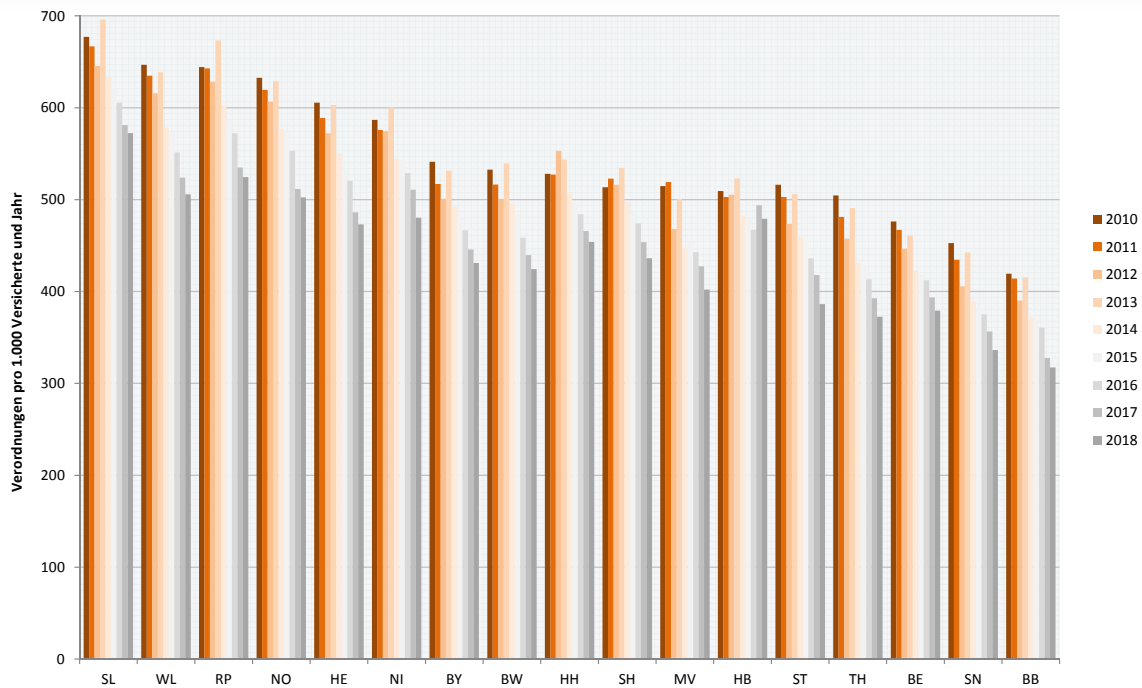


Abbildung 6: Jährliche altersstandardisierte ambulante Verordnungsraten systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) nach KV-Bereichen in den Jahren 2010 bis 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NO, Nordrhein; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen; WL, Westfalen-Lippe

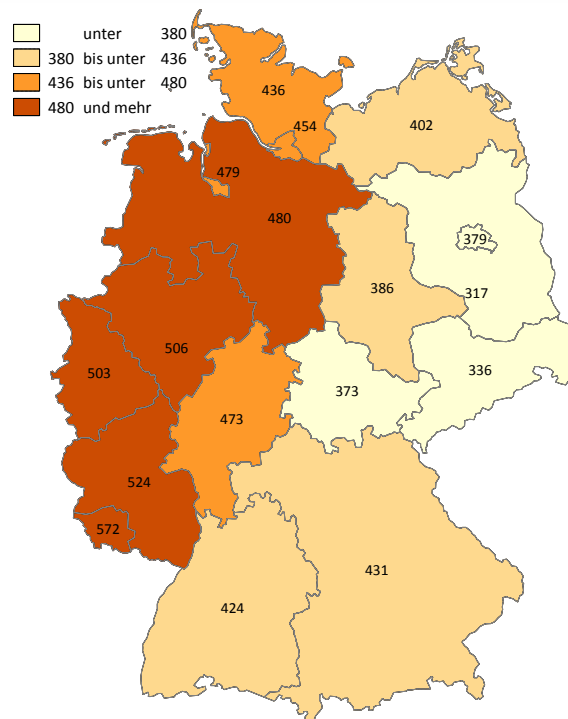


Abbildung 7: Altersstandardisierte Verordnungsraten systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) pro KV-Bereich im Jahr 2018 mit gleich verteilter vierstufiger Farbskalierung (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

und Sachsen-Anhalt zeigten sich in dieser Altersgruppe hohe Verordnungsraten in Regionen, die in keiner anderen Altersgruppe dem oberen Verbrauchsquartil angehörten. In ähnlicher Weise konnte auch in Brandenburg im Widerspruch zu ansonsten durchweg niedrigen Raten ein vergleichsweise hoher Antibiotikagebrauch bei Neugeborenen und Säuglingen (0 bis 1 Jahr: 334) beobachtet werden. Umgekehrt zählten Westfalen-Lippe (351) und Rheinland-Pfalz (329) auch nur bei 0- bis 1-Jährigen nicht zu den fünf KV-Bereichen mit den höchsten Raten. Lediglich das Saarland fiel mit allen Altersgruppen in dieses Cluster. Im Gegensatz dazu lag ausschließlich Sachsen bei allen Altersgruppen im

untersten Quartil, wobei Brandenburg nur bei Neugeborenen und Säuglingen und Berlin lediglich bei ≥ 65 -Jährigen nicht in diese Gruppe fielen (**Abbildung 8**). Diese Ergebnisse stehen auch im interaktiven Teil des Versorgungsatlas unter www.versorgungsatlas.de zum Download zur Verfügung.

In **Abbildung 9** sind Verordnungsraten im Jahr 2018 nach KV-Bereichen und je Wirkstoffgruppe dargestellt. Trotz grundlegender Niveauunterschiede der Gesamtverordnungsraten schwankte der gemeinsame Anteil der Penicilline, Cephalosporine und Makrolide / Lincosamide an allen Verordnungen in den KV-Bereichen nur geringfügig

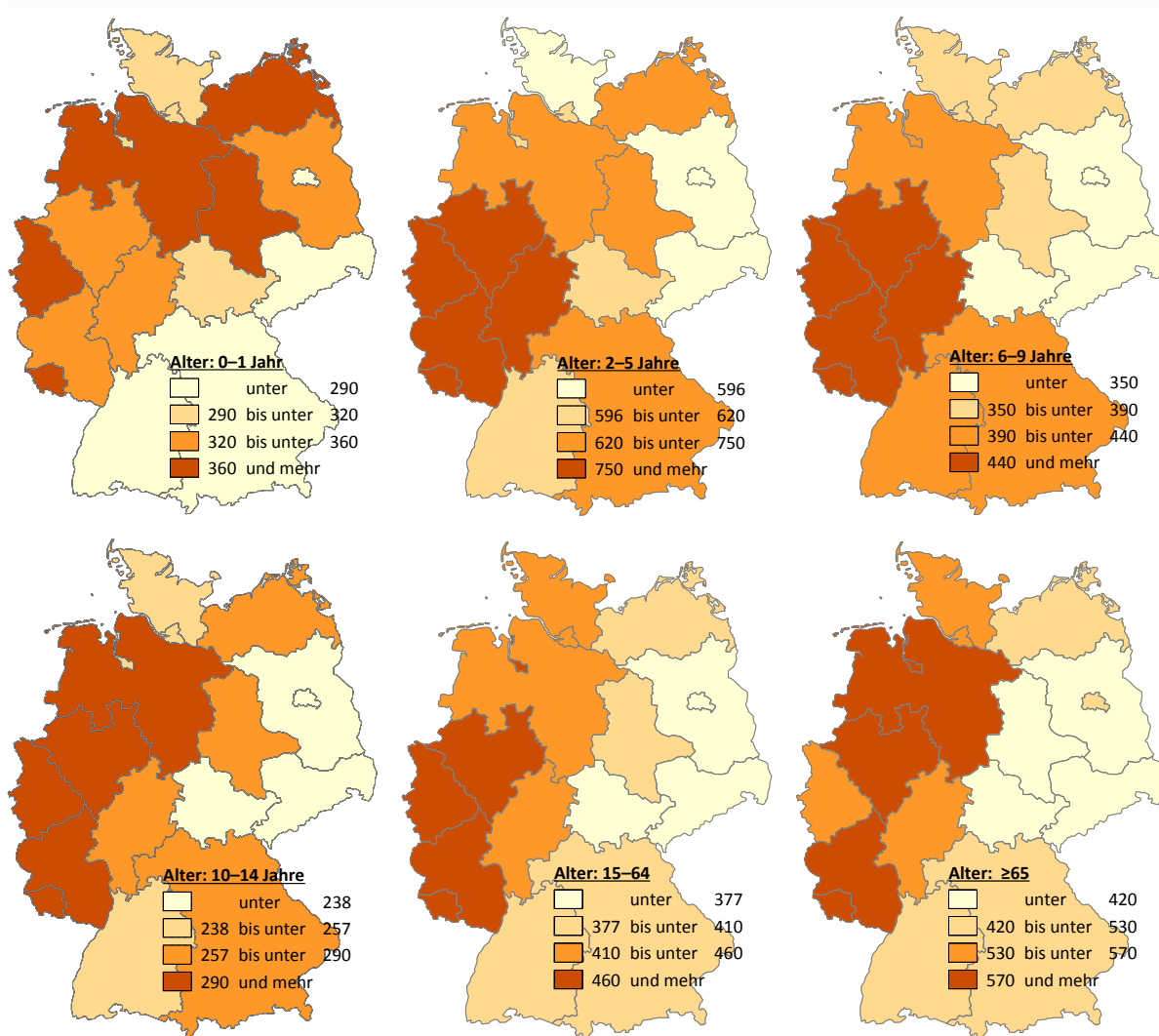


Abbildung 8: Altersgruppenspezifische Verordnungsraten systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) pro KV-Bereich im Jahr 2018 mit gleichverteilter vierstufiger Farbskalierung (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

Hinweis: Bei gleicher Farbgebung der Klassen in den dargestellten Karten sind die zugrunde liegenden Niveaus und die Spannweite der Verordnungsraten in den Altersklassen unterschiedlich.

zwischen 63 % und 67 % (**Abbildung 9**). Cephalosporine und Basispenicilline waren in allen KV-Bereichen die am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen. In den östlichen KV-Bereichen mit Ausnahme Berlins wurden Cephalosporine im Mittel um 30 % häufiger verordnet als Basispenicilline. Ein entsprechender Überhang von Cephalosporinen gegenüber Basispenicillinen konnte ebenso in Westdeutschland für Hessen (+38 %), Rheinland-Pfalz (+21 %) und Bayern (+27 %) beobachtet werden. In allen anderen Regionen stellten Basispenicilline die am häufigsten verordnete Wirkstoffgruppe. Die Verordnungsrate von Basispenicillinen (Bremen_[Maximum]: 135 vs. Sachsen_[Minimum]: 51) und Cephalosporinen (Rheinland-Pfalz: 122 vs. Berlin: 61) wiesen mit Extremquotienten (EQ) von 2,7 und 2,0 neben Fluorchinolonen (EQ: 2,0, Saarland: 90 vs. Berlin: 45) die stärksten wirkstoffgruppenbezogenen relativen Unterschiede zwischen den KV-Bereichen auf. Die niedrigsten relativen Unterschiede der Verordnungsrate konnten zwischen den KV-Bereichen für Makrolide / Lincosamide beobachtet werden (EQ: 1,6, Saarland: 106 vs. Brandenburg: 67).

Antibiotikaverordnungen nach Facharztgruppe

In den Jahren 2010 und 2018 wurde die Mehrheit aller Antibiotikaverordnungen durch Allgemeinmediziner/Hausärzte ausgestellt, mit einem zeitstabilen fachgruppenspezifischen Verordnungsanteil von 65,4 % (2010) und 65,9 % (2018) (**Abbildung 10**). Gleichzeitig wies die fachgruppenspezifische Verordnungsrate eine Reduktion von 366 auf 294 Verordnungen pro 1.000 Versicherte auf, was einer Abnahme von insgesamt 20 % entspricht. Die nächstniedrigeren Verordnungsanteile in 2018 entfielen auf Kinder- und Jugendmediziner (8,4 %) und HNO-Ärzte (5,3 %). In diesem Jahr umfasste der Verordnungsanteil dieser zwei Fachgruppen gemeinsam mit Allgemeinmedizinern/Hausärzten fast vier Fünftel des gesamten Verordnungsaufkommens (79,6 %). Bei Kinder- und Jugendärzten ging der Anteil an allen Verordnungen mit -17 % am deutlichsten zurück (2010: 10,1 %, 2018: 8,4 %) (**Abbildung 10**). Sie wiesen außerdem mit einem Rückgang von 34 % die stärkste Reduktion der fachgruppenspezifischen Verordnungsrate auf (2010: 57, 2018: 38).

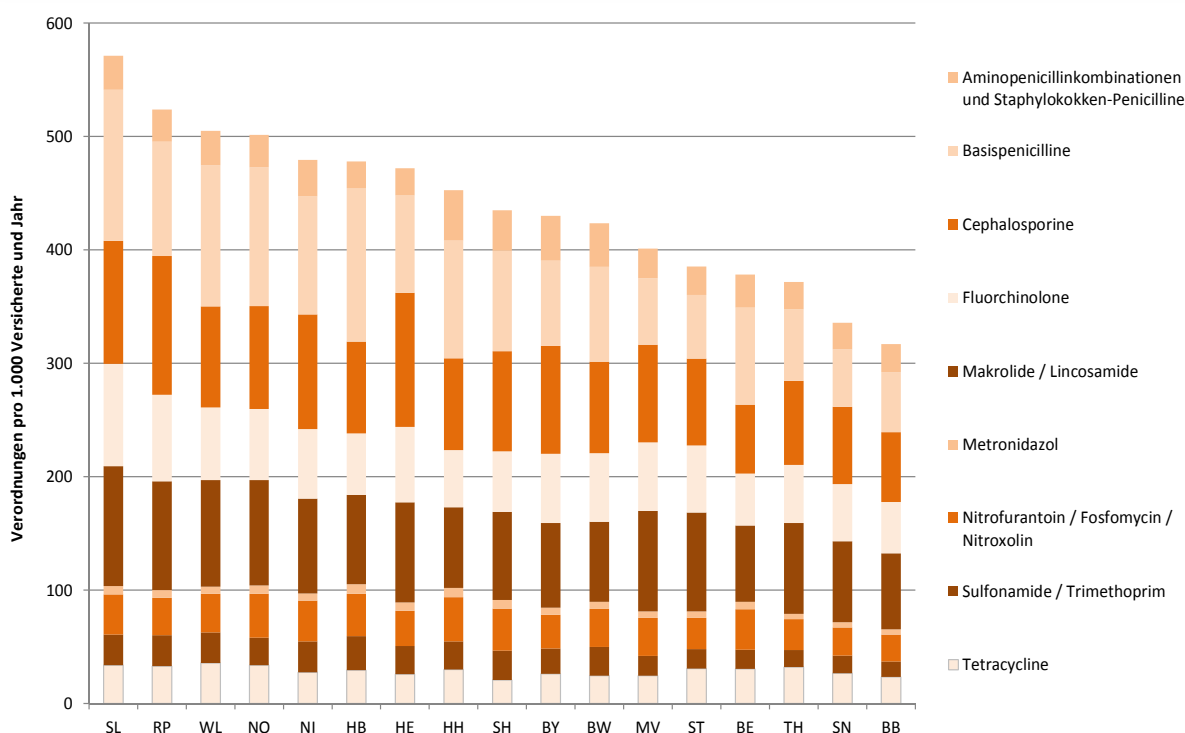


Abbildung 9: Altersstandardisierte Verordnungsrate systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) pro Wirkstoffgruppe und KV-Bereich im Jahr 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NO, Nordrhein; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen; WL, Westfalen-Lippe

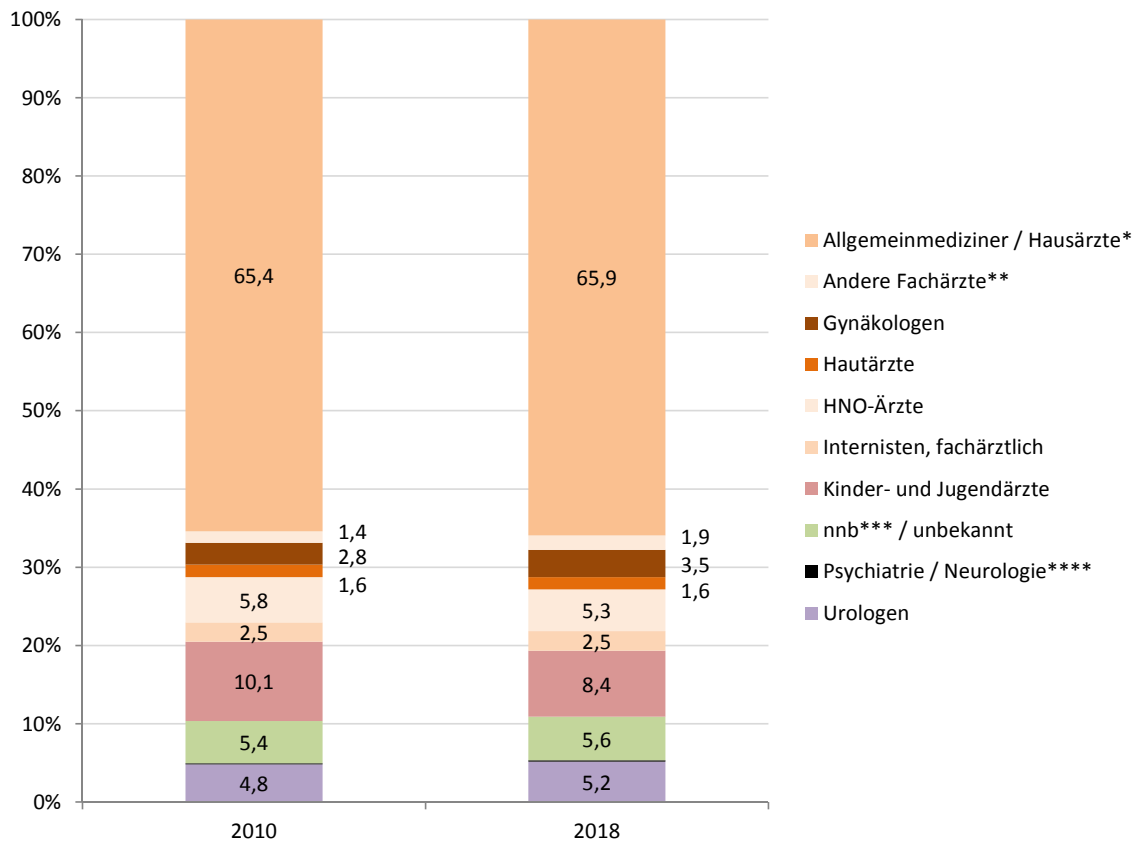


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der bundesweiten ambulanten Antibiotikaverordnungen nach Fachgruppe in den Jahren 2010 und 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

* einschließlich hausärztlich tätige Internisten

** Die Gruppe „Andere Fachärzte“ umfasst die Fachrichtungen Anästhesie, Augenheilkunde, Chirurgie und Orthopädie.

*** nbnb, nicht näher bezeichnet

**** Die Gruppe „Psychiatrie/Neurologie“ umfasst die Fachrichtungen Nervenheilkunde, Neurologie, Psychiatrie einschließlich Kinder- und Jugendpsychiatrie.

Diskussion

Diese Studie stellt aktuelle und detaillierte deutschlandweite Daten zur Entwicklung der ambulanten Anwendung systemischer Antibiotika für die Jahre 2010 bis 2018 unter Berücksichtigung altersgruppenspezifischer Verordnungsmuster, regionaler Variationen und des angewendeten Wirkungsspektrums bereit. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von neun Jahren ging die ambulante Verordnungshäufigkeit schrittweise um insgesamt 21 % zurück. Ein rückläufiger Verbrauchstrend zeigte sich sowohl in allen Altersgruppen und KV-Bereichen als auch für die überwiegende Mehrheit der eingesetzten Wirkstoffgruppen. Substanzielle Reduktionen konnten im gesamten pädiatrischen Alterssegment der 0- bis 14-Jährigen beobachtet werden, aber insbesondere bei Neugeborenen

und Säuglingen (0 bis 1 Jahr), bei denen sich der Verbrauch nahezu halbierte. Gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme regionaler Unterschiede und ein gleichbleibend hoher Anteil von Cephalosporinen am Verordnungsspektrum.

Verordnungstrends nach Altersgruppe

Während Deutschland im Europavergleich traditionell einen eher niedrigen altersgruppenübergreifenden ambulanten Antibiotikagebrauch aufweist [24], lag die Verordnungsraten bei deutschen Kindern und Jugendlichen noch im Jahr 2008 verglichen mit anderen europäischen Ländern relativ hoch [25]. Die im vorliegenden Bericht präsentierten Daten veranschaulichen ein auch in den Jahren 2009 und 2010 gleichbleibend hohes Niveau des Antibiotikagebrauchs im hiesigen pädiatrischen Setting [11]. Die in den Folgejahren einsetzende schrittweise

Abnahme der Verordnungsrates ergab zum Ende des Beobachtungszeitraums im Jahr 2018 eine Reduktion des Antibiotikagebrauchs bei Kindern und Jugendlichen um 41 % im Vergleich zum Jahr 2010. Der grundlegende Charakter der beobachteten Veränderung manifestierte sich insbesondere in der Abnahme der Verordnungsrates bei Neugeborenen und Säuglingen um nahezu 50 %, aber auch in einer weitgehenden Neusortierung der Altersgruppenränge nach Verbrauchshöhe von 2010 auf 2018. Gleichzeitig zeigten Kinder- und Jugendärzte den deutlichsten Rückgang sowohl der fachgruppenspezifischen Verordnungsrates als auch des fachgruppenspezifischen Anteils an der Gesamtmenge verordneter Antibiotika. Diese Beobachtungen markieren einen Wandel in den pädiatrischen Verordnungsmustern und weisen auf einen Paradigmenwechsel zu einem zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika hin. Sie sind denkbare Resultat zahlreicher nationaler und regionaler Initiativen [26–32] zur Stärkung eines rationalen Antibiotikaeinsatzes in Deutschland im Sinne des sogenannten *Antibiotic Stewardship*. Neben einem Wandel der Verordnungskultur können auch Veränderungen des Erkrankungsspektrums zur beobachteten Entwicklung beigetragen haben. Allerdings erscheinen Reduktionen der Häufigkeiten wichtiger Antibiotikaindikationen, welche die Abnahme des Verbrauchs in allen pädiatrischen Altersgruppen in dem gemessenen Ausmaß primär erklären könnten, unwahrscheinlich.

In diesem Bericht wurde die Verordnungsrates als primäre Verbrauchskennzahl verwendet, da sie im Gegensatz zur Verordnungsdichte unabhängig von Dosisunterschieden Vergleiche der Expositionshäufigkeit zwischen verschiedenen Altersgruppen einschließlich Kindern und Jugendlichen ermöglicht [18]. Dementsprechend offenbarte sich bei Gegenüberstellung von Verordnungsrates und Verordnungsdichte ein unterschiedliches Bild des altersgruppenspezifischen Antibiotikagebrauchs. Prägnant waren die im Gegensatz zur Verordnungsdichte besonders hohen Verbrauchswerte bei Kleinkindern und Kindergartenkindern (2 bis 5 Jahre), welche die mit Abstand höchste Häufigkeit von Antibiotikabehandlung im Kindes- und Jugendalter aufwiesen. Neben unverzerrten Vergleichen des Antibiotikagebrauchs zwischen Altersgruppen erlaubt die Verordnungsrates zudem die Betrachtung der Verbrauchsentwicklung unabhängig von Dosisveränderungen im Zeitverlauf, die sich aus Veränderungen der Wirkstoffauswahl oder der Dosierung bei gleichbleibender Wirkstoffauswahl ergeben können [20, 21]. Anders als bei der Betrachtung von Verbrauchstrends auf

europäischer Ebene [20, 21] zeigten sich allerdings für Deutschland mit relativen Reduktionen von 20 % (Verordnungsrates) und 16 % (Verordnungsdichte) keine grundlegenden Trendunterschiede im neunjährigen Studienzeitraum.

Darüber hinaus erlaubt die gemeinsame Betrachtung von Verordnungsrates und Verordnungsprävalenz eine weitere Charakterisierung der Verbrauchsentwicklung. Einerseits konnte beobachtet werden, dass die altersgruppenspezifische Verordnungsprävalenz und die Verordnungsrates einen ähnlichen zeitlichen Trend in Form eines Rückgangs in allen Altersgruppen aufwiesen. So zeigten die drei Prävalenzschätzer für unterschiedlich hohen Verbrauch ebenso wie die Verordnungsrates auch die deutlichsten Abnahmen bei Neugeborenen und Säuglingen. Damit ging insbesondere unter Kindern der Anteil derer, die überhaupt ein Antibiotikum erhielten, deutlich zurück. Andererseits veranschaulichte die Verordnungsprävalenz, dass insbesondere der Hochverbrauch altersübergreifend den stärksten relativen Rückgang aufwies. Ob hier neben einem generellen Trend zu einem zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz auch eine Veränderung von Therapieregimen bei spezifischen vulnerablen Gruppen mit erhöhter Erkrankungslast zum Ausdruck kommt, bleibt an dieser Stelle unbeantwortet. Zukünftige Forschung kann über die gemeinsame Analyse von individuellen Utilisationsmustern und dem Morbiditätsspektrum zu einem weiteren Verständnis für die Entwicklung der Verordnungsmuster beitragen.

Verordnungstrends nach Wirkstoffgruppe

Mit Ausnahme von Aminopenicillinkombinationen und Staphylokokkenpenicilline sowie Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin wiesen alle Wirkstoffgruppen über den Untersuchungszeitraum relevante Reduktionen der Verordnungsrates auf. Aufgrund des vergleichsweise geringen Rückgangs der Verordnung von Basispenicillinen konnte sich ihr Anteil am gesamten Verordnungsspektrum von 2010 auf 2018 auf etwa 20 % leicht erhöhen. Im Vergleich zu Ländern wie Dänemark, Schweden, Norwegen oder Großbritannien ist der Einsatz der Basispenicilline in der ambulanten Versorgung in Deutschland jedoch gering [24]. Angesichts allgemein niedriger Raten von Penicillinresistenz bei Pneumokokken in Deutschland und einer weiterhin vollständigen Penicillinempfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe A [33] scheint die vergleichsweise geringe Bedeutung von Basispenicillinen in der vertragsärztlichen Versorgung infektionsepidemiologisch nicht gerechtfertigt zu sein.

Im Gegensatz zu den Basispenicillinen ging die Verordnungshäufigkeit von Cephalosporinen proportional mit der Gesamtverordnungsratesystemischer Antibiotika zurück. Im Resultat blieb ihr Anteil am Verordnungsspektrum nahezu unverändert und wies insbesondere im Kindesalter hohe Werte auf. Starke saisonale Schwankungen der Verordnungsratesystemischer Antibiotika legen einen häufigen Einsatz dieser Substanzen bei akuten respiratorischen Infekten nahe. Allerdings sind Cephalosporine in keiner aktuellen Praxisleitlinie Mittel der ersten Wahl für ambulant häufig auftretende Infektionen [27–34]. Vielmehr erhöhen sie gegenüber der Gabe von Penicillin-Derivaten das Risiko von antibiotika-assoziierten *Clostridium difficile*-Infektionen [42–44] und stehen im Verdacht, wichtiger Treiber der Entstehung von Resistenzen bei gram-negativen Bakterien einschließlich der Selektion von Extended-Spektrum-Betalaktamasen (ESBL) zu sein [45, 46]. Die Zunahme von Multiresistenzen bei gram-negativen Keimen hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und ist wegen eines begrenzten therapeutischen Repertoires bei diesen Erregern besonders besorgniserregend [47]. Im Gegensatz zum hohen Gebrauch von Cephalosporinen in Deutschland werden diese Antibiotika in skandinavischen Ländern sowie in den Niederlanden und Großbritannien praktisch nicht ambulant eingesetzt [24]. Es erscheint notwendig, in zukünftigen Initiativen zur Förderung eines rationalen Antibiotikaeinsatzes weiterhin ein besonderes Augenmerk auf die Reduktion von Cephalosporin-Verordnungen in Deutschland zu legen.

Ebenso wie Cephalosporine ist der Einsatz von Fluorchinolonen mit der Entstehung von ESBL-Resistenzen bei Enterobakterien und mit einem erhöhten Risiko für *Clostridium difficile*-Infektionen insbesondere bei älteren Personen assoziiert [45, 48]. Fluorchinolone sind aufgrund möglicher weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen im Bereich der Muskeln, der Gelenke, der Nerven, der Psyche und der Gefäße bei leichten bis mittelschweren Infektionen prinzipiell kontraindiziert [49]. Seit April 2019 wird in einem Rote-Hand-Brief durch die pharmazeutischen Unternehmen vor „die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen“ gewarnt [49]. Die aktuellen Verordnungstrends zeigen einen deutschlandweiten starken Rückgang der Verordnungsratesystemischer Antibiotika. Dennoch machten diese Antibiotika im Jahr 2018 noch immer einen Anteil von 14 % an der Gesamtverordnungsratesystemischer Antibiotika und 22 % in der Altersgruppe der ≥65-Jährigen aus. Zudem deutet

eine höhere Fluorchinolon-Verordnungsratesystemischer Antibiotika im ersten gegenüber dem dritten Jahresquartal auf einen nicht unerheblichen und nicht durch Leitlinien gestützten Einsatz [40] dieser Wirkstoffe in der Therapie von Atemwegsinfektionen hin. Deutliche saisonale Schwankungen von Fluorchinolonverordnungen in einem Ausmaß größer 5 % gelten als Indikator für eine unsachgemäße Anwendung dieser Wirkstoffe [50]. Auch in der Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfekten sind Fluorchinolone nicht mehr als Therapie der ersten Wahl indiziert. Bereits seit 2009 bzw. 2010 werden die Wirkstoffe Fosfomycin und Nitrofurantoin statt Fluorchinolonen in den allgemeinmedizinischen und urologischen Leitlinien empfohlen [34, 39]. Der hier beobachtete erhebliche Anstieg der Verordnungshäufigkeit der Wirkstoffgruppe Nitrofurantoin/Fosfomycin/Nitroxolin weist – gepaart mit einem relativ starken Rückgang des Fluorchinolongebrauchs – auf eine im Zeitverlauf zunehmende Leitliniengerechtigkeit der Therapie von Harnwegsinfekten hin. Angesichts der aktuellen Warnungen zu Arzneimittelrisiken sind auch in Zukunft weitere Rückgänge der Fluorchinolon-Verordnungsratesystemischer Antibiotika in einem bedeutenden Ausmaß zu erwarten und wünschenswert.

Regionale Entwicklungen und Unterschiede

Im Verlauf der Studie ging der Antibiotikagebrauch in fast allen KV-Bereichen relevant zurück. Dabei deutet das nahezu einheitliche Bild kontinuierlicher jährlicher Reduktionen auf einen die Regionen übergreifenden Wandel der Verordnungsmuster hin. Zusätzlich war die Entwicklung in allen KV-Bereichen durch einen vorübergehenden starken Anstieg der Verordnungsratesystemischer Antibiotika im Jahr 2013 charakterisiert. Ursächlich kommt dafür eine relativ starke Influenzawelle in diesem Jahr in Betracht [51]. Diese Interpretation wird auch durch das RR für das Verhältnis der Verordnungsratesystemischer Antibiotika im ersten gegenüber dem dritten Jahresquartal im Jahr 2013 gestützt, welches mit 1,7 den höchsten Wert im Beobachtungszeitraum aufwies. Allerdings konnte für die Jahre seit 2014 trotz hoher Erkrankungszahlen in den Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz des Robert Koch-Instituts z. B. in den Jahren 2015, 2017 und 2018 [51] kein Zusammenhang mehr zwischen Erkrankungshäufigkeiten und Verordnungsratesystemischer Antibiotika gefunden werden. Als Erklärung für die Entkopplung der Verordnungshäufigkeit und der Influenzazahlen in den späteren Jahren ist sowohl eine zunehmende Zurückhaltung bei der Verordnung von Antibiotika für virale Infektionen als auch eine erhöhte Häufigkeit bakterieller Ko-Infektionen bei Influenzafällen im Jahr 2013 denkbar.

In Bezug auf die regionale Entwicklung der Verordnungsraten zeigten mit Thüringen, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Brandenburg die östlichen KV-Bereiche die stärksten relativen Reduktionen, die ohnehin schon im Jahr 2010 ein sehr niedriges Verbrauchsniveau aufwiesen. Im Ergebnis nahmen die relative Streuung der Verordnungsraten insgesamt und der relative Unterschied zwischen dem Saarland und Brandenburg, den KV-Bereichen mit dem höchsten und niedrigsten Verbrauch in den Jahren 2010 und 2018, weiter zu. Die Frage, ob die substanzialen Unterschiede zwischen den KV-Bereichen zumindest teilweise durch Unterschiede der regionalen Erkrankungslast durch bakterielle Erreger erklärt werden können, lässt sich auf Basis der verwendeten Daten nicht beantworten. Grundsätzlich besteht ein Mangel an Daten zur regionalen Morbidität durch Infektionskrankheiten in Deutschland, einschließlich von Infektionshäufigkeiten in Abhängigkeit einer bakteriellen oder viralen Genese. Diesbezügliche bedeutende und im Zeitverlauf stabile Unterschiede innerhalb Deutschlands erscheinen allerdings aufgrund vergleichbarer klimatischer und sozioökonomischer Bedingungen als unwahrscheinlich. Vielmehr liegt nahe, dass Variationen der Verordnungsraten durch regional unterschiedliche Häufigkeiten der Antibiotikagabe bei viralen und selbstlimitierenden Infektionen begründet sind. Internationale Studien zeigen, dass im Spannungsfeld aus anspruchsvoller Diagnostik und geringen zeitlichen Ressourcen neben der klinischen Präsentation einer Erkrankung medizinisches Wissen des Behandelnden [52, 53] und seinerseits wahrgenommene Erwartungen von Patienten bzw. Eltern [54, 55] wichtige Determinanten einer Antibiotikagabe darstellen. Die Sensibilisierung von Ärzten und Patienten für das Thema Antibiotika und ihre Bedeutung für die Resistenzentstehung als auch die Stärkung der ärztlichen Fähigkeit in der Arzt-Patienten-Kommunikation bilden wichtige Ansatzpunkte für die Förderung sachgerechter Verordnungsmuster [56] und werden mit diesem Ziel auch in dem Modellprojekt RESIST in acht KV-Bereichen aufgegriffen [29].

In randomisierten Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass die Anwendung des diagnostischen Schnelltests auf die Blutkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) den unnötigen Einsatz von Antibiotika in der Therapie von viralen Infekten relevant reduzieren kann [57]. Allerdings wird bemängelt, dass in Deutschland entsprechend dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) weder die Materialkosten des Tests noch der zeitliche Aufwand angemessen

vergütet werden [58]. Nach Kenntnisstand der Autoren dieses Berichtes ist die kostendeckende Anwendung des CRP-Schnelltests zumindest im KV-Bereich Sachsen-Anhalt seit dem Jahr 2018 durch eine zusätzliche Vergütung gewährleistet [58]. Bis dato sind im Bundesgebiet aufgrund von uneinheitlichen regionalen Vergütungsanreizen für Mediziner auch entsprechende Variationen in der Anwendungshäufigkeit dieses Testverfahrens wahrscheinlich, was auch zu regionalen Unterschieden der Verordnungshäufigkeit beitragen kann.

Die hier präsentierten Daten stellen detaillierte Kennzahlen zur regionalen Variation des Antibiotikagebrauchs unter Berücksichtigung von Alters- und Wirkstoffgruppe bereit und können als wichtige Basis für zielgerichtete Maßnahmen der Qualitätssicherung und der Reduktion regionaler Variationen in der ambulanten Antibiotikatherapie dienen. Dabei veranschaulichen die regionalen Verteilungsmuster der Antibiotikaverordnungsraten die große Bedeutung der Analyse des altersgruppenspezifischen Verbrauchs, dessen spezifische Variationen sich insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen nicht aus der altersübergreifenden Verteilung ableiten ließen.

Indes muss festgehalten werden, dass der hier gewonnene Detailgrad in Bezug auf räumliche Variationen des Antibiotikagebrauchs in Deutschland noch nicht die Potenziale des verwendeten Datenkörpers als Basis für gezielte, regional zugeschnittene Maßnahmen der Stärkung rationalen Verordnens ausschöpft. So zeigen Analysen anhand von Daten der BARMER Ersatzkasse substanziale Verbrauchsvariationen auf Ebene der deutschen Landkreise und kreisfreien Städte, die innerhalb eines Bundeslandes mitunter stärker ausfallen können als die Unterschiede zwischen den Bundesländern selbst [59]. Allerdings ist dem Zi aufgrund von Auflagen des Datenschutzes im Kontext der Analyse von Arzneimittelverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V nicht gestattet, Verbrauchskennzahlen räumlich unterhalb der KV-Regionen zu nutzen. Grundsätzlich wäre aber die Darstellung von Indikatoren des Antibiotikagebrauchs auch auf kleinräumiger regionaler Ebene der deutschen Kreise und kreisfreien Städte durchaus auch ohne Verletzung üblicher Datenschutzvorgaben möglich und wird so bereits im Rahmen der KV-Impfsurveillance und in Analysen von Daten einzelner Krankenkassen praktiziert [59]. Ergänzend zur elementaren Verbesserung der Möglichkeiten für gezielte regionale Maßnahmen erlauben kleinräumige Kennzahlen den medizinischen

Leistungserbringern eine lebensnahe Reflexion des eigenen Antibiotikaeinsatzes im Kontext des regionalen Versorgungsgeschehens.

Stärken und Limitationen

Da es sich beim verwendeten Datenkörper um eine Vollerfassung ambulanter Arzneimittelabrechnungsdaten aus der vertragsärztlichen Versorgung handelt, sind keine Einschränkungen bezüglich der Repräsentativität, wie bei der Nutzung von Daten einzelner Krankenkassen, zu erwarten. So können historisch gewachsene sozioökonomische Charakteristika von Versichertenkollektiven einzelner Krankenkassen populationsbezogene Variationen des Antibiotikagebrauchs bedingen. Im Gegensatz zu Befragungsdaten entstehen bei der Erfassung des ambulanten Arzneimittelgebrauchs auf Basis von Routinedaten keine Verzerrungen durch Einschränkungen des Erinnerungsvermögens (engl. *recall bias*) oder durch eine reduzierte Antwort- bzw. Teilnahmebereitschaft (*nonresponse bias*). Zudem ermöglicht der verwendete Datenkörper eine deutlich größere Untersuchungspopulation als jede Primärerhebung.

Aufgrund der Beschränkung auf Verordnungen bei GKV-Versicherten erlauben die präsentierten Ergebnisse keine Rückschlüsse auf den Antibiotikagebrauch bei privat Versicherten, die etwa 13 % bis 15 % an der Bundesbevölkerung ausmachen. Ferner lagen in dieser Studie keine Informationen über ambulante zahnärztliche Antibiotikaverordnungen vor. Berücksichtigung fanden ambulant durch Vertragsärzte verordnete und in Apotheken abgegebene systemische Antibiotika. Ob ein Antibiotikum tatsächlich eingenommen wurde, kann anhand von Arzneimittelabrechnungsdaten nicht ermittelt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Studie aufgrund ihres Designs und der Eigenschaften der verwendeten Daten nicht dazu geeignet ist, Ursachen für die beobachteten Trends im Zeitverlauf sowie für die regionalen Unterschiede zu identifizieren. Die Diskussion bleibt daher auf Hypothesen zu den Ursachen auf Basis der gewonnenen Hinweise und unter Abwägung ihrer Plausibilität beschränkt. Grundlegend wird die Einordnung der gewonnenen Ergebnisse durch einen Mangel an Daten zu möglicherweise bestehenden Variationen der Erkrankungslast durch bakterielle Erreger, ihrer klinischen Manifestation und Komplikationsrisiken zwischen den deutschen Regionen und im Zeitverlauf erschwert. Diesbezügliche regionale Unterschiede, die potenziell starke regionale Variationen des Antibiotikagebrauchs erklären könnten, erscheinen aufgrund vergleichbarer

Lebensbedingungen in Bezug auf sozioökonomische und klimatische Faktoren als unwahrscheinlich, können aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerungen

Substanzielle Reduktionen des ambulanten Antibiotikaeinsatzes insbesondere bei Kindern und Jugendlichen weisen auf einen Paradigmenwechsel zu einem zunehmend zurückhaltenden und rationalen Einsatz systemischer Antibiotika in Deutschland hin. Starke regionale Variationen als auch hohe Anteile von Cephalosporinen und Fluorchinolonen am Verordnungsspektrum unterstreichen weiterhin bestehende Verbesserungspotenziale der ambulanten Verordnungsmuster. Krankenkassenübergreifende Arzneimittelabrechnungsdaten bilden eine wichtige Grundlage für zielgerichtete informierte Maßnahmen der Qualitätssicherung in der ambulanten Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung regionaler Variationen und altersgruppenspezifischer Verordnungsmuster. Aufgrund von zu erwartenden starken kleinräumigen Unterschieden der Antibiotikaaanwendung in Deutschland besteht die Notwendigkeit, zukünftig Kennzahlen der ambulanten Antibiotikaaanwendung auf Ebene der deutschen Kreise und kreisfreien Städte in ein umfassendes Monitoring zu integrieren.

Literaturverzeichnis

- World Health Organisation (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. Early Implementation. 2016–2017. Geneva 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf;jsessionid=5D6491F7CB85AC8F916222729AE015F5?sequence=1> [letzter Zugriff: 17.05.2019].
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2: S82–9. DOI: 10.1086/499406.
- Tillotson GS, Zinner SH. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(7): 663–76. DOI: 10.1080/14787210.2017.1337508.
- Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C et al. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother* 2011; 14(2): 118–24. DOI: 10.1016/j.drug.2011.02.003.
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART – Die deutsche Antibiotikaresistenzstrategie. Berlin 2011. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf [letzter Zugriff: 13.06.2019].
- Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M et al. Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. Update 2013/2014 mit regionalisierten Trendanalysen für den Zeitraum 2008 bis 2014. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/17. Berlin 2015 DOI: 10.20364/VA-15.17. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=66> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
- Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M et al. Regionalisierte Trendanalysen zum Antibiotikaverbrauch in der ambulanten Versorgung 2008–2014. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/16. Berlin 2015 DOI: 10.20364/VA-15.16. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=65> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
- 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-Bericht Nr. 14/08. Berlin 2014 DOI: 10.20364/VA-14.08. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=50> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
- Schulz M, Kern WV, Hering R et al. Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen in 2009 – Teil 1 und 2. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 14/04. Berlin 2014 DOI: 10.20364/VA-14.04. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=46> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
- Augustin J, Mangiapane S, Kern WV. Antibiotika-Verordnungsprävalenzen im Jahr 2010. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 12/07. Berlin 2012 DOI: 10.20364/VA-12.07 URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=26> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
- Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M et al. Outpatient Antibiotic Prescription. *Dtsch Arzteblatt Int* 2016; 113(26): 454–9. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454.
- Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr* 2013; 172(6): 787–95. DOI: 10.1007/s00431-013-1958-y.
- Gothé H. Pharmacoepidemiology. Analysis of drug prescription data. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008; 51(10): 1145–54. DOI: 10.1007/s00103-008-0649-8.

14. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr [2010–2018]. Berlin: 2019. URL: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [letzter Zugriff: 17.05.2019].
15. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [letzter Zugriff: 17.05.2019].
16. Williams K, Thomson D, Seto I et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics* 2012; 129 Suppl 3: S153–60. DOI: 10.1542/peds.2012-00551.
17. Statistisches Bundesamt (Destatis). Genesis Tabelle. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Bevölkerungsstand (Anzahl), Tabelle: 12411-0013 Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411* [letzter Zugriff: 17.05.2019].
18. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011; 96(6): 590–5. DOI: 10.1136/adc.2010.183541.
19. de Jong LAW, van der Linden PD, Roukens MMB et al. Consecutive antibiotic use in the outpatient setting: an extensive, longitudinal descriptive analysis of antibiotic dispensing data in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 84. DOI: 10.1186/s12879-019-3732-x.
20. Coenen S, Gielen B, Blommaert A et al. Appropriate international measures for outpatient antibiotic prescribing and consumption: recommendations from a national data comparison of different measures. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(2): 529–34. DOI: 10.1093/jac/dkt385.
21. Neilly MDJ, Guthrie B, Hernandez Santiago V et al. Has primary care antimicrobial use really been increasing? Comparison of changes in different prescribing measures for a complete geographic population 1995–2014. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(10): 2921–30. DOI: 10.1093/jac/dkx220.
22. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract* 2017; 34(5): 511–9. DOI: 10.1093/fampra/cmz037.
23. Bruyndonckx R, Hens N, Aerts M et al. Exploring the association between resistance and outpatient antibiotic use expressed as DDDs or packages. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(4): 1241–4. DOI: 10.1093/jac/dku525.
24. European Center of Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption—Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm 2018. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2017> [letzter Zugriff: 17.05.2019].
25. Holstiege J, Schink T, Molokhia M et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 174. DOI: 10.1186/1471-2431-14-174.
26. WASA. Wirksamkeit von Antibiotika-Schulungen in der niedergelassenen Ärzteschaft. (Laufendes Projekt). Leitlinien-gerechtes Antibiotika-Management bei Infektionen der oberen/unteren Atemwege und der Harnwege in der Hausarztpraxis. URL: <https://www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsprojekte/ansicht/projekt/detail/wasa> [letzter Zugriff: 08.07.2019].
27. aQua-Institut GmbH. Antibiotika-Resistenzentwicklung nachhaltig abwenden (ARena). URL: <https://www.arena-info.de> [letzter Zugriff: 19.07.2019].
28. aQua-Institut GmbH. Converting Habits of Antibiotic Use for Respiratory Tract Infections in German Primary Care (CHANGE-3). URL: <https://www.aqua-institut.de/projekte/change-3> [letzter Zugriff: 19.07.2019].
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). RESIST. Antibiotika bewusst anwenden – Resistenzen vermeiden. URL: <https://www.kbv.de/html/resist.php> [letzter Zugriff: 17.05.2019].

30. Universität Bielefeld. Fakultät für Gesundheitswissenschaften. Projekt Antibiotische Therapie in Bielefeld – AnTiB. URL: <https://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag2/antib> [letzter Zugriff: 13.06.2019].
31. Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation (rai). URL: <http://www.rai-projekt.de/rai/startseite> [letzter Zugriff: 13.06.2019].
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Berlin 2015. URL: https://www.bmel.de/Shared-Docs/Downloads/Broschueren/DART2020.pdf?__blob=publicationFile [letzter Zugriff: 13.06.2019].
33. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. GERMAP 2015. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation 2016. URL: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2015.pdf [letzter Zugriff: 31.07.2019].
34. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers E. Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1 (Stand Juli 2018). Berlin: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001l_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09.pdf [letzter Zugriff: 17.05.2019].
35. Wächtler H, Chenot JF. Halsschmerzen. DEGAM-Leitlinie Nr. 14 (Stand Oktober 2009). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2009. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-010_Halsschmerzen/LL-14_Langfassung_ZD.pdf [letzter Zugriff: 31.07.2019].
36. Braun V, Kröhn T, Herrmann M. Husten. DEGAM-Leitlinie Nr. 11 (Stand April 2014). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) 2008. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-013_Husten/LL-11_Langfassung_TJ_03_ZD_01.pdf [letzter Zugriff: 31.07.2019].
37. Mühlenfeld HM, Beyer M, Wagner HO. Ohrenschmerzen. DEGAM-Leitlinie Nr. 7. Aktualisierte Fassung 2014. S2k-Leitlinie. Frankfurt a. M.: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2014. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-009_Ohrenschmerzen/LL-07_Ohrenschmerzen_Langfassung_20141222.pdf [letzter Zugriff: 31.07.2019].
38. Stuck BA, Popert U. Rhinosinusitis. S2k-Leitlinie (Stand April 2017). Berlin: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. 2017. URL: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012_Rhinosinusitis%20\(S2k\)/017-049_053-012l_Rhinosinusitis_18-12-17.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012_Rhinosinusitis%20(S2k)/017-049_053-012l_Rhinosinusitis_18-12-17.pdf) [letzter Zugriff: 31.07.2019].
39. Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU): Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017. AWMF Registernummer: 043/044. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf [letzter Zugriff: 17.05.2019].
40. Lasek R, Adam D, Barker M et al. Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie (3. Auflage). Arzneiverordnung in der Praxis Band 40 Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen). Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2013. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf> [letzter Zugriff: 31.07.2019].

41. Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. S3-Leitlinie – Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. Herne/Bochum: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenznetzwerks CAPNETZ, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie 2016. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020I_S3_ambulant_erworbene_Pneumonie_Behandlung_Praevention_2016-02-2.pdf [letzter Zugriff: 31.07.2019].
42. Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M et al. Risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection in Children. *J Pediatr* 2017; 186: 105–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.032.
43. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(9): 1951–61. DOI: 10.1093/jac/dkt129.
44. Soes L, Molbak K, Strobaek 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(15): 19176.
45. 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(10): 1957–63. DOI: 10.1007/s10096-015-2437-3.
46. Nakai H, Hagihara M, Kato H et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2016; 22(5): 319–26. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.02.004.
47. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Report. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm 2018. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf> [letzter Zugriff: 31.07.2019].
48. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(1): 171–9. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04161.x.
49. Bundesinstitut für Arzneimittel, und Medizinprodukte (BfArM). 08.04.2019: Wichtige Arzneimittelinformation. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen. Rote-Hand-Brief 08.04.2019. Aschheim: Schwarzeck-Verlag 2019. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [letzter Zugriff: 13.06.2019].
50. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi71–77. DOI: 10.1093/jac/dkr459.
51. Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 – Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG). Datenstand: 02.05.2019. <https://survstat.rki.de> [letzter Zugriff: 02.05.2019].
52. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA et al. Physicians’ knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13(5): 665–80. DOI: 10.1586/14787210.2015.1025057.
53. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(2): 473–84. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01610.x
54. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM et al. Effect of Physicians’ Attitudes and Knowledge on the Quality of

Antibiotic Prescription: A Cohort Study. PLoS One 2015; 10(10): e0141820. DOI: 10.1371/journal.pone.0141820.

55. McKay R, Mah A, Law MR et al. Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(7): 4106–18. DOI: 10.1128/AAC.00209-16.
56. Kochling A, Löffler C, Reinsch S et al. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. Implement Sci 2018; 13(1): 47. DOI: 10.1186/s13012-018-0732-y.
57. Aabenhus R, Jensen J-US, Jorgensen KJ et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database Syst Rev 2014; (11): CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2.
58. CRP-Schnelltest wird in Sachsen-Anhalt extra vergütet. Berlin: Deutsches Ärzteblatt 2019. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/91810/CRP-Schnelltest-wird-in-Sachsen-Anhalt-extra-verguetet> [letzter Zugriff: 19.07.2019].
59. 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(1): 121–7. DOI: 10.1007/s15010-012-0302-1.

Anhang 1

Tabelle A-1: Einteilung von Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	ATC	ATC Bezeichnung	Wirkstoffgruppe	ATC	ATC Bezeichnung
Aminopenicillin-kombinationen und Staphylokokken-Penicilline	J01CE30	Kombinationen	Makrolide / Lincosamide	J01FA01	Erythromycin
	J01CF01	Dicloxacillin		J01FA02	Spiramycin
	J01CF04	Oxacillin		J01FA06	Roxithromycin
	J01CF05	Flucloxacillin		J01FA09	Clarithromycin
	J01CR01	Ampicillin und Enzym-Inhibitoren		J01FA10	Azithromycin
	J01CR02	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren		J01FA15	Telithromycin
	J01CR04	Sultamicillin		J01FF01	Clindamycin
	J01CR05	Piperacillin und Enzym-Inhibitoren	Metronidazol	J01XD01	Metronidazol
	J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	P01AB01	Metronidazol	
	J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	Nitrofurantoin / Fosfomycin / Nitroxolin	J01XE01	Nitrofurantoin
	J01CR25	Piperacillin und Tazobactam		J01XE51	Nitrofurantoin, Kombinationen
	J01CR50	Kombinationen von Penicillinen		J01XX01	Fosfomycin
		J01XX07		Nitroxolin	
Basispenicilline	J01CA01	Ampicillin	Sulfonamide / Trimethoprim	J01EA01	Trimethoprim
	J01CA04	Amoxicillin		J01EC02	Sulfadiazin
	J01CA08	Pivmecillinam		J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim
	J01CA10	Mezlocillin	Tetracycline	J01AA02	Doxycyclin
	J01CA12	Piperacillin		J01AA07	Tetracyclin
	J01CE01	Benzyloxyphenylpenicillin		J01AA08	Minocyclin
	J01CE02	Phenoxyethylpenicillin		J01AA12	Tigecyclin
	J01CE03	Propicillin	Sonstige	J01DF01	Aztreonam
	J01CE04	Azidocillin		J01DH02	Meropenem
	J01CE08	Benzyloxyphenylpenicillin-Benzathin		J01DH03	Ertapenem
	J01CE10	Phenoxyethylpenicillin-Benzathin		J01DH04	Doripenem
	J01CG01	Sulbactam		J01DH21	Imipenem und Cilastatin
	Cephalosporine	J01DB01		Cefalexin	J01DH51
J01DB04		Cefazolin		J01GA01	Streptomycin
J01DB05		Cefadroxil		J01GB01	Tobramycin
J01DC02		Cefuroxim		J01GB03	Gentamicin
J01DC04		Cefaclor		J01GB05	Neomycin
J01DC07		Cefotiam		J01GB06	Amikacin
J01DC08		Loracarbef		J01GB53	Gentamicin, Kombinationen
J01DD01		Cefotaxim		J01GB55	Neomycin, Kombinationen
J01DD02		Ceftazidim		J01MB04	Pipemidsäure
J01DD04		Ceftriaxon		J01XA01	Vancomycin
J01DD08		Cefixim		J01XA02	Teicoplanin
J01DD13		Cefpodoxim		J01XA04	Dalbavancin
J01DD14		Ceftibuten	J01XB01	Colistin	
J01DD52		Ceftazidim, Kombinationen	J01XX08	Linezolid	
J01DE01		Cefepim	J01XX09	Daptomycin	
J01DI02		Ceftarolinosamil			
Fluorchinolone		J01MA01	Ofloxacin		
	J01MA02	Ciprofloxacin			
	J01MA04	Enoxacin			
	J01MA06	Norfloxacin			
	J01MA12	Levofloxacin			
	J01MA14	Moxifloxacin			

Tabelle A-2: Subgruppeneinteilung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen

Antibiotikagruppe	ATC	ATC Bezeichnung	Subgruppe
Cephalosporine	J01DB01	Cefalexin	Erste Generation
	J01DB04	Cefazolin	
	J01DB05	Cefadroxil	
	J01DC01	Cefoxitin	Zweite Generation
	J01DC02	Cefuroxim	
	J01DC04	Cefaclor	
	J01DC07	Cefotiam	
	J01DC08	Loracarbef	
	J01DD01	Cefotaxim	Dritte Generation
	J01DD02	Ceftazidim	
	J01DD52	Ceftazidim, Kombinationen	
	J01DD04	Ceftriaxon	
	J01DD08	Cefixim	
	J01DD13	Cefpodoxim	
	J01DD14	Ceftibuten	Vierte Generation / andere Cephalosporine*
J01DE01	Cefepim		
J01DI02	Ceftarolinosamil		
Fluorchinolone	J01MA02	Ciprofloxacin	Gruppe 1**
	J01MA12	Levofloxacin	Gruppe 2**
	J01MA14	Moxifloxacin	Gruppe 3**
	J01MA01	Ofloxacin***	
	J01MA04	Enoxacin	
	J01MA06	Norfloxacin	

* Die ambulante Gesamtverordnungszahlen lagen unter 200 pro Jahr. Es erfolgte keine Bestimmung gesonderter Verordnungsraten für diese Wirkstoffgruppe.

** Die Gruppen bezeichnen die aus klinisch-pharmakologischer Sicht bevorzugten Anwendungsgebiete: Gruppe 1 (breite Anwendung), Gruppe 2 (Atemwegsinfektionen), Gruppe 3 (Harnwegsinfektionen)

*** Ofloxacin kann zwar grundsätzlich als systemisch wirksames Fluorchinolon der Gruppe 1 betrachtet werden, wird aber in dieser Untersuchung gemeinsam mit den Wirkstoffen der Gruppe 3 klassifiziert, da es inzwischen fast ausschließlich bei Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommt.

Anhang 2

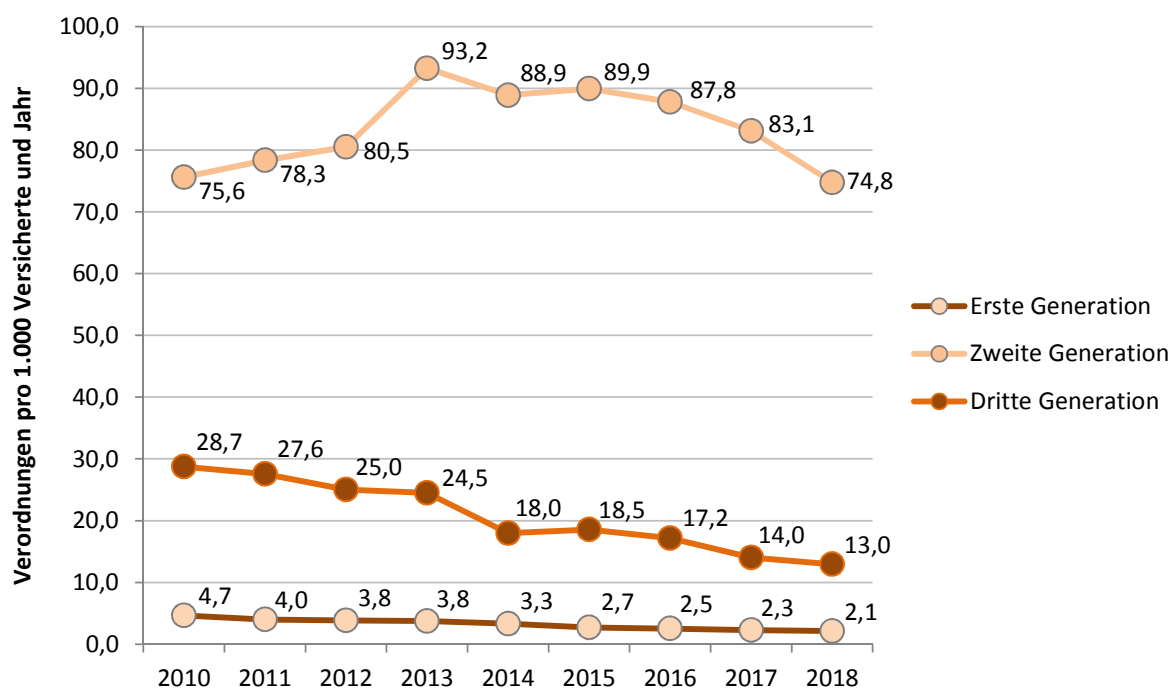


Abbildung A-1: Verordnungsraten von Cephalosporinen (Verordnungen pro 1.000 Versicherte im Jahr) pro Subgruppe in den Jahren 2010 bis 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

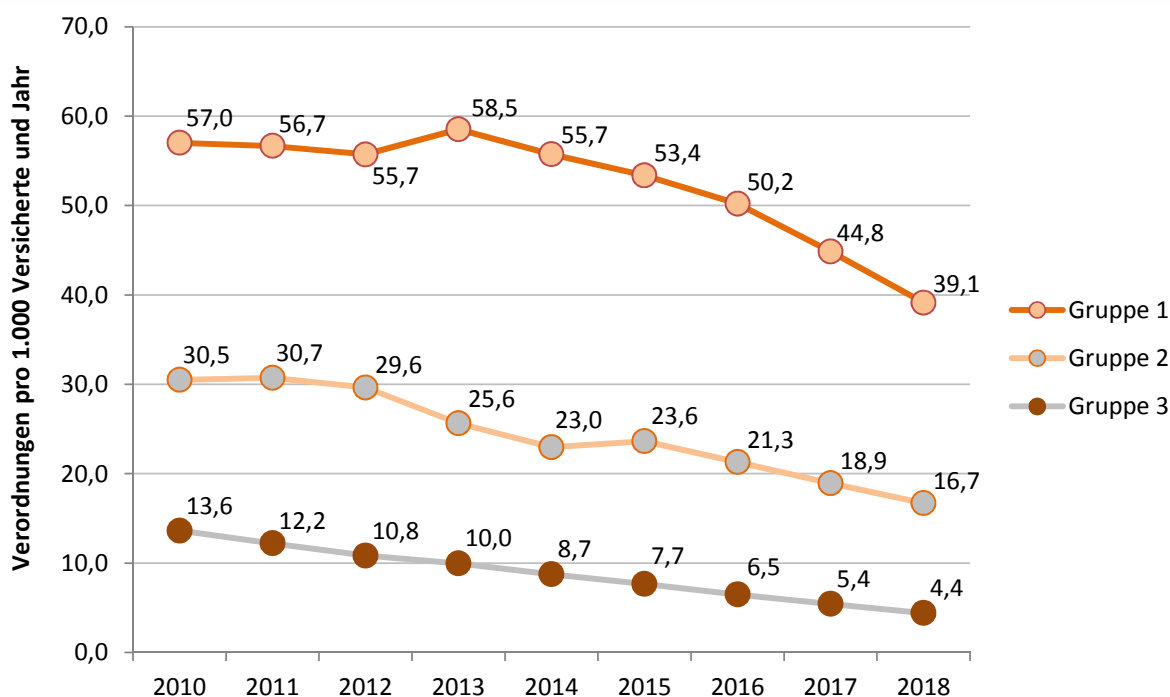


Abbildung A-2: Verordnungsraten von Fluorchinolonen (Verordnungen pro 1.000 Versicherte im Jahr) pro Subgruppe* in den Jahren 2010 bis 2018 (Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V)

* Die Subgruppen kennzeichnen die aus klinisch-pharmakologischer Sicht bevorzugten Anwendungsgebiete: Gruppe 1 (breite Anwendung), Gruppe 2 (Atemwegsinfektionen), Gruppe 3 (Harnwegsinfektionen)