



Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich

Hering R* • Schulz Mandy* • Bätzing-Feigenbaum J

*beide Autoren haben zu gleichen Anteilen zum Bericht beigetragen

Abstract

Hintergrund:

Seit Jahren werden bei bakteriellen Infektionserregern zunehmende Resistenzen gegenüber bestimmten Antibiotika beobachtet. An dieser Entwicklung ist neben anderen Einflüssen auch die Anwendung von Antibiotika in der Medizin beteiligt. Dies führt zu einer intensiven und anhaltenden Diskussion über einen der medizinischen Indikation angemessenen Antibiotikaeinsatz und die Risiken eines darüber hinaus gehenden Verbrauchs. Konsequentes Monitoring im regionalen und zeitlichen Verlauf ist erforderlich. Im ambulanten Bereich geben u. a. Arzneimittelverordnungsdaten -Aufschluss. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die bundesweite, kassenübergreifende Untersuchung zur Entwicklung des bevölkerungs- und wirkstoffgruppenbezogenen ambulanten Antibiotikaeinsatzes. Die Studie deckt einen Fünfjahreszeitraum von 2008 bis 2012 ab.

Methodik:

Datengrundlage bilden die bundesweiten Arzneiverordnungsdaten der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V der Jahre 2008 bis 2012. Antibiotikaverordnungen inklusive Wirkstoffgruppen werden über ATC-Codes der Gruppe J01 (Antiinfektiva) identifiziert. Folgende drei Indikatoren werden zur Beurteilung des Antibiotikaeinsatzes berechnet:

1. Anzahl der verordneten Packungen (Rezeptierungen)
2. Anzahl der definierten Tagesdosen (DDD)
3. Anzahl der Patienten mit mindestens eine Antibiotikaverordnung

Alle Indikatoren werden bezogen auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten (KM6-Statistik) nach KV-Regionen und Jahr bestimmt. Die regionalen Ordnungsprävalenzen werden insgesamt (direkt altersstandardisiert) sowie altersspezifisch berechnet. Die Trendanalyse erfolgt mit der Joinpoint Regressionsanalyse und beschreibt die jährliche prozentuale Veränderung. Darüber hinaus wird für die Indikatoren 1 und 2 eine differenzierte Betrachtung nach Wirkstoffgruppen vorgenommen.

Ergebnisse:

Insgesamt kann bei allen Indikatoren ein Rückgang des ambulanten Antibiotikaeinsatzes beobachtet werden. Dieser Effekt ist für die Zahl der Antibiotikapatienten deutlich schwächer ausgeprägt als für die Anzahl der verordneten Packungen bzw. DDD. Darüber hinaus gibt es deutliche altersabhängige Unterschiede. Am stärksten sind die Rückgänge in der jüngsten Altersklasse der bis 14-Jährigen und der oberen Altersklasse (ab 70 Jahre). Die Joinpoint Regressionsanalyse zeigt für diese Altersgruppen im Gegensatz zur Gruppe der 15- bis 69-Jährigen und der altersunabhängigen Betrachtung bundesweit sowie für die meisten KV-Bereiche signifikante Trends. In der jüngsten Altersklasse weisen



Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen die stärksten Rückgänge auf, die beiden letztgenannten ebenso in der Gruppe der ab 70-Jährigen.

Die wirkstoffbezogene Analyse zeigt insgesamt einen absoluten und relativen Zuwachs bei den Cephalosporinen und einen Rückgang der Basispenicilline. Dieser Trend besteht auch bei der altersspezifischen Betrachtung, zeigt sich jedoch besonders deutlich bei Kindern bis 14 Jahre. Der Einsatz von Fluorchinolonen bleibt über die Jahre relativ unverändert. In der Gruppe der ab 70-Jährigen macht diese Wirkstoffgruppe etwa ein Drittel aller verordneten Packungen aus.

Diskussion:

Die Ergebnisse zeigen für den Zeitraum 2008 bis 2012 insbesondere bei jüngeren und älteren Patienten einen abnehmenden Antibiotikaverbrauch. Die deutlich weniger stark sinkende Zahl der mit Antibiotika behandelten Patienten gegenüber den stärker rückläufigen verordneten Packungen und DDD weist darauf hin, dass pro antibiotisch behandelten Patient durchschnittlich geringere Mengen von Antibiotika pro Jahr verschrieben werden.

Die Untersuchung der wirkstoffbezogenen Entwicklung zeigt trotz insgesamt rückläufigen Trends des Antibiotikaeinsatzes einen unveränderten Einsatz von Fluorchinolonen und eine zunehmende Bedeutung von Cephalosporinen. Beide Wirkstoffgruppen sind eher als Reserveantibiotika anzusehen und sind insbesondere an der Entstehung multiresistenter Erreger im gramnegativen Bereich beteiligt. Um der bakteriellen Resistenzbildung entgegenzuwirken, sollte zukünftig eine Reduzierung der Verordnung dieser Stoffgruppen in der ambulanten Versorgung in Deutschland angestrebt werden.

Hintergrund

Nach der Einführung von Antibiotika zur Behandlung insbesondere bakterieller Infektionskrankheiten vor über 60 Jahren, sind diese inzwischen ein nicht mehr wegzudenkender Bestandteil der modernen Pharmakotherapie. Inzwischen steht eine Vielzahl von Antibiotika aus einer Reihe unterschiedlicher Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die sich in ihrer allgemeinen und erregerspezifischen Wirksamkeit unterscheiden. Der Einsatz von Antibiotika wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass Antibiotika jeweils nur bei bestimmten Erregern wirksam sind und sinnvoll eingesetzt werden können. Bei fehlender oder eingeschränkter Wirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber einem Erreger liegt entsprechend Resistenz in unterschiedlichen Ausprägungen vor. Diese kann primär sein, d. h. beim betreffenden Erreger besteht natürliche Resistenz gegenüber dem Antibiotikum. Darüber hinaus können Erreger, die zunächst sensibel gegenüber der Behandlung mit einem Antibiotikum waren, zu einem späteren Zeitpunkt eine Antibiotikaresistenz entwickeln.

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen basiert somit einerseits auf dem natürlichen Vorhandensein von resistenten Erregern und andererseits auf vorhandene bakterielle Resistenzgene, die auf andere Erreger übertragen werden können. Entscheidend für letzteren Aspekt ist, dass durch den Einsatz von Antibiotika prinzipiell ein Selektionsdruck zugunsten von Keimen mit Resistenzmerkmalen ausgeübt wird [1]. Der segensreichen Wirkung von Antibiotika bei der Behandlung von Infektionskrankheiten steht also die grundsätzliche Fähigkeit von Infektionserregern gegenüber, Resistenzen gegen Antibiotika auszubilden, was deren Einsatz bei der Behandlung wiederum einschränkt. Die Korrelation des humanmedizinischen Einsatzes von Antibiotika mit der Entstehung von Antibiotikaresistenzen ist inzwischen sowohl auf individueller als auch auf bevölkerungsbezogener Ebene durch zahlreiche Veröffentlichungen sehr gut belegt [2-5].

Aus Sicht der WHO sind im humanmedizinischen Bereich folgende Faktoren primär für die Resistenzentstehung verantwortlich: „(...) ein übermäßiger Gebrauch, vor allem zur Behandlung kleinerer oder gar nicht bakterieller Infektionen

oder zur Ausdehnung der Prophylaxe über 24 Stunden hinaus; ein unsachgemäßer Gebrauch infolge einer Fehldiagnose oder mangels Informationen über geeignete Behandlungsalternativen; und eine unzureichende Anwendung aufgrund fehlenden Zugangs oder fehlender finanzieller Mittel zum Abschluss einer Antibiotikabehandlung oder einfach nur einer unzureichenden Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlung.“ [6]

Im kürzlich erschienenen dritten „GERMAP-Bericht 2012“ zu Antibiotikaresistenz und -verbrauch wird erneut bestätigt, dass in der Humanmedizin der Anteil der Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum am Gesamtverbrauch sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich weiterhin sehr hoch ist. Gerade Cephalosporine und Fluorchinolone üben einen besonders hohen Druck zugunsten der Selektion multiresistenter Erreger aus [7]. Die „Arbeitsgruppe GERMAP“ hat auf Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Abteilung für Infektiologie an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg (IF) im Jahr 2008 erstmals einen Bericht zu der Thematik erstellt, der alle zwei Jahre aktualisiert werden soll.

Neben der Humanmedizin werden Antibiotika auch in der Veterinärmedizin und in der landwirtschaftlichen Tiermast eingesetzt. Nach Einschätzung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) ist davon auszugehen, dass der Einsatz von Antibiotika in der Tierproduktion zur Resistenzentwicklung und insbesondere zur Ausbreitung von resistenten Keimen beiträgt. Gesicherte Analysen über den Anteil dieses Einsatzbereichs an der Verbreitung von humanmedizinisch relevanten Antibiotikaresistenzen liegen bisher nicht vor [8]. Untersuchungen bestätigen jedoch den Nachweis resistenter Erreger in der Umwelt als Folge der landwirtschaftlichen Tierproduktion [9].

2012 wurde eine erste bundesweite, kassenübergreifende Analyse der Antibiotikaverordnungsprävalenzen aus dem ambulanten Versorgungssektor mit Daten aus 2010 veröffentlicht. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden neben der Verordnungshäufigkeit und dem -volumen auch die Verordnungsprävalenzen untersucht, wobei der Fokus auf der Analyse

regionaler Unterschiede lag [10]. In einer weiteren Studie wurden die bundesweiten ambulanten Versorgungsdaten erkrankungsbezogen ausgewertet und bezüglich regionaler Unterschiede bei der Verordnung von Antibiotika im Zusammenhang mit häufigen ambulant behandelten Infektionen wie Atemwegsinfektionen, Tonsillitis/Pharyngitis, Otitis media und Harnwegsinfektionen analysiert [11, 12]. Besondere Beachtung galt dabei der Verordnung von Basisantibiotika („Erstwahlsubstanzen“) bzw. Reserveantibiotika.

Nachdem in 2011 erstmalig in Deutschland eine nationale Antibiotika-Resistenzstrategie veröffentlicht worden war, hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im November 2013 gemeinsam mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) der Öffentlichkeit eine grundlegend überarbeitete nationale Antibiotika-Resistenzstrategie vorgestellt, die in Form eines Entwurfs vorliegt [13]. Das Ziel war eine flächendeckende und repräsentative Surveillance der Antibiotikaresistenz, die sich bei der stationären Versorgung auf die Verteilung der Krankenhäuser nach Region und Versorgungsstufe und beim ambulanten Sektor auf die Verteilung der Arztpraxen nach Region und Fachrichtung bezog. In dieser nationalen „Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie“ (DART) werden Maßnahmen beschrieben, die den Hauptursachen der bakteriellen Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika systematisch entgegenwirken sollen. Ein regelmäßiges Monitoring des antibiotikabezogenen Verordnungsgeschehens in Deutschland ist vor diesem Hintergrund unerlässlich, da die bisherigen Datenerhebungen insbesondere auf altersabhängige und regionale Unterschiede in Verordnungshäufigkeit und Verordnungsvolumen hinweisen. Das Robert Koch-Institut (RKI) hat inzwischen eine Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) [14] sowie eine Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance [15] etabliert und entwickelt. In die Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance gehen jedoch ausschließlich Daten aus dem stationären Bereich ein [15]. In 2012 hat das RKI longitudinale Daten für die ersten vier Jahre dieser Surveillance (2008 bis 2011) vorgelegt [14]. Mit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in 2011 wurde in Deutschland die Grundlage für eine verpflichtende Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance gelegt, die sich jedoch ausschließlich auf den

stationären Sektor beschränkt [15, 16, 17]. Im ambulanten Versorgungssektor von Deutschlands existiert eine entsprechende systematische, gesetzlich geregelte Surveillance bisher nicht.

Für den ambulanten Sektor veröffentlicht das Wissenschaftliche Institut der AOK seit 1981 den sogenannten Arzneimittelindex, der zunächst als Rezeptstichprobe und seit 2001 als Vollerhebung durchgeführt wird [18, 19]. Ziel dieses Projekts ist „durch Verbesserung der Transparenz auf dem Arzneimittelmarkt zur Sicherstellung einer therapie- und bedarfsgerechten sowie wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung beizutragen“ [18], wobei Wirtschaftlichkeitsaspekte im Vordergrund stehen. Dieser Index schließt Antibiotika ein. Darüber hinaus erscheint seit 1985 der sogenannte Arzneiverordnungs-Report [20], der ebenfalls auch über Antibiotika berichtet. Zuletzt erschienen sind in diesem Kontext Daten aus 2012 im Arzneiverordnungsreport 2013 [21]. Aber wie beim Arzneimittelindex stehen wirtschaftliche Aspekte ganz im Vordergrund: „Primäres Ziel dieser Publikation ist eine verbesserte Markt- und Kostentransparenz“ [20].

Das multizentrische Projekt GERMAP legt seit 2008 in zweijährigen Abständen einen Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland vor [7]. In der jüngsten Ausgabe 2014 ist ein Bericht mit Daten zum humanmedizinisch bedingten Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich enthalten, der auch Daten im Zeitverlauf sowie nach Bundesländern einschließt. Es kommen allerdings ausschließlich deskriptive Auswertungen zur Anwendung, analytische Verfahren zur Trendbeurteilung im Zeitverlauf werden nicht angewendet [22].

Außerdem liegen Ergebnisse einer longitudinalen, deskriptiven Untersuchung mit Daten zur Antibiotikaaanwendung in Deutschland aus 1991 bis 2001 vor, die auch regionale Unterschiede betrachtet [23]. Darüber hinaus wurden weitere Ergebnisse aus Querschnittsuntersuchungen zu regionalen Unterschieden bei der ambulanten Verordnung von Antibiotika in Deutschland veröffentlicht. Diese beziehen sich auf Kinder und Jugendliche mit Daten aus 2009 bzw. 2010 [24, 25].

Mit der vorliegenden Studie werden jetzt erstmals bundesweite, kassenübergreifende Daten zur Entwicklung des wirkstoffgruppenbezogenen ambulanten Antibiotikaeinsatzes im Zeitverlauf nicht nur deskriptiv, sondern auch mit analytischen Verfahren untersucht. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre 2008 bis 2012. Die Daten erlauben Trendanalysen zur Entwicklung des bevölkerungsbezogenen Antibiotikaeinsatzes im ambulanten Sektor in Deutschland über einen Fünfjahreszeitraum. Es werden auch altersbezogene und regionale Unterschiede bei der Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes untersucht. Damit können die bereits vorliegenden Daten aus dem Bereich der stationären Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance durch entsprechende umfassende, u. a. auch analytisch bewertete Daten aus dem ambulanten Sektor ergänzt werden.

Methodik

Ziel der Untersuchung ist die Beurteilung der Entwicklung der Antibiotikaverordnung im ambulanten vertragsärztlichen Versorgungssektor in Deutschland im Fünfjahreszeitraum 2008 - 2012. Folgende Indikatoren stehen zur Beurteilung zur Verfügung:

- Zahl der Antibiotikaverordnungen (Rezeptierungen) bezogen auf die Zahl der Versicherten nach KM6-Statistik [26] (verordnungshäufigkeitsbezogene Prävalenz; Indikator 1);
- Zahl der definierten Antibiotikatagesdosen (engl. „defined daily doses“ = DDD) bezogen auf die Zahl der Versicherten nach KM6-Statistik [26] (verordnungsvolumenbezogene Prävalenz; Indikator 2); und
- Zahl der Versicherten mit mindestens einer jährlichen Antibiotikaverordnung bezogen auf die Zahl der Versicherten nach KM6-Statistik [26] (personenbezogene Verordnungsprävalenz; Indikator 3).

Nur die Gesamtbeurteilung der drei Indikatoren lässt aus infektionsepidemiologischer Sicht eine sinnvolle bevölkerungsbezogene Einschätzung der Antibiotikaexposition und deren Entwicklung im zeitlichen Verlauf zu.

Datengrundlagen

Als Datengrundlage dienen die vertragsärztlichen bundesweiten und kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V der Jahre 2008 bis 2012. Diese Daten enthalten Angaben zum:

- Arzneimittel (z. B. Pharmazentralnummer (PZN), Abgabedatum, Preis);
- Patienten (pseudonymisierte Versichertennummer, Institutskennezeichen des Kostenträgers (Krankenkassen-IK, Geburtsjahr und -monat, KV-Bereich des Wohnorts); sowie
- Arzt (pseudonymisierte lebenslange Arztnummer (LANR), Kassenärztliche Vereinigung (KV), Facharztgruppe).

Die AVD-Daten beinhalten keine Angaben zum Geschlecht des Patienten, so dass eine entsprechende Differenzierung in dieser Untersuchung nicht möglich ist.

Berücksichtigt werden alle Verordnungen von Fertigarzneimitteln, deren ATC-Code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, ATC) der Gruppe J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung) zuzuordnen sind. Den unterschiedlichen Antibiotika können jeweils definierte mittlere Tagesdosen (DDD) zugeordnet werden. Die amtliche Fassung wird als ATC-Klassifikation mit DDD seit 2004 einmal jährlich vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlicht und steht auch über das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) zur Verfügung [27, 28]. Die Zuweisung der ATC-Codes erfolgt über die PZN mittels der jeweils für das Untersuchungsjahr gültigen WIdO-Stammdatei. Auf Grundlage der amtlichen ATC-Klassifikation wurden anhand klinisch-infektiologischer Kriterien zehn Antibiotikagruppen gebildet, denen jeweils die Wirkstoffe der ATC-Gruppe J01 zugeordnet wurden. Tabelle 1 im Anhang zeigt die Zuordnung der Wirkstoffe mit deren siebenstelligen ATC-Codes zu den Antibiotikagruppen.

Neben den AVD wurden die KM6-Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit für die Jahre 2008 - 2012 als Referenzpopulation herangezogen. Sie dienten sowohl für die

direkte Altersstandardisierung als auch als Bezugsgröße (Nenner) zur Berechnung der drei Untersuchungsindikatoren (Zahl der Antibiotikaverordnungen pro GKV-Versicherte; Zahl der definierten Antibiotikagesdosen (DDD) pro GKV-Versicherte; Zahl der Versicherten mit mindestens einer jährlichen Antibiotikaverordnung pro GKV-Versicherte). Die KM6-Statistik wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) herausgegeben und jährlich aktualisiert. Sie umfasst die bundesweiten Alters-, Geschlechts- und Regionalverteilungen (KV-Bereiche) der Personen mit Versicherungsschutz in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [26]. Nicht erfasst werden Personen, die nicht in der GKV versichert sind. Dieser Anteil an der Gesamtbevölkerung wies für die Bundesländer in 2012 eine Spanne von 6,5 - 16,5% auf, im Bundesdurchschnitt 13,8% (eigene Berechnung anhand der Einwohnerzahl gemäß Statistischem Bundesamt abzüglich der in der GKV versicherten Personen gemäß der KM6-Statistik (BMG), jeweils Daten für 2012 [26, 29]. Auf Kreisebene ist von einer noch größeren Spanne auszugehen. Eine entsprechende Untersuchung aus 2013 ergab für Personen mit privater Krankenversicherung, dass deren Anteil in Deutschland an der Bevölkerung auf Kreisebene zwischen 3 und 30% variieren kann [30].

Patientenbildung

Die Arzneiverordnungsdaten (AVD) enthalten, im Gegensatz zu den Daten, die den gesetzlichen Krankenkassen vorliegen, keine Versichertenstammdaten, d. h. die Daten umfassen

- weder ein Merkmal, das den Patienten eindeutig kennzeichnet;
- noch Versicherungszeiten, aus denen hervorgeht, über welchen Zeitraum hinweg ein Patient bei einer Krankenkasse versichert war.

Während die fehlenden Versicherungszeiten derzeit ein für die Datenanalysen unlösbares Problem darstellen, kann die Kennzeichnung einer Patientenentität über eine Kombination verschiedener Merkmale versucht werden. So kann die gleiche Versichertennummer bei verschiedenen Kassen vorkommen, sodass dieses Kriterium für die Kennzeichnung eines Patienten ungeeignet ist. Die Kombination aus

Versichertennummer (pseudonymisiert), der IK einer Krankenkasse und dem Geburtsdatum eines Patienten ist dagegen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit einmalig, sodass die Bildung einer Patientenentität möglich wird [vgl. auch 10].

Die Patientenentitäten werden somit nach folgendem Algorithmus gebildet:

Patientenentität =
 Versichertennummer (pseudonymisiert)
 + Krankenkassenname
 + Geburtsdatum

In die Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, die in den AVD im Zeitraum 2008 - 2012 pro Jahr mit mindestens einer Antibiotikaverordnung enthalten waren. Patienten mit nicht plausiblen Geburtsdatum (Geburtsjahr vor 1900) wurden ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass es sich dabei um keine „echten“ Patienten handelt, sondern um artifiziell gebildete Patienten. Ursachen können Fehler beim Einscannen der Geburtsdaten in den Apothekenrechenzentren sein. Sofern ein betroffener Patient im gleichen Jahr eine weitere Verordnung mit korrektem Geburtsdatum erhalten hat, führt der Ausschluss der betroffenen Entitäten nicht zu einer Verringerung der tatsächlichen Patientenzahl, sondern vielmehr zu einer Bereinigung falsch hoher Patientenzahlen. Am Beispiel für das Jahr 2010 wird dieser Datenbereinigungsprozess an andere Stelle dargestellt [10].

Das Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz; GMG) vom 14. November 2003 legte die Einführung der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) in § 291a SGB V gesetzlich fest. Durch die praktische Umsetzung ist allerdings der beschriebene Algorithmus zur Patientenbildung der AVD seit dem Jahr 2012 nur noch mit Einschränkungen anwendbar. Im Jahr 2012 kam es durch den zunehmenden Austausch der bis dahin existierenden Versicherungskarten mit den neu eingeführten elektronischen Gesundheitskarten dazu, dass in diesem Jahr eine sehr große Zahl von Versicherten mit zwei Krankenversicherungsidentitäten im AVD vertreten war. Dieser Effekt würde bei Anwendung des Algorithmus u. a. zu einem ausgeprägten Anstieg der mit Antibiotika behandelten Patienten und damit Überschätzung der personen- oder kopfbezogene Versorgungsprävalenz führen. Daher wurde die

personenbezogene Verordnungsprävalenz (Indikator 3) nur für die Jahre 2008 - 2011 berechnet.

Verordnungshäufigkeitsbezogene Prävalenz (Indikator 1)

Eine Verordnung ist eine Position auf dem Rezept. Unter ordnungshäufigkeitsbezogener Prävalenz wird im Kontext dieser Untersuchungen die Anzahl der verordneten Packungen (Rezeptierungen) pro 1.000 GKV-Versicherte nach KM6-Statistik festgelegt.

Verordnungsvolumenbezogene Prävalenz (Indikator 2)

Die ordnungsvolumenbezogene Prävalenz wird im Kontext dieser Arbeit als Zahl der Tagesdosen (DDD) nach der jeweils gültigen WIdO-Stammdatei pro 1.000 GKV-Versicherte nach KM6-Statistik definiert.

Personenbezogene Verordnungsprävalenz (Indikator 3)

Unter personenbezogener Verordnungsprävalenz wird im Kontext dieser Untersuchungen der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens einer Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten entsprechend der KM6-Statistik verstanden. Wegen der beschriebenen methodisch begründeten Einschränkungen liegen Ergebnisse für diesen Indikator nur für die Jahre 2008 - 2011 vor. Es wird auch auf die longitudinale Trendanalyse verzichtet, da bei Indikator 3 nur vier statt fünf Messpunkte verfügbar sind.

Regionseinteilung und räumlicher Bezug

Die Indikatoren werden für die KV-Bereiche und bundesweit ausgewertet. Für die Berechnung der Indikatoren wurde aus methodischen Gründen die Wohnortsicht verwendet. Das heißt Verordnungen, Ordnungsvolumen und Ordnungspatienten wurden über die Wohnort-KV der Patienten aufsummiert und nicht über die des verordnenden Arztes. Auf diese Weise können die Verordnungen der Patienten pro Wohnort-KV mit dem zur Verfügung stehenden Nenner, den GKV-Versicherten jeden KV-Bereiches gemäß

KM6-Statistik des BMG, sinnvoll ins Verhältnis gesetzt werden. Die Indikatoren geben also die Versorgung der Patienten der unterschiedlichen KV-Bereiche wieder (Wohnortbezug), jedoch nicht unbedingt das Ordnungsverhalten der Ärzte pro KV-Bereich (Leistungsbezug). Unterschiede zwischen Wohnort- und Leistungsbezug können insbesondere durch sogenannte Mitversorgungsbeziehungen zustande kommen. Wenn also Patienten nicht nur Ärzte ihrer Wohnort-KV aufsuchen, sondern auch in anderen KV-Bereichen zum Arzt gehen, fließt auch das Ordnungsverhalten von Ärzten der anderer KV-Bereiche in die Versorgung dieser Patienten mit ein.

Ein weiterer potentieller Einfluss auf die KV-spezifischen Ergebnisse der untersuchten Indikatoren ergibt sich aus dem Zuordnungsalgorithmus der Wohnort-KV in der Datengrundlage. So wird die Wohnort-KV von Patienten in den Arzneimittelverordnungsdaten (AVD) über eine Verknüpfung zu Patienten aus Abrechnungsdaten abgeleitet. Liegt in den Abrechnungsdaten keine Wohnort-KV vor oder findet sich dort kein Äquivalent für den Arzneimittelpatienten, wird die KV des meistverordnenden Arztes für diesen Patienten als Wohnort-KV übernommen. Der Anteil der Arzneimittelpatienten, auf die das zutrifft, liegt abhängig von KV-Bereich und Jahr im Schnitt bei knapp 15%. Es kann vorkommen, dass KV-Bereichen mit hoher Mitversorgungsbedeutung Patienten zugeordnet werden, die dort nicht wohnen. Die höchste Mitversorgungsrelation haben Städte, so dass diese Möglichkeit insbesondere für diejenigen KV-Bereiche besteht, die Stadtstaaten entsprechen. So ist die Mitversorgung von Patienten aus anderen Regionen in den KV-Bereichen Bremen (19,4%), Hamburg (15,6%) und Berlin (8,2%) am höchsten und liegt in allen anderen KV-Bereichen teilweise sogar deutlich unter 5% [31].

Für die KV-Bereiche mit großem Mitversorgungsanteil kann es zu einer Überschätzung der Indikatoren kommen, während in KV-Bereichen mit hohem Anteil von Patienten, die in anderen KV-Bereichen mitversorgt werden wie z. B. Brandenburg (15%), Schleswig-Holstein (9%) und Rheinland-Pfalz (6,5%), eher Unterschätzungen zustande kommen können. Alle anderen KV-Bereiche liegen bei einem Patiententeil von maximal 5%, der von anderen KV-Bereichen mitversorgt wird [31]. Die Stärke des Effektes auf die Ergebnisse ist jedoch insgesamt als

gering einzuschätzen. Unter Berücksichtigung der Mitversorgungsbeziehungen zwischen den KV-Bereichen [31] und den pro Jahr vorliegenden Arzneimittelpatienten ohne initiale Wohnort-KV wurden theoretische Gesamtfehler von +/- 0,45 Prozentpunkten ermittelt. In 15 von 17 KV-Bereichen liegt die jährliche Abweichung bei maximal +/- 0,2 % (eigene Berechnungen). Bei der Beurteilung der Trends der Antibiotikaverordnungen wird außerdem davon ausgegangen, dass die Mitversorgungsbeziehungen im Zeitverlauf relativ stabil bleiben.

Statistische Instrumente

Die deskriptiven Auswertungen wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 21 durchgeführt. Die Karten wurden mit Hilfe von Easy Map Version 9.4 erstellt. Die Trendanalysen im Zeitverlauf erfolgten mit der Joinpoint Regressionsanalyse. Diese Methode wird in allererster Linie in der Krebsepidemiologie eingesetzt und bietet gegenüber anderen Regressionsverfahren den Vorteil zu testen, ob eine vielfach segmentierte Gerade den Trend signifikant besser als eine durchgängige bzw. nur wenig segmentierte Gerade modelliert. Dadurch können insbesondere Punkte der Trendumkehr (engl. „join points“) sehr gut erfasst werden. Die in der vorliegenden Studie vorgenommene Trendanalyse bezieht sich auf die Bestimmung der jährlichen prozentualen Veränderung (engl. Annual Percent Change; APC) für die Indikatoren 1 und 2 im Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2012 ohne Trendumkehr, da beim Vorliegen von fünf

Messzeitpunkten noch von keiner sicheren Bestimmung der Joinpoints ausgegangen werden kann (Version 4.1.0 vom 25.4.2014) [32, 33].

Ergebnisse

Entwicklung der Antibiotikaverordnungen im regionalen Vergleich

Die den Berechnungen zugrunde liegenden Daten der drei Indikatoren, die Verordnungshäufigkeit von Antibiotika (Indikator 1), das Antibiotikaverordnungsvolumen (DDD; Indikator 2) werden für die Jahre 2008 - 2012 und die Zahl der Antibiotikapatienten (Indikator 3) für den Zeitraum 2008 - 2011 nach Altersklassen in den Tabellen 2.1 bis 2.3 dargestellt (Anhang). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Zahl der GKV-Versicherten nach Altersklassen für die Jahre 2008 - 2012 (Anhang). In den Tabellen 4.1 bis 4.3 werden die Verordnungshäufigkeit von Antibiotika, das Antibiotikaverordnungsvolumen (DDD) und die Zahl der Antibiotikapatienten für die Jahre 2008 - 2012 nach KV-Bereichen aufgeführt (Anhang). Tabelle 5 fasst die GKV-Versicherten für die Jahre 2008 - 2012 nach KV-Bereichen zusammen (Anhang).

Die Abbildungen 1.1 bis 1.4 zeigen die Entwicklung der Antibiotikaverordnungen (Zahl der jährlichen Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte; Indikator 1) altersstandardisiert nach KV-Bereichen im Zeitraum 2008 - 2012 über alle Altersklassen sowie für drei Altersklassen getrennt

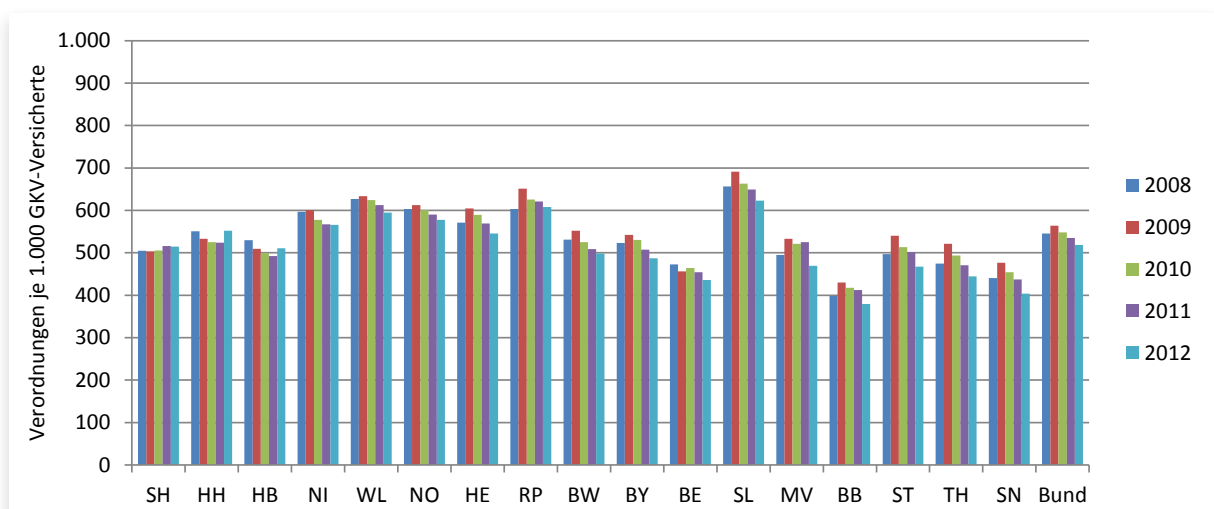


Abbildung 1.1: Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte (über alle Altersgruppen) nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

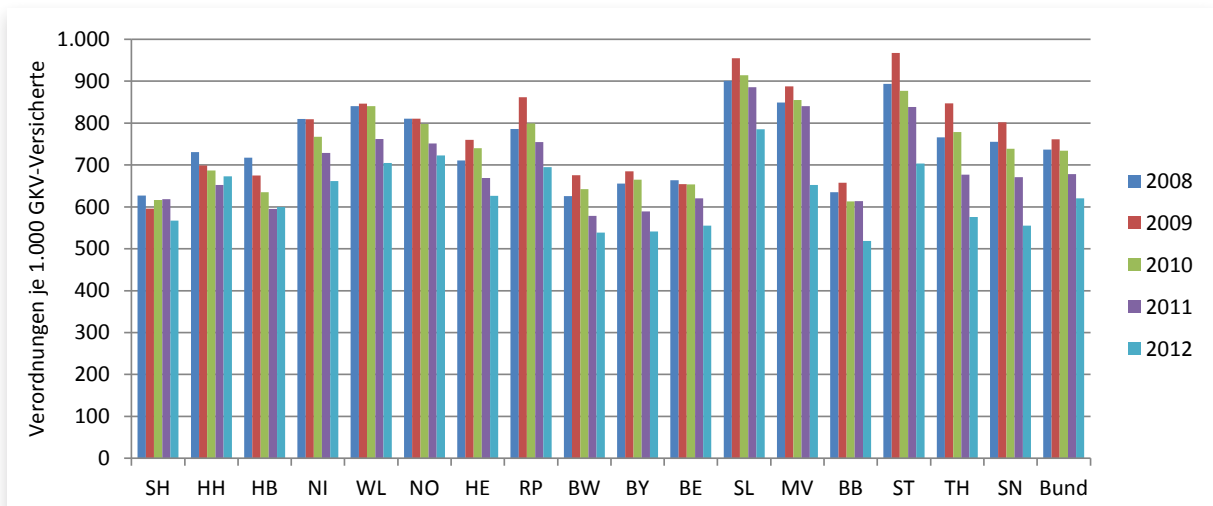


Abbildung 1.2: Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte im Altersbereich bis 14 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

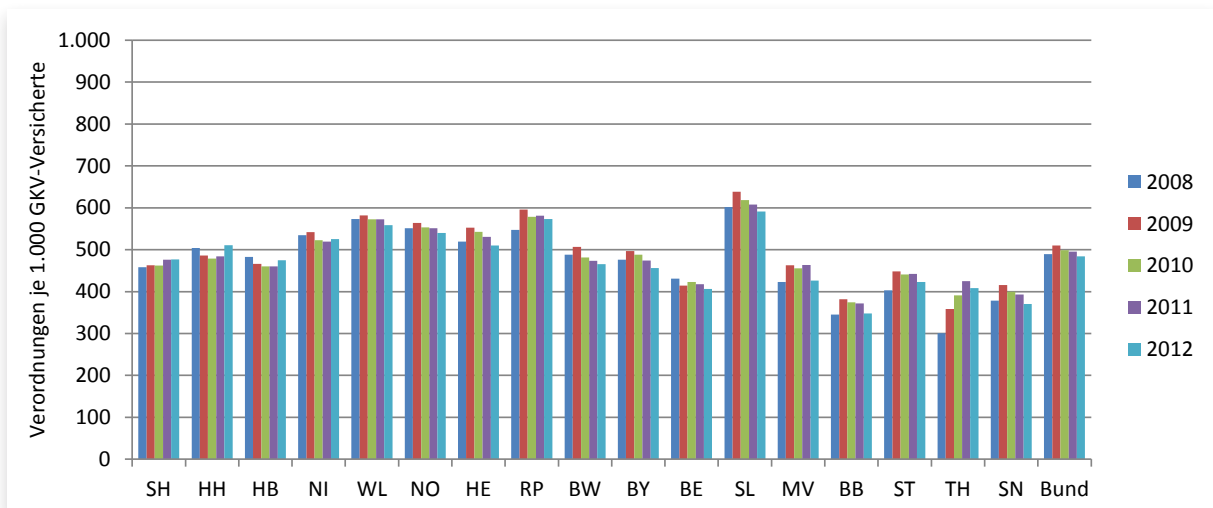


Abbildung 1.3: Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte im Altersbereich 15 - 69 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

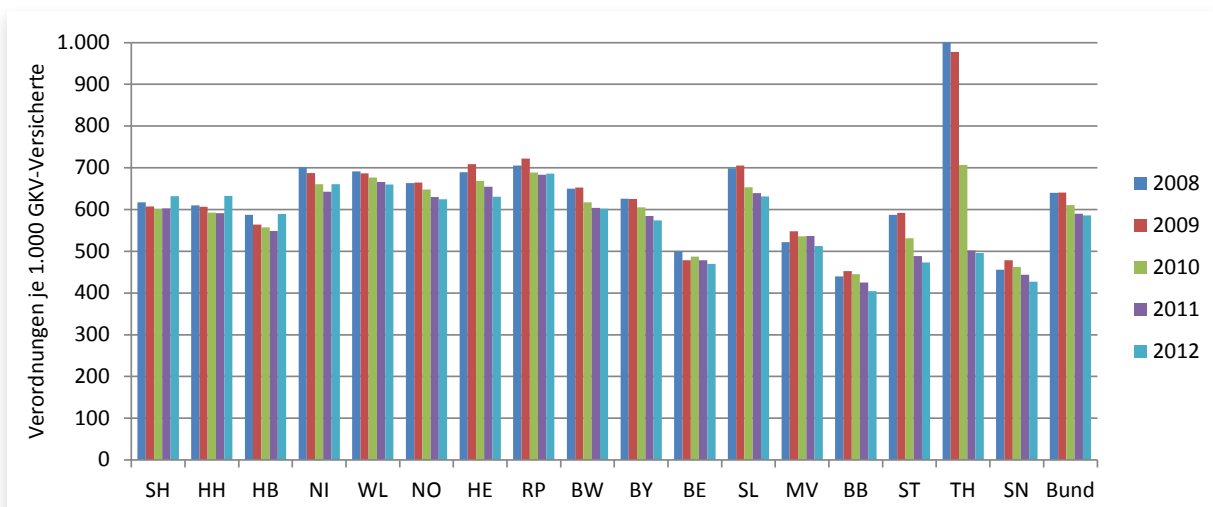


Abbildung 1.4: Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte im Altersbereich ab 70 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

(Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre, Personen zwischen 15 - 69 Jahren und Personen ab dem Alter von 70 Jahren). In der Altersklasse bis 14 Jahre ist in fast allen KV-Bereichen deskriptiv ein deutlich ausgeprägter Rückgang der Verordnungen zu erkennen, nachdem in 2008 bzw. 2009 Spitzenwerte erreicht worden waren. Lediglich in zwei KV-Bereichen ist von 2011 auf 2012 ein leichter Wiederanstieg zu verzeichnen. Im Altersbereich 15 - 69 Jahre ist kein eindeutiger gemeinsamer Trend zu erkennen, während im Alter ab 70 Jahre in den meisten KV-Bereichen eine rückläufige Tendenz festzustellen ist, die aber meist nicht so ausgeprägt wie im Kindesalter ist.

In den Abbildungen 2.1 und 2.2 ist die bundesweite Entwicklung der Antibiotikaverordnungen für die Gesamtzahl der GKV-Versicherten über die 17 in der KM6-Statistik vorgegebenen Altersklassen bzw. in sechs stärker aggregierten Altersgruppen dargestellt. Bei der Einteilung in sechs Gruppen ist ein Rückgang in den beiden unteren Altersgruppen (0 - 14 sowie 15 - 19 Jahre) und in der höchsten Altersgruppe (über 84 Jahre) zu erkennen, während in den mittleren Altersgruppen kein eindeutiger Trend auffällt. Bei der feineren Klassierung ist auch für die Altersklassen 75 - 79, 80 - 84 und 85 - 89 Jahre ein Rückgang festzustellen, der mit zunehmendem Alter stärker wird.

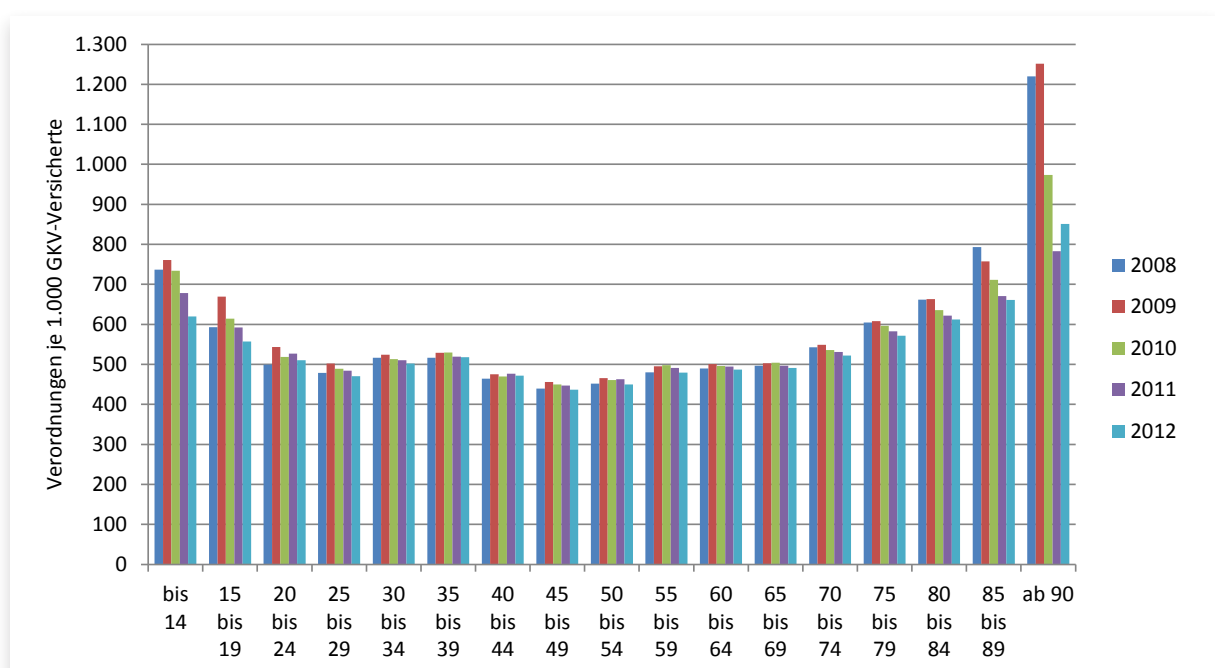


Abbildung 2.1: Bundesweite Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte, Altersgruppen gemäß der KM6-Statistik (in Jahren), 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

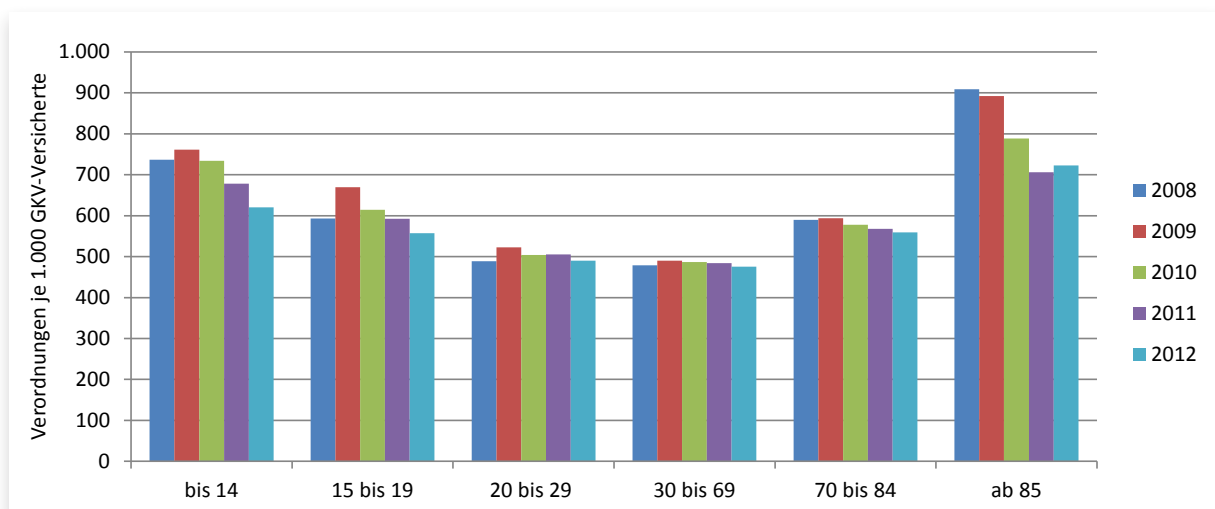


Abbildung 2.2: Bundesweite Entwicklung der Zahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte nach sechs Altersgruppen, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

In den Abbildungen 3.1 bis 3.4 wird die Entwicklung des Antibiotikaverordnungsvolumens (DDD; Indikator 2) im Zeitraum 2008 - 2012 ebenfalls altersstandardisiert nach KV-Bereichen für die Gesamtpopulation sowie für drei Altersgruppen (Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre,

Personen zwischen 15 - 69 Jahren und Personen ab dem Alter von 70 Jahren) dargestellt. Die Abbildungen 4.1 und 4.2 zeigen die bundesweite Entwicklung der Antibiotikaverordnungen anhand der 17 KM6-Altersklassen bzw. von sechs Altersgruppen. Die Entwicklung des Indikators 2

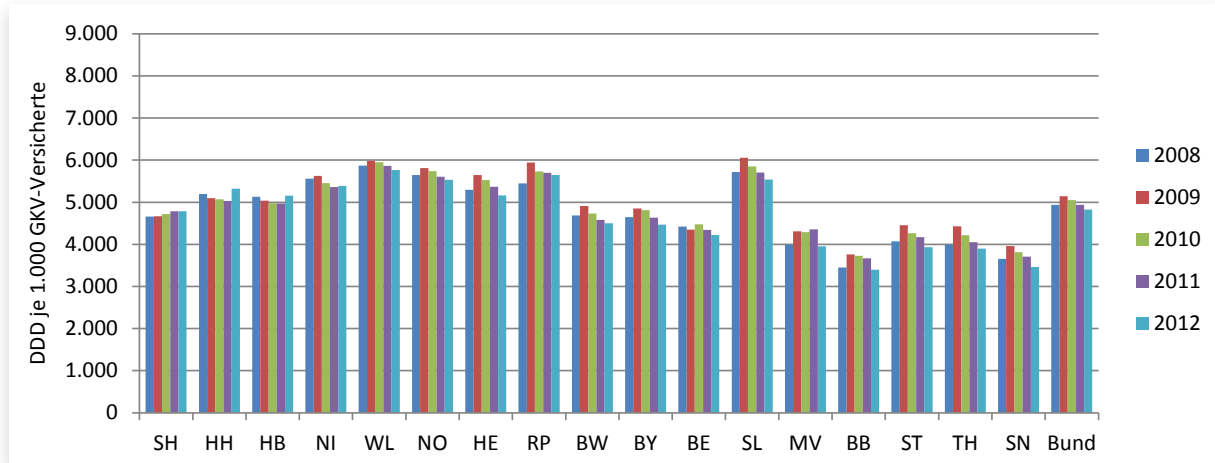


Abbildung 3.1: Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte (über alle Altersgruppen) nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

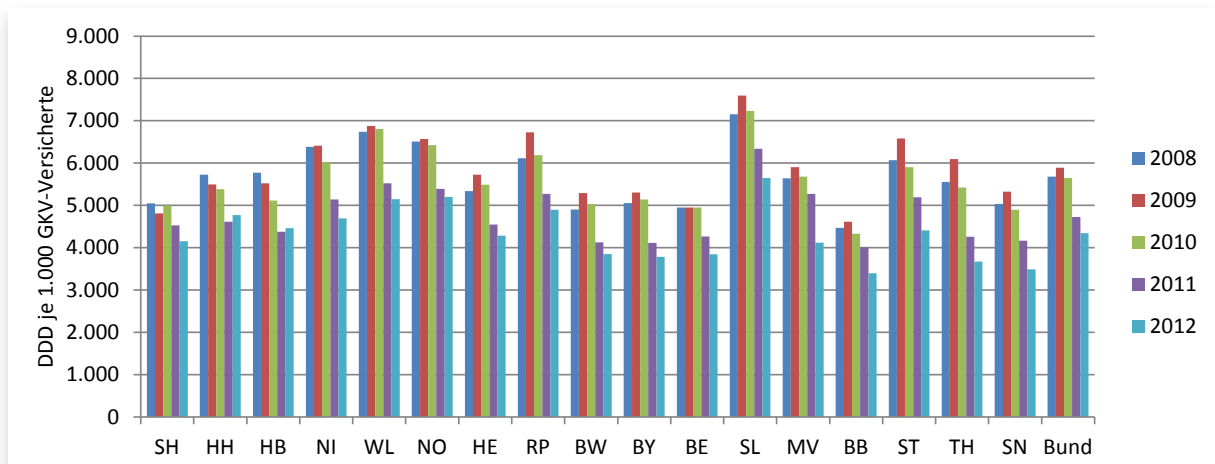


Abbildung 3.2: Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte i. Altersbereich bis 14 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

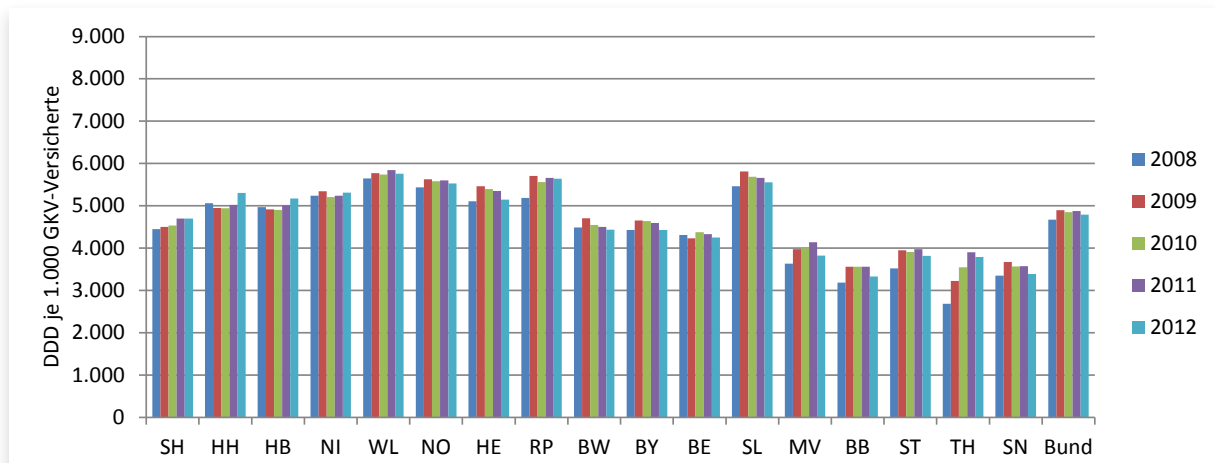


Abbildung 3.3: Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte i. Altersbereich 15-69 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

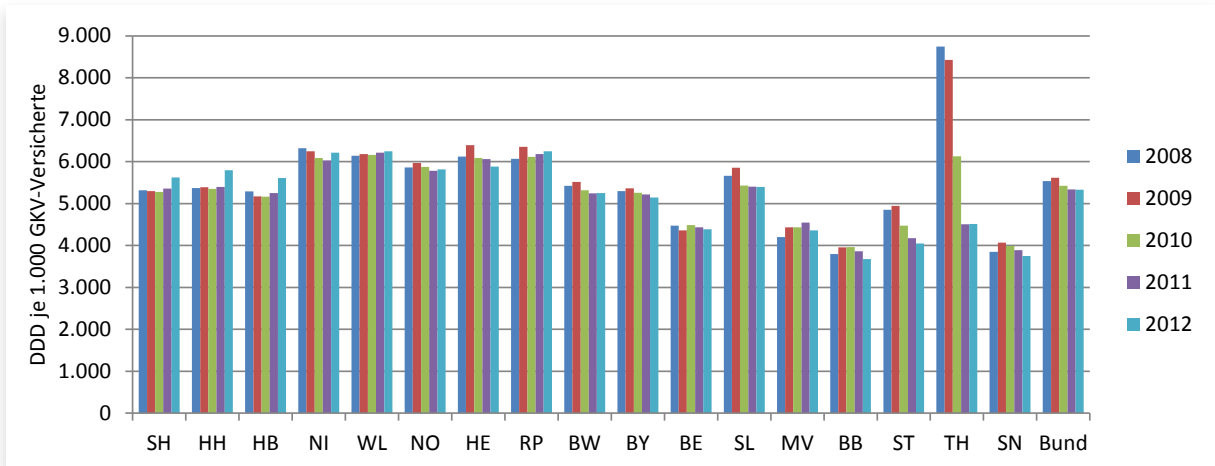


Abbildung 3.4: Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte i. Altersbereich ab 70 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

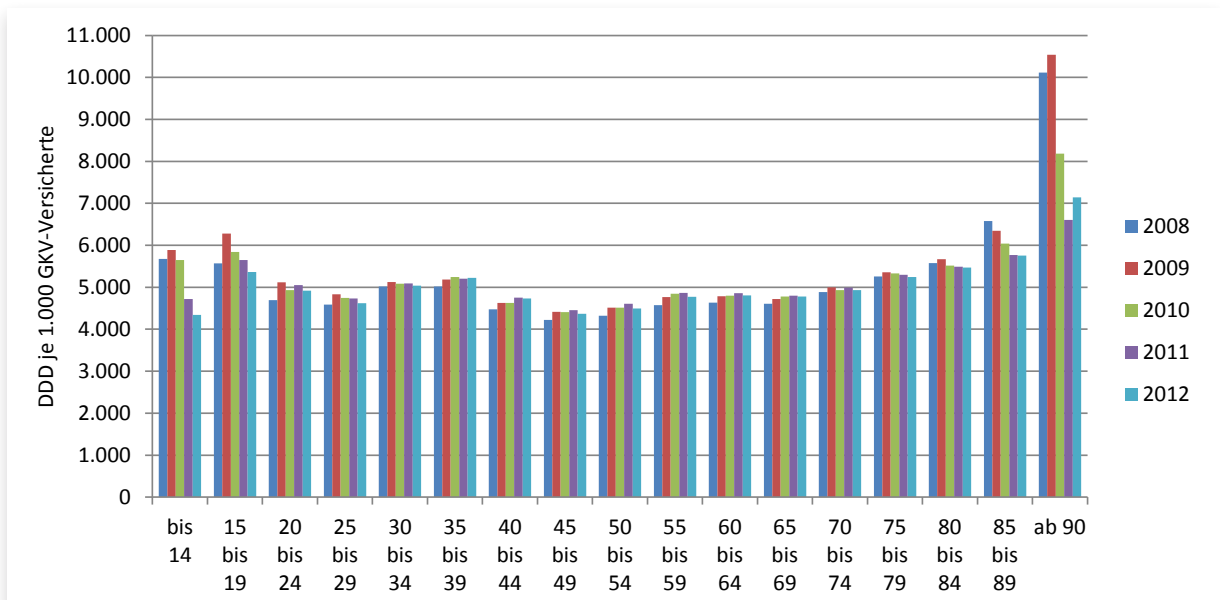


Abbildung 4.1: Bundesweite Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte, Altersgruppen gemäß der KM6-Statistik (in Jahren), 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

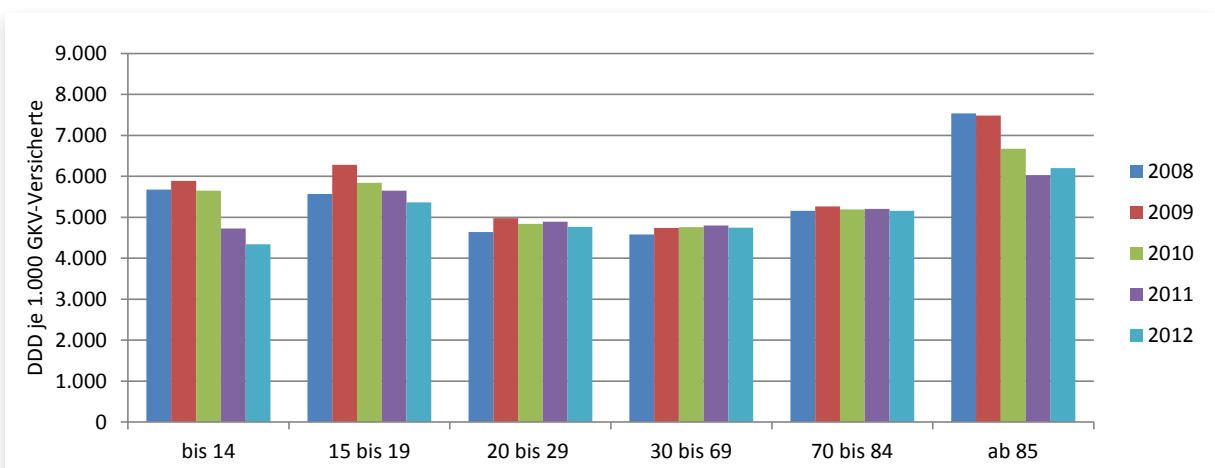


Abbildung 4.2: Bundesweite Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte nach sechs Altersgruppen, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

gleiches deskriptiv weitgehend der Entwicklung von Indikator 1. Lediglich im Altersbereich bis 14 Jahre scheint der Rückgang des Antibiotikaverordnungsvolumens geringfügig stärker ausgeprägt zu sein als die Zahl der Verordnungen, während in den Altersklassen 75 - 79, 80 - 84 und 85 - 89 Jahre umgekehrt der Rückgang der jährlichen Antibiotikaverordnungen ausgeprägter ist, als der Rückgang bei den verordneten DDD. Ein besonders ausgeprägter Rückgang von überdurchschnittlich hohem Ausgangsniveau bei älteren GKV-Versicherten ab 70 Jahren stellt sich in Thüringen dar.

In den Abbildungen 5.1 bis 5.4 wird die Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung (prozentualer Anteil der Personen mit mindestens einer jährlichen Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten; Indikator 3) im Zeitraum 2008 - 2011 nach KV-Bereichen altersstandardisiert für die

Gesamtpopulation und für drei Altersgruppen (Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre, Personen zwischen 15 - 69 Jahren und Personen ab dem Alter von 70 Jahren) abgebildet. In den Abbildungen 6.1 und 6.2 ist die bundesweite Entwicklung des Anteils der Personen mit mindestens einer Antibiotikaverordnung pro Jahr in den 17 KM6-Altersklassen bzw. in sechs Altersgruppen dargestellt. Bei diesem Indikator ist grundsätzlich kein so deutlicher Rückgang zu erkennen wie bei den Indikatoren 1 und 2. Im Bundesdurchschnitt liegt der Anteil antibiotisch behandelter GKV-Versicherter zwischen 2008 und 2011 knapp über 30% und sinkt zwischen 2009 und 2011 nur leicht. Lediglich bei den Kindern bis 14 Jahre (Anteil um die 40%) sowie in den Altersgruppen 15 - 19 Jahre, 80 - 84 Jahre sowie besonders ausgeprägt im Altersbereich ab 85 Jahre sind rückläufige Tendenzen erkennbar. Im Altersbereich ab 85 Jahre ist ein Rückgang des Anteils von Patienten mit ambulanter

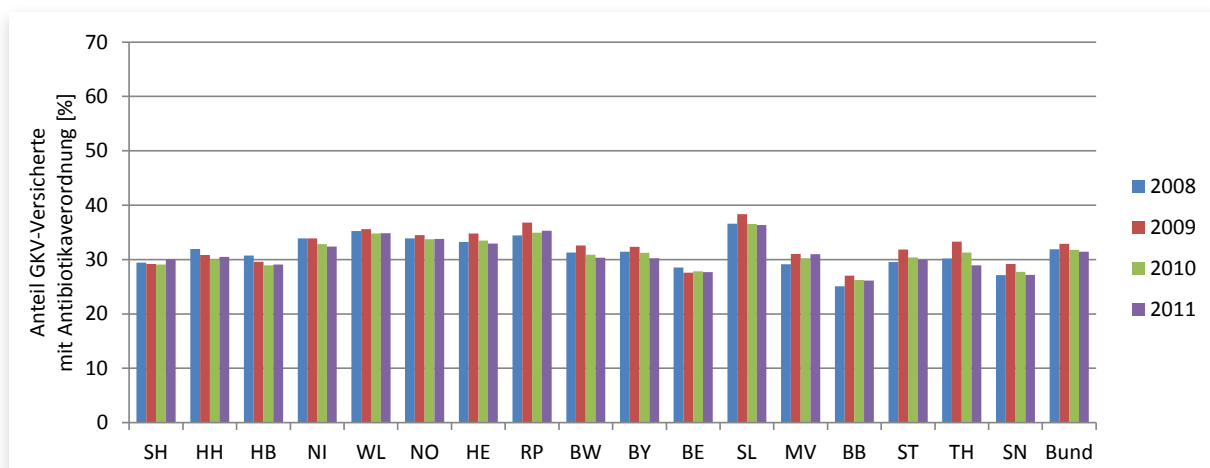


Abbildung 5.1: Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2011 (Arzneimittelverordnungsdaten)

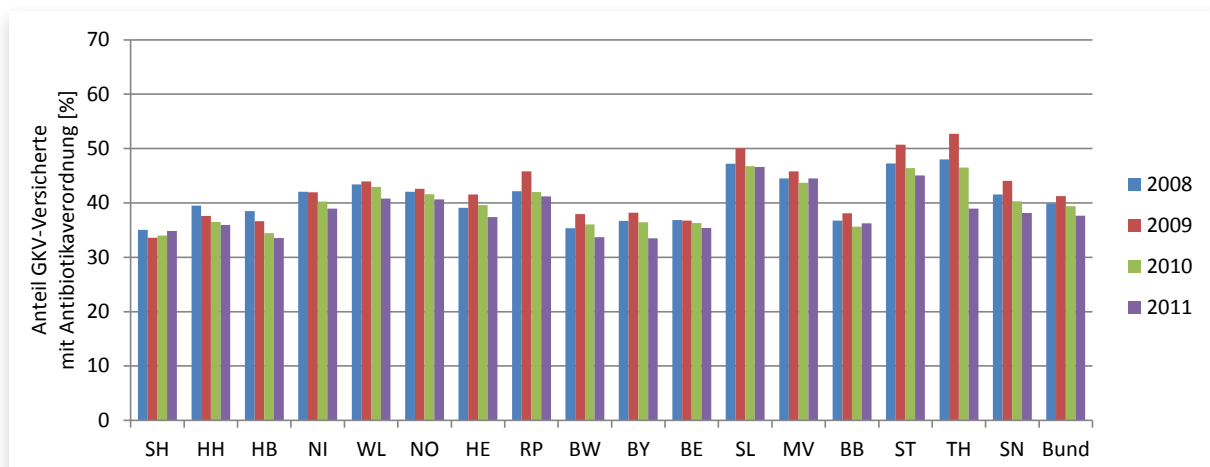


Abbildung 5.2: Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten im Altersbereich bis 14 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2011 (AVD-Daten)

Antibiotikaverordnung von knapp über 50% in 2008 auf deutlich unter 40% in 2011 erkennbar. Auch hier fällt der besonders ausgeprägte

Rückgang von überdurchschnittlich hohem Ausgangsniveau bei älteren GKV-Versicherten ab 70 Jahren in Thüringen auf.

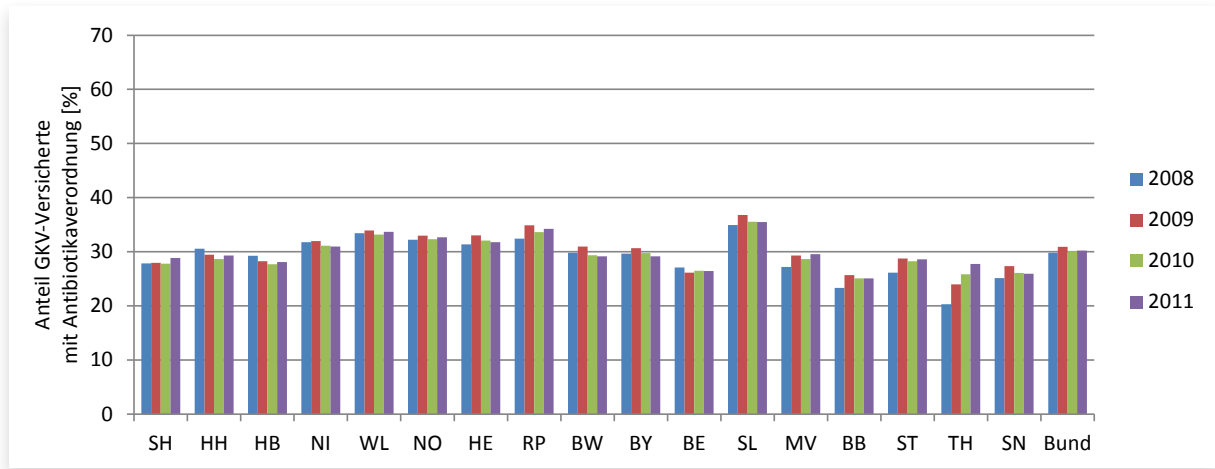


Abbildung 5.3: Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten im Altersbereich 15 - 69 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2011 (AVD-Daten)

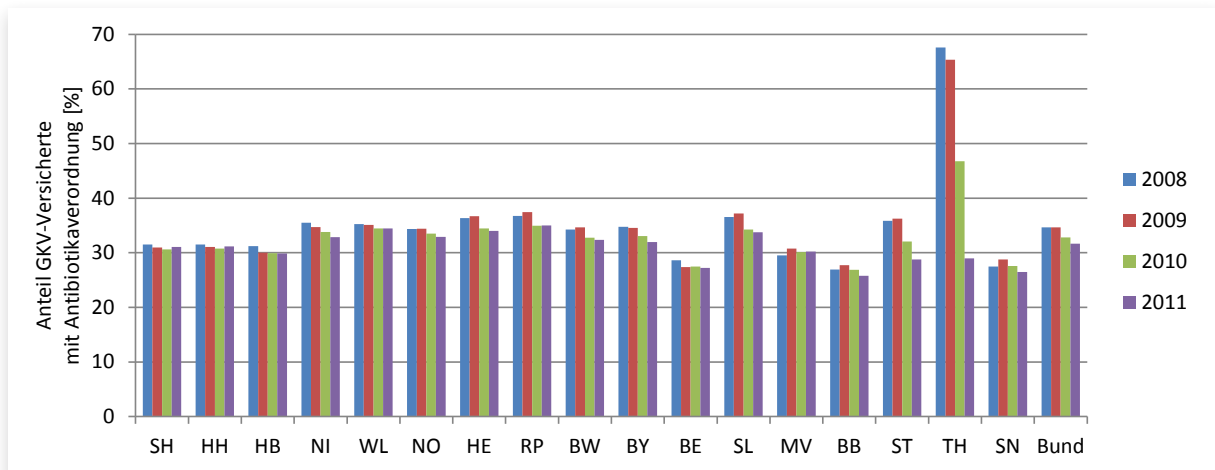


Abbildung 5.4: Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten im Altersbereich ab 70 Jahre nach KV-Bereichen, altersstandardisiert, 2008 - 2011 (AVD-Daten)

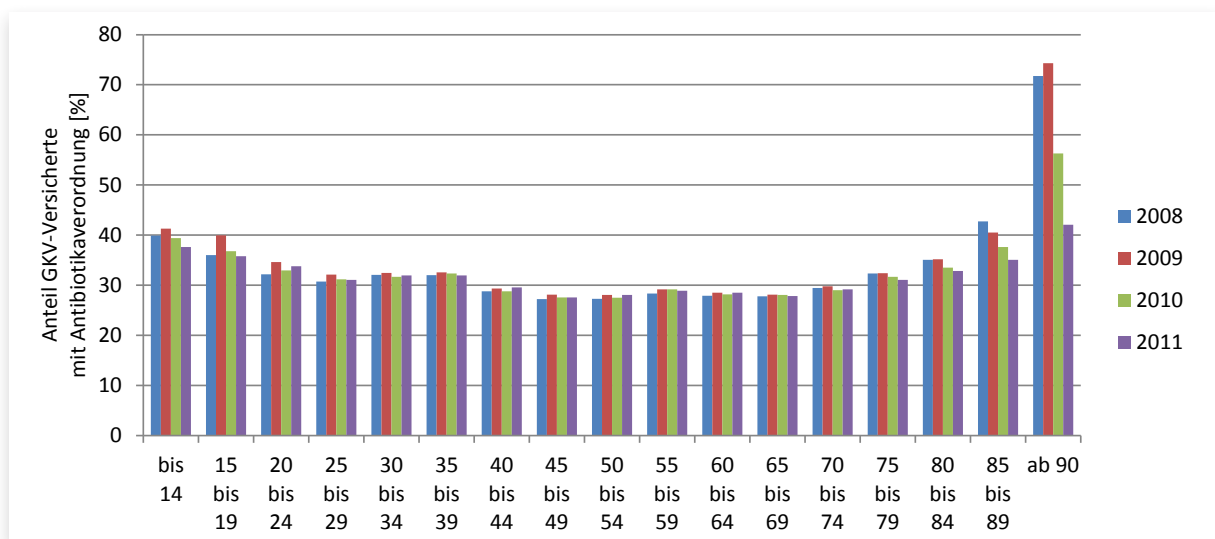


Abbildung 6.1: Bundesweite Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten, Altersgruppen gemäß der KM6-Statistik (in Jahren), 2008 - 2012 (AVD-Daten)

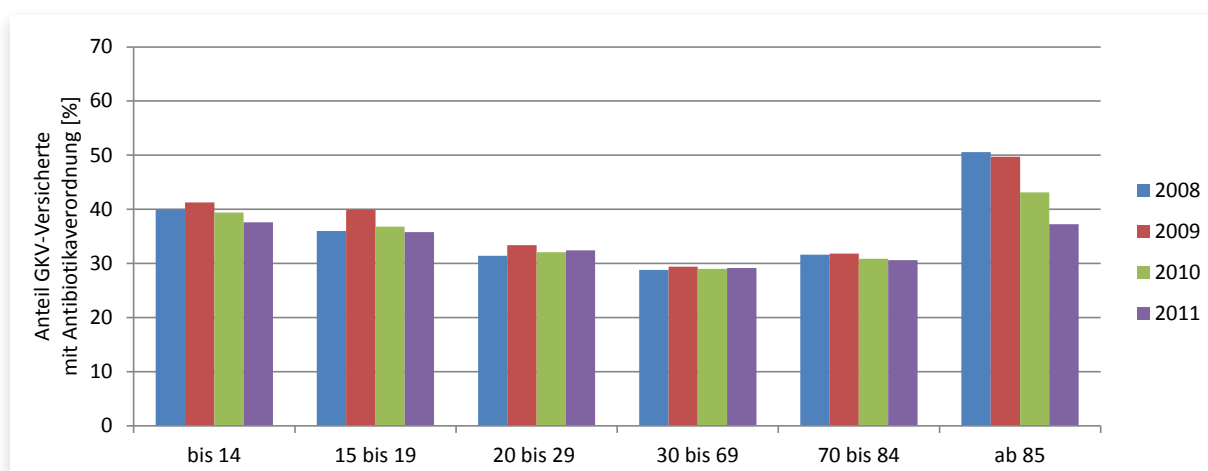


Abbildung 6.2: Bundesweite Entwicklung des prozentualen Anteils von Patienten mit Antibiotikaverordnung an allen GKV-Versicherten nach sechs Altersgruppen, 2008 - 2011 (Arzneimittelverordnungsdaten)

Die Entwicklungstrends der Indikatoren 1 (Prävalenz der Antibiotikaverordnungen in Zahl der Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte) und 2 (Prävalenz des Verordnungsvolumens von Antibiotika in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte) im Zeitraum von 2008 bis 2012 nach KV-Bereichen

wurden altersunabhängig sowie für drei Altersgruppen (Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre, 15 - 69 Jahre sowie Personen ab 70 Jahre) durch Jointpoint Regressionsanalyse auf Signifikanz getestet. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 1.1 (Indikator 1) sowie 1.2 (Indikator 2) zusammengefasst.

KV-Bereich	Annual Percent Change (APC) der jährlichen Anzahl von Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte im Zeitraum 2008 - 2012							
	bis 14 Jahre		15 bis 69 Jahre		ab 70 Jahre		gesamt	
	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert
Schleswig-Holstein	-1,64	0,24	1,10	0,02	0,40	0,61	0,65	0,07
Hamburg	-2,32	0,06	0,23	0,83	0,49	0,64	-0,13	0,89
Bremen	-4,71	0,01	-0,42	0,59	-0,20	0,87	-1,08	0,27
Niedersachsen	-4,95	0,01	-0,77	0,19	-1,85	0,07	-1,64	0,02
Westfalen-Lippe	-4,45	0,04	-0,67	0,16	-1,22	0,001	-1,38	0,05
Nordrhein	-2,98	0,02	-0,63	0,23	-1,74	0,01	-1,26	0,09
Hessen	-3,72	0,13	-0,75	0,55	-2,55	0,04	-1,53	0,26
Rheinland-Pfalz	-3,73	0,14	0,68	0,58	-1,10	0,15	-0,31	0,80
Baden-Württemberg	-4,44	0,10	-1,60	0,11	-2,29	0,02	-2,07	0,08
Bayern	-5,18	0,06	-1,32	0,24	-2,38	0,01	-2,05	0,11
Berlin	-4,01	0,05	-1,12	0,11	-1,25	0,07	-1,66	0,05
Saarland	-3,45	0,14	-0,85	0,43	-2,95	0,02	-1,68	0,18
Mecklenburg-Vorpommern	-5,66	0,15	0,16	0,93	-0,61	0,55	-1,18	0,55
Brandenburg	-4,65	0,09	-0,09	0,96	-2,25	0,09	-1,40	0,44
Sachsen-Anhalt	-6,05	0,08	0,84	0,62	-6,04	0,01	-1,98	0,29
Thüringen	-7,63	0,08	8,11	0,04	-19,16	0,01	-2,27	0,27
Sachsen	-7,63	0,05	-0,99	0,58	-2,03	0,13	-2,62	0,20
Bund	-4,51	0,05	-0,52	0,48	-2,56	0,01	-1,53	0,11

Tabelle 1.1: Modellierung der Trends der Entwicklung der Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte nach KV-Bereichen altersunabhängig für alle Versicherten sowie für drei Altersgruppen mittels Bestimmung des APC (Annual Percent Change) durch Jointpoint Regressionsanalyse, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten); farbliche Markierung bei signifikant negativem Trend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ (hellgrün) bzw. $\alpha=0,05$ (dunkelgrün); Markierung bei signifikant positivem Trend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ (hellorange) bzw. $\alpha=0,05$ (dunkelorange)

Die Trendanalyse für beide Indikatoren ergibt altersunabhängig bezogen auf die Gesamtzahl der GKV-Versicherten einen leichten bundesweiten Rückgang im Sinne eines negativen APC von -1,53% bzw. -0,86%. Diese Trends erweisen sich jedoch für beide Indikatoren nicht als signifikant (Tabellen 1.1 und 1.2). Bei der Zahl der Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) wird im Untersuchungszeitraum ein negativer APC für 16 KV-Bereiche nachgewiesen, beim Verordnungsvolumen in DDD (Indikator 2) für 14 KV-Bereiche. Der rückläufige Trend der Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) ist in drei KV-Bereichen, nämlich in Berlin, Niedersachsen und Westfalen-Lippe, auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ signifikant und in zwei weiteren KV-Bereichen auf einem Niveau von $\alpha=0,1$. Beim Indikator 2 ergibt sich nur für Niedersachsen ein signifikanter rückläufiger Trend auf dem Niveau von $\alpha=0,1$. Lediglich im KV-Bereich Schleswig-Holstein ist bei beiden Indikatoren ein signifikanter ansteigender Trend mit positivem APC von 0,65% bzw. 0,77% zu verzeichnen. Er ist für Indikator 1 auf

einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ bzw. für Indikator 2 von $\alpha=0,05$ signifikant. Die bei Indikator 2 geringfügig ansteigenden Trends in Hamburg und Rheinland-Pfalz erweisen sich als nicht signifikant (Tabellen 1.1 und 1.2).

Für die Altersgruppe bis 14 Jahre zeigt sich ein deutlich rückläufiger bundesweiter Trend für beide Indikatoren, der jeweils auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ signifikant ist und der bei Indikator 2 mit einem negativen APC von -7,28% gegenüber -4,51% noch stärker ausgeprägt ist als bei Indikator 1. Beide Indikatoren weisen in jeweils allen 17 KV-Bereichen rückläufige Entwicklungen auf. Modelliert durch die Joinpoint Regression finden sich mit negativen APC beim Indikator 1 in sechs KV-Bereichen und beim Indikator 2 in elf KV-Bereichen stark signifikante Trends (Signifikanzniveau $\alpha=0,05$) (Tabellen 1.1 und 1.2).

Bei Personen in der Altersgruppe 15 - 69 Jahre findet sich kein bundesweiter signifikanter

KV-Bereich	Annual Percent Change (APC) des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte im Zeitraum 2008 - 2012							
	bis 14 Jahre		15 bis 69 Jahre		ab 70 Jahre		gesamt	
	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert
Schleswig-Holstein	-4,39	0,05	1,52	0,01	1,25	0,15	0,77	0,01
Hamburg	-5,26	0,03	1,09	0,29	1,54	0,17	0,34	0,70
Bremen	-7,22	0,01	1,00	0,16	1,33	0,26	-0,02	0,97
Niedersachsen	-8,03	0,01	0,09	0,83	-0,68	0,31	-1,10	0,07
Westfalen-Lippe	-7,30	0,05	0,52	0,22	0,39	0,03	-0,56	0,27
Nordrhein	-6,26	0,04	0,29	0,59	-0,48	0,26	-0,75	0,26
Hessen	-6,47	0,08	-0,06	0,96	-1,34	0,18	-1,01	0,44
Rheinland-Pfalz	-6,45	0,07	1,60	0,23	0,31	0,66	0,31	0,80
Baden-Württemberg	-7,06	0,07	-0,68	0,41	-1,14	0,08	-1,51	0,17
Bayern	-7,99	0,06	-0,15	0,88	-0,85	0,06	-1,23	0,29
Berlin	-6,31	0,04	-0,06	0,91	-0,22	0,65	-0,94	0,20
Saarland	-6,33	0,06	0,07	0,94	-1,73	0,13	-1,23	0,29
Mecklenburg-Vorpommern	-7,15	0,10	1,43	0,44	0,99	0,35	-0,08	0,96
Brandenburg	-6,66	0,04	0,89	0,65	-0,86	0,46	-0,57	0,75
Sachsen-Anhalt	-8,39	0,05	1,70	0,35	-5,17	0,01	-1,33	0,45
Thüringen	-11,16	0,04	9,17	0,03	-17,71	0,01	-1,38	0,46
Sachsen	-9,32	0,04	-0,06	0,97	-0,99	0,40	-1,73	0,33
Bund	-7,28	0,04	0,48	0,51	-1,26	0,05	-0,86	0,32

Tabelle 1.2: Modellierung der Trends der Entwicklung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte nach KV-Bereichen altersunabhängig und für drei Altersgruppen mittels Bestimmung des APC durch Joinpoint Regressionsanalyse, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten); farbliche Markierung bei signifikant negativem Trend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ (hellgrün) bzw. $\alpha=0,05$ (dunkelgrün); Markierung bei signifikant positivem Trend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ (hellorange) bzw. $\alpha=0,05$ (dunkelorange)

Trend. Indikator 1 weist ein leicht negatives APC, Indikator 2 ein leicht positives APC auf, beide Trends jedoch ohne Signifikanz. In den KV-Bereichen Schleswig-Holstein und Thüringen finden sich für diese Altersgruppe bei beiden Indikatoren jeweils positive APC, die mit $\alpha=0,05$ signifikanten Anstiegen im Beobachtungszeitraum entsprechen. In den übrigen KV-Bereichen sind für beide Indikatoren keine sicheren Trends auszumachen, wobei elf KV-Bereiche bei Indikator 1 und fünf KV-Bereiche bei Indikator 2 negative APC aufweisen (Tabellen 1.1 und 1.2).

In der Altersgruppe ab 70 Jahre findet sich bei beiden Indikatoren bundesweit ein rückläufiger Trend, der jeweils signifikant auf einem Niveau von $\alpha=0,05$ bei Indikator 1 mit negativem APC von -2,56% stärker ist als bei Indikator 2 (APC von -1,26%). Indikator 1 weist für 15 KV-Bereiche negative APC auf, darunter acht KV-Bereiche hochsignifikante rückläufige Trends auf dem Niveau von $\alpha=0,05$. Indikator 2 ist in elf KV-Bereichen rückläufig, darunter in Thüringen und Sachsen-Anhalt mit hochsignifikantem Trend ($\alpha=0,05$). In einem KV-Bereich, in Westfalen-Lippe, weisen die Indikatoren 1 und 2 interessanterweise gegenläufige Entwicklungen auf, die außerdem beide auf dem Niveau von $\alpha=0,05$ hoch signifikant sind. Während Indikator 1 mit einem APC von -1,22 in Westfalen-Lippe rückläufig ist, zeigt Indikator 2 einen ansteigenden Trend mit leicht positivem APC von 0,39 (Tabellen 1.1 und 1.2).

In Tabelle 1.3 werden die bisherigen Analysen durch die Ergebnisse der Joinpoint Regressionsanalysen zur Entwicklung der Indikatoren 1 und 2

auf Bundesebene bei tiefer gegliederten Altersgruppen der Untersuchungspopulation ergänzt. Nicht weiter unterteilt werden können aufgrund der Vorgaben durch die KM6-Statistik die Kinder und Jugendlichen bis 14 Jahre. Im Alter darüber wurden fünf Altersklassen gebildet. Wie bereits erwähnt sind für die Altersklasse Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre bei beiden Indikatoren signifikante rückläufige Entwicklungen erkennbar. Für die Altersklasse 15 - 19 Jahre sind bei beiden Indikatoren rückläufige Entwicklungen zu erkennen, die aber nicht signifikant sind. Als relativ übereinstimmend erweisen sich die Altersklassen 20 - 29 Jahre und 30 - 69 Jahre. In diesen beiden Klassen sind die APC des Indikators 1 negativ und des Indikators 2 positiv, allerdings jeweils ohne Signifikanz. In der Altersklasse 70 - 84 Jahre findet sich für Indikator 1 ein hoch signifikanter, rückläufiger Trend ($\alpha=0,05$) mit einem APC von -1,48% sowie für Indikator 2 ein leichter Rückgang ohne Signifikanz. Der ausgeprägte Rückgang ergibt sich bei beiden Indikatoren für die Altersklasse ab 85 Jahre mit negativen APC von -6,68% bzw. -5,87%, beide Werte sind hoch signifikant ($\alpha=0,05$) (Tabelle 1.3).

Die Abbildungen 7.1 bis 7.4 (alle in der Anlage) bieten eine kartografische Darstellung der verordneten Antibiotika pro 1.000 GKV-Versicherte (Indikator 1) im Basisjahr in Kombination mit der Verordnungsentwicklung (analysiert mittels Joinpoint Regressionsanalyse und Bestimmung der jeweiligen APC) im Zeitraum 2008 bis 2012 altersunabhängig sowie getrennt für drei Altersgruppen (bis 14 Jahre, 15 bis 69 Jahre, ab 70 Jahre). Analog dazu erfolgt die kartografische

Altersklasse (in Jahren)	Annual Percent Change (APC) der Anzahl der jährlichen Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte, 2008 - 2012		Annual Percent Change (APC) des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte, 2008 - 2012	
	APC [%]	p-Wert	APC [%]	p-Wert
bis 14	-4,51	0,05	-7,28	0,04
15 bis 19	-2,44	0,30	-1,79	0,41
20 bis 29	-0,29	0,79	0,37	0,72
30 bis 69	-0,25	0,57	0,82	0,16
70 bis 84	-1,48	0,02	-0,12	0,70
ab 85	-6,68	0,02	-5,87	0,02

Tabelle 1.3: Modellierung der Trends der Entwicklung der jährlichen Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) und des jährlich verordneten Antibiotikavolumens (in DDD; Indikator 2) pro 1.000 GKV-Versicherte auf Bundesebene nach sechs Altersgruppen durch Bestimmung des Annual Percent Change (APC) mittels Joinpoint Regressionsanalyse, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten); dunkelgrüne Markierung bei signifikant negativem Trend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$

Darstellung des jährlich verordneten Antibiotikavolumens in DDD pro 1.000 GKV-Versicherten (Indikator 2). Die Karten beider Indikatoren sind für jede Altersgruppierung gegenübergestellt. Diese Art der Darstellung auf Grundlage einer Vierfeldertafel ermöglicht es, neben der Entwicklung der Antibiotikaverordnungen im Zeitverlauf auch das Ausgangsniveau der Antibiotikaverordnungen zu Beginn des Beobachtungszeitraums in die Betrachtung einzu beziehen. Blaue Farbe einer Region bedeutet prinzipiell ein niedrigeres, rote Farbe dagegen ein höheres Ausgangsniveau bezogen auf den jeweils berechneten bundesweiten Median in 2008. Helle Färbung steht unter Bezug auf den jeweiligen bundesweiten Median des APC für einen mäßigen Rückgang oder auch geringfügigen Anstieg, dunkle Färbung für einen stärkeren Rückgang. Schwarze Dreiecke in der Region weisen auf Signifikanz der Entwicklung hin (Niveau $\alpha=0,1$) und geben die Entwicklungsrichtung an; die oben oder unten stehende Spitze des Dreiecks steht für zunehmenden bzw. rückläufigen Trend.

Es wird deutlich, dass der Norden, Osten und Südosten Deutschlands (Schleswig-Holstein, die neuen Bundesländer einschließlich Berlin und Bayern) bereits im Basisjahr insgesamt ein niedrigeres Niveau von Antibiotikaverordnungsraten aufweisen als der westlich davon gelegene Teil Deutschlands. Gleiches gilt für die Altersgruppe der 15- bis 69-Jährigen und weitestgehend mit Ausnahme Thüringens und Bayerns (letzteres nur bei Indikator 1 betroffen) für die Altersgruppe ab 70 Jahren. Bei Kindern bis 14 Jahren zeichnen sich Teile des Südens (Hessen, Baden-Württemberg und Bayern), des Ostens (Berlin und Brandenburg) und des Nordens (Schleswig-Holstein, Hamburg und Bremen) durch niedrigere Werte im Basisjahr aus (Abbildungen 7.1 - 7.4 in der Anlage).

Stärker rückläufige Trends finden sich altersunabhängig (alle GKV-Versicherte) sowie in der Altersgruppe ab 70 Jahren vorwiegend im Süden, der Mitte und dem südlichen Osten und in Niedersachsen sowie bei Kindern bis 14 Jahre vorwiegend in den östlichen Bundesländern (außer Berlin), in Bayern, Niedersachsen und Westfalen-Lippe (bei letzterem gilt dies nur für Indikator 2). In der Altersgruppe der 15- bis 69-Jährigen lassen sich deskriptiv zwar rückläufige Trends in verschiedenen Regionen erkennen,

die sich analytisch jedoch nicht als signifikant erwiesen haben (vgl. Tabellen 6.1 und 6.2). Bayern und Sachsen sind als KV-Bereiche zu erwähnen, die ausgehend von einem niedrigen Ausgangsniveau in allen Altersklassen einen starken rückläufigen Trend aufweisen, der allerdings im mittleren Alterssegment der 15- bis 69-Jährigen nicht signifikant ist. In Niedersachsen und dem Saarland findet sich ein deutlicher Rückgang, der allerdings von einem höheren Ausgangsniveau ausgeht und sich außer in Niedersachsen im Segment ab 70 Jahre über alle Altersgruppen erstreckt ausgeht. Schleswig-Holstein weist ein geringes Niveau im Basisjahr, aber nur schwach rückläufige bzw. sogar leicht ansteigende Trends auf. Ein höheres Ausgangsniveau und überwiegend geringen Rückgang zeigen sich in Nordrhein und Rheinland-Pfalz (Abbildungen 7.1 - 7.4 in der Anlage).

Interaktive Kartendarstellungen nach KV-Bereichen zu diesem Bericht sind außerdem unter www.versorgungsatlas.de verfügbar. Dargestellt werden können dort die Antibiotikaverordnungen sowie die jährlich verordneten Antibiotikavolumina (DDD) je 1.000 GKV-Versicherte, jeweils altersunabhängig sowie für die Altersbereiche bis 14 Jahre, 15 bis 69 Jahre und ab 70 Jahren.

Entwicklung der Antibiotikaverordnung nach Wirkstoffgruppen

Die Ergebnisse zur Entwicklung der Antibiotikaverordnung nach Wirkstoffgruppen im Zeitraum 2008 bis 2012 einerseits für die Gesamtzahl der GKV-Versicherten und andererseits nach drei Altersgruppen werden in den Abbildungen 8.1 bis 8.4 und 9.1 bis 9.4 gezeigt. Untersucht wurden in diesem Zusammenhang die Indikatoren 1 und 2, nicht jedoch der Indikator 3.

In den Abbildungen 8.1 - 8.4 wird die Entwicklung Zahl der Verordnungen nach Antibiotikawirkstoffgruppen gemäß Tabelle 1 (Anhang) und ihres jeweiligen Anteils an allen Antibiotikaverordnungen im ambulanten vertragsärztlichen Versorgungssektor in den Jahren 2008 - 2012 abgebildet (Indikator 1). Die Darstellung erfolgt altersunabhängig sowie getrennt für drei Altersgruppen (Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre, Altersbereich 15 - 69 Jahre sowie Altersbereich ab 70 Jahre).

Die Abbildungen 9.1 - 9.4 zeigen die entsprechende Entwicklung des Verordnungsvolumens (DDD) nach Antibiotikawirkstoffgruppen gemäß Tabelle 1 (Anhang) und des jeweiligen wirkstoffbezogenen Anteils der DDD an allen antibiotikabezogenen DDD im ambulanten vertragsärztlichen Versorgungssektor in den Jahren 2008 bis 2012 (Indikator 2). Die Darstellung erfolgt altersunabhängig sowie getrennt für drei Altersklassen vergleichbar dem Indikator 1.

Die Ergebnisse für die Zahl der Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) sind dabei den Ergebnissen für die Antibiotikaverordnungsvolumina in DDD (Indikator 2) pro Altersgruppe zum besseren Vergleich jeweils auf einer Seite untereinander angeordnet.

Bei der altersunabhängigen Betrachtung der GKV-Gesamtpopulation fällt der deutliche Anstieg der Verordnung von Cephalosporinen auf. Bei den Indikatoren 1 und 2 erreicht der Anteil ausgehend von jeweils etwa 15 % in 2008 in 2012 über 20%. Auch die Verordnungsanteile für Nitrofurantoin / Fosfomycin sowie Aminopenicilline steigen bei beiden Indikatoren leicht an, wenn auch auf sehr niedrigem Niveau. Leicht rückläufig sind die Anteile für Makrolide und Sulfonamide / Trimethoprim. Makrolide liegen jetzt beim Indikator 1 gleichauf mit den Cephalosporinen bei knapp über 20%, beim Indikator 2 (Anteil des Verordnungsvolumens in DDD) liegen sie mit einem Anteil von knapp über 15% dagegen deutlich unter dem Anteil der Cephalosporine (knapp über 20% bei beiden Indikatoren). Als stabil im Untersuchungszeitraum erweisen sich die Verordnungsanteile für Fluorchinolone und Tetrazykline, allerdings auf unterschiedlich hohen Niveaus, wobei auch der gewählte Indikator berücksichtigt werden muss. So liegt der Anteil der Fluorchinolone beim Indikator 1 etwas unterhalb von 20%, der Anteil der Tetrazykline leicht unter 10% aller Verordnungen im Untersuchungszeitraum. Beim Indikator 2 (DDD) stellt sich ein gegensätzliches Bild dar mit knapp 10% für Fluorchinolone und knapp über 15% für Tetrazykline. Der Basispenicillinanteil geht bei beiden Indikatoren zwischen 2008 und 2011 zurück, ist zwischen 2011 und 2012 konstant. Hier unterscheiden sich die Indikatoren jedoch deutlich. Während beim Indikator 1 die Basispenicilline mit einem Anteil von unter 20% in 2012 nur der vierthäufigste verordnete Wirkstoffgruppe darstellen, haben sie beim Indikator 2 (DDD) mit

über 25% den größten Anteil (Abbildungen 8.1 und 9.1).

Bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre lässt sich insgesamt sowohl für die jährlichen Antibiotikaverordnungen als auch für die DDD seit 2009 für beide Indikatoren ein deutlicher Rückgang der Verordnungen erkennen (Abbildungen 8.2 -links- und 9.2 -links-). Dieser Trend betrifft alle Stoffgruppen, insbesondere jedoch die Basispenicilline. Die relative Zunahme des Anteils der Verordnung von Cephalosporinen hat sich in diesem Altersbereich seit 2010 verlangsamt und ist im Jahresvergleich 2011 und 2012 nicht weitergegangen, sondern der Verordnungsanteil ist konstant geblieben. Die relative Zunahme des Anteils bei den jährlich verordneten DDD (Indikator 2) verlief zunächst steiler als bei den Verordnungen im engeren Sinn (Indikator 1). Zwischen 2011 und 2012 ist der Anteil aber ebenfalls nicht mehr größer geworden, sondern konstant geblieben. Seit 2010 liegt der Anteil der Cephalosporine beim Indikator 1 über dem der Basispenicilline, beim Indikator 2 (DDD) jedoch deutlich darunter (über 40% Anteil für Basispenicilline gegenüber über 30% Cephalosporine). Bei beiden Indikatoren wird für Basispenicilline nach einem deutlichen relativen Rückgang des Verordnungsanteils zwischen 2008 und 2011 zwischen 2011 und 2012 eine leichte Zunahme beobachtet. Die am dritthäufigsten verordnete Wirkstoffgruppe, die Makrolide, sind bei beiden Indikatoren im Beobachtungszeitraum leicht schwankend stabil. Der Anteil der vierthäufigsten Wirkstoffgruppe, die Sulfonamide und Trimethoprim, gehen kontinuierlich weiter zurück und liegen jetzt in beiden Indikatoren bei einem Anteil von unter 5%. Aminopenicilline spielen gemäß beiden Indikatoren konstant eine untergeordnete Rolle und werden noch seltener als die Sulfonamide verordnet. Fluorchinolone sind im Kindesalter kontraindiziert und spielen daher bei der Verordnung in diesem Alterssegment keine Rolle (Abbildungen 8.2. -rechts- und 9.2 -rechts-).

Die Entwicklung in der größten Altersgruppe (15 - 69 Jahre) unterscheidet sich nur geringfügig von der Entwicklung, die für die Gesamtpopulation der GKV-Versicherten gesehen wird. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass die Cephalosporine trotz ihres starken Anstiegs beim Indikator 1 zwischen 2008 und 2012 immer noch einen leicht geringeren Anteil als die Makrolide und die

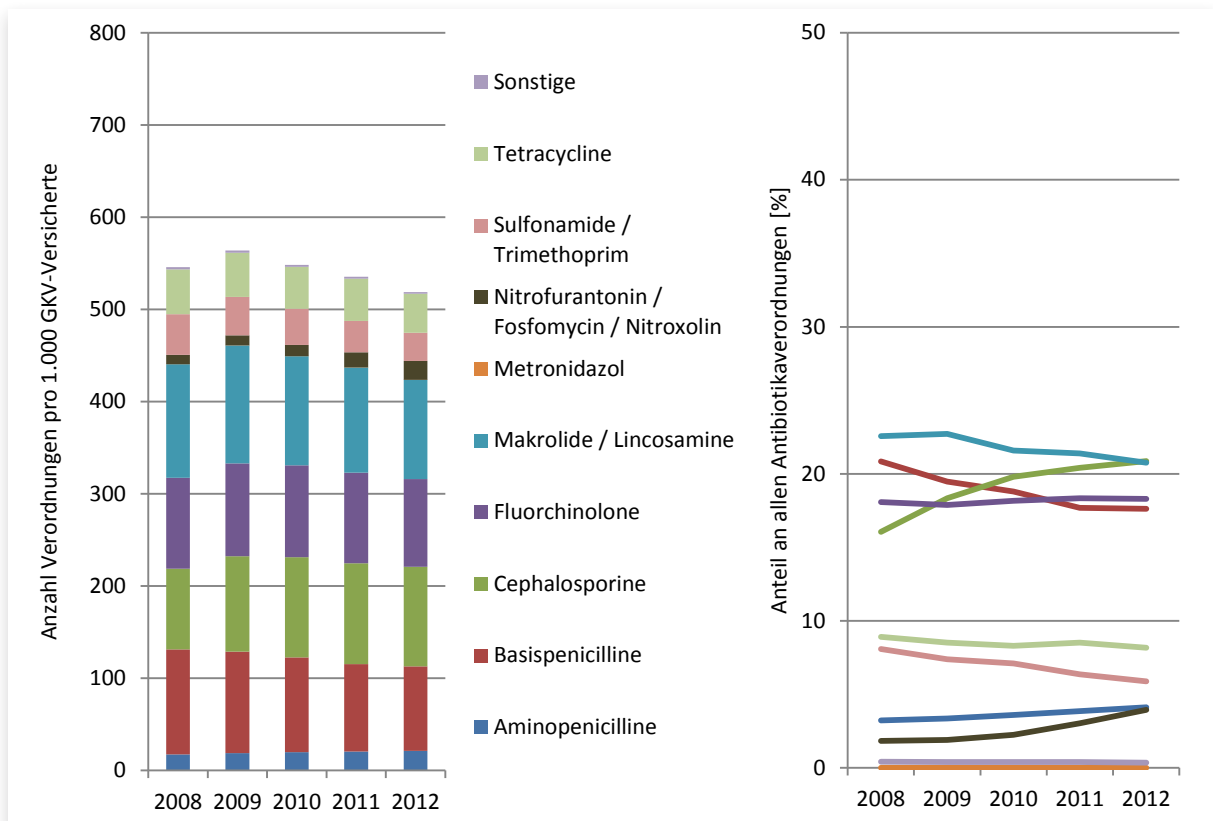


Abbildung 8.1: Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) nach Wirkstoffgruppen altersunabhängig, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil an allen Antibiotikaverordnungen [%]

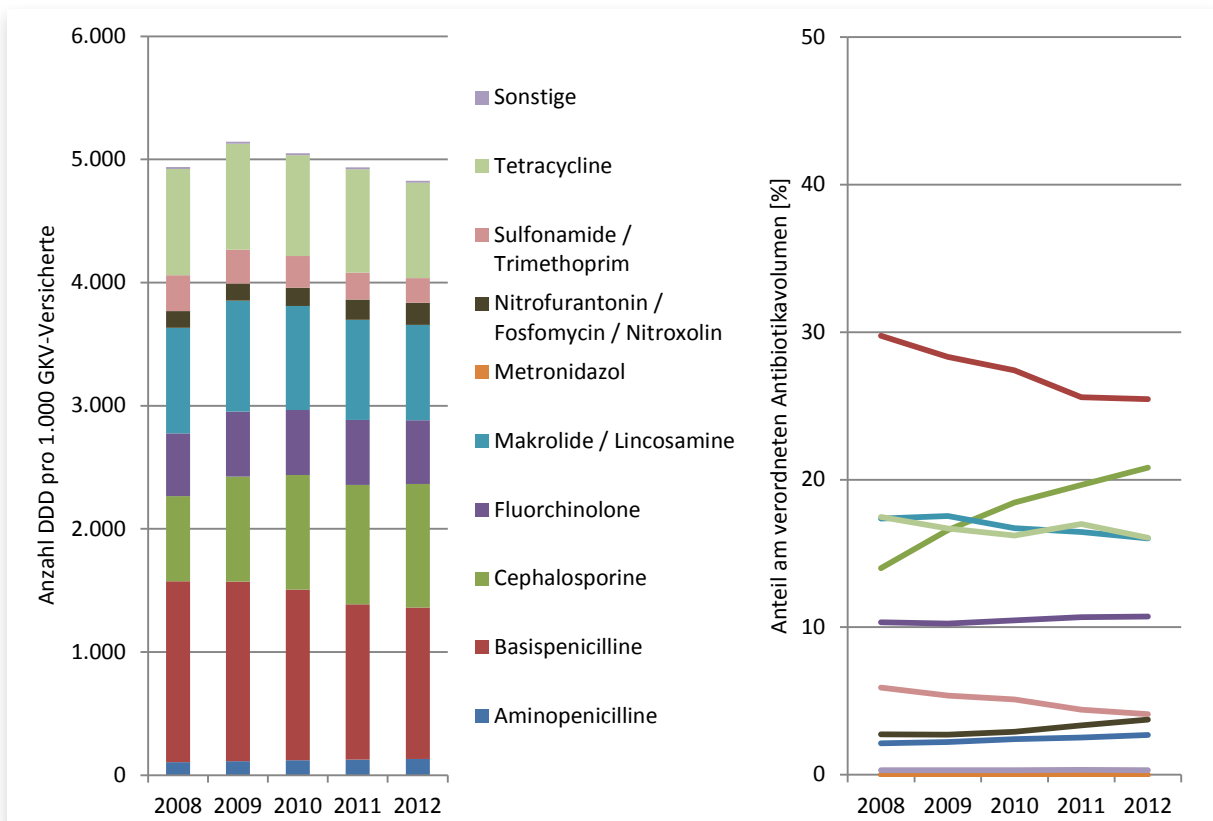


Abbildung 9.1: Verordnetes Antibiotikavolumen (DDD; Indikator 2) nach Wirkstoffgruppen altersunabhängig, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl DDD pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil am verordneten Antibiotikavolumen [%]

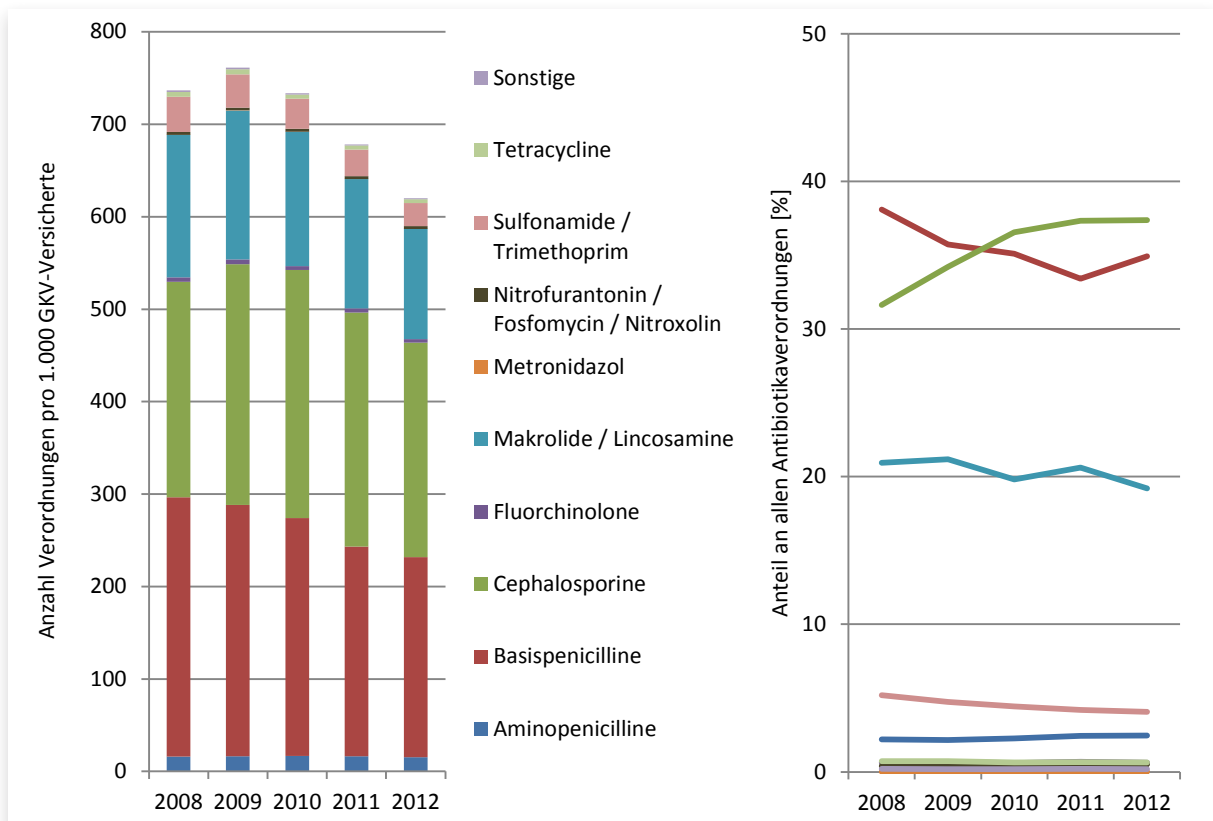


Abbildung 8.2: Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) nach Wirkstoffgruppen bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil an allen Antibiotikaverordnungen [%]

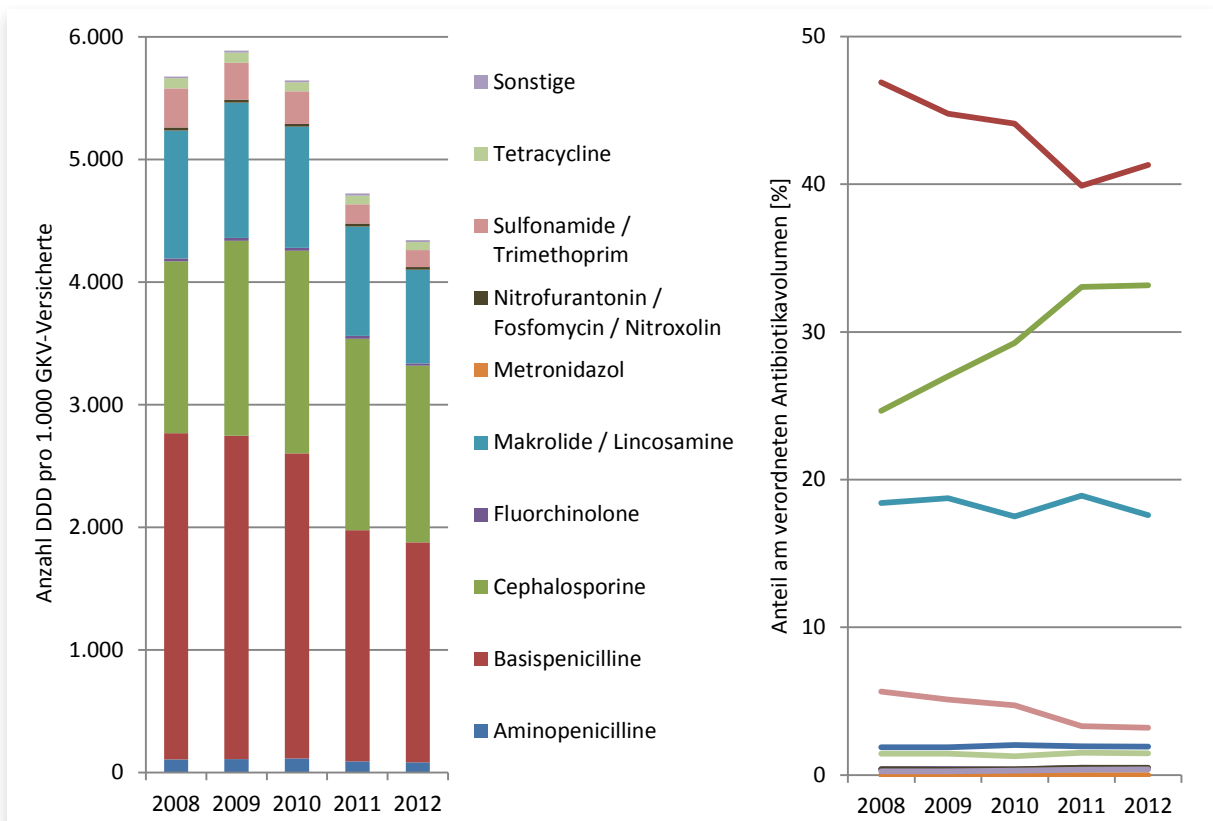


Abbildung 9.2: Verordnetes Antibiotikavolumen (DDD; Indikator 2) nach Wirkstoffgruppen bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl DDD pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil am verordneten Antibiotikavolumen [%]

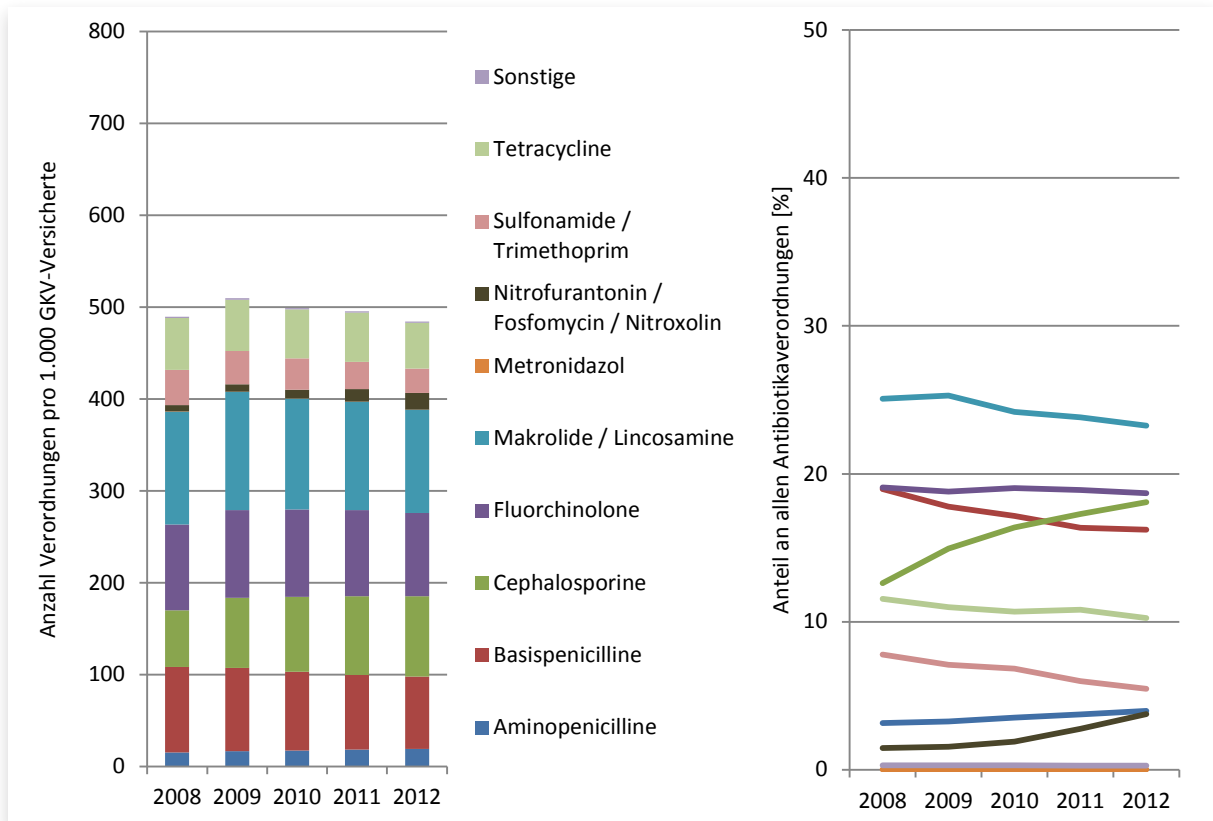


Abbildung 8.3: Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) nach Wirkstoffgruppen in der Altersgruppe 15 - 69 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil an allen Antibiotikaverordnungen [%]

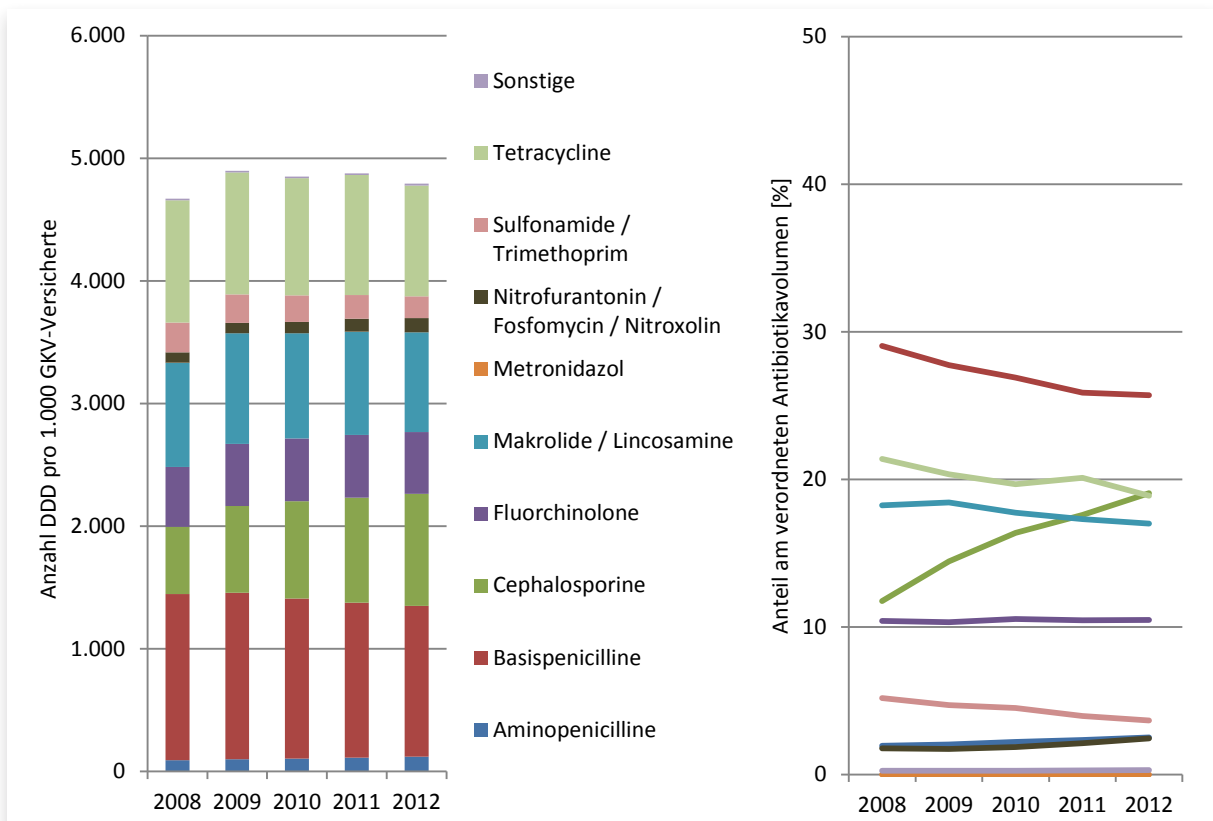


Abbildung 9.3: Verordnetes Antibiotikavolumen (DDD; Indikator 2) nach Wirkstoffgruppen in der Altersgruppe 15 - 69 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl DDD pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil am verordneten Antibiotikavolumen [%]

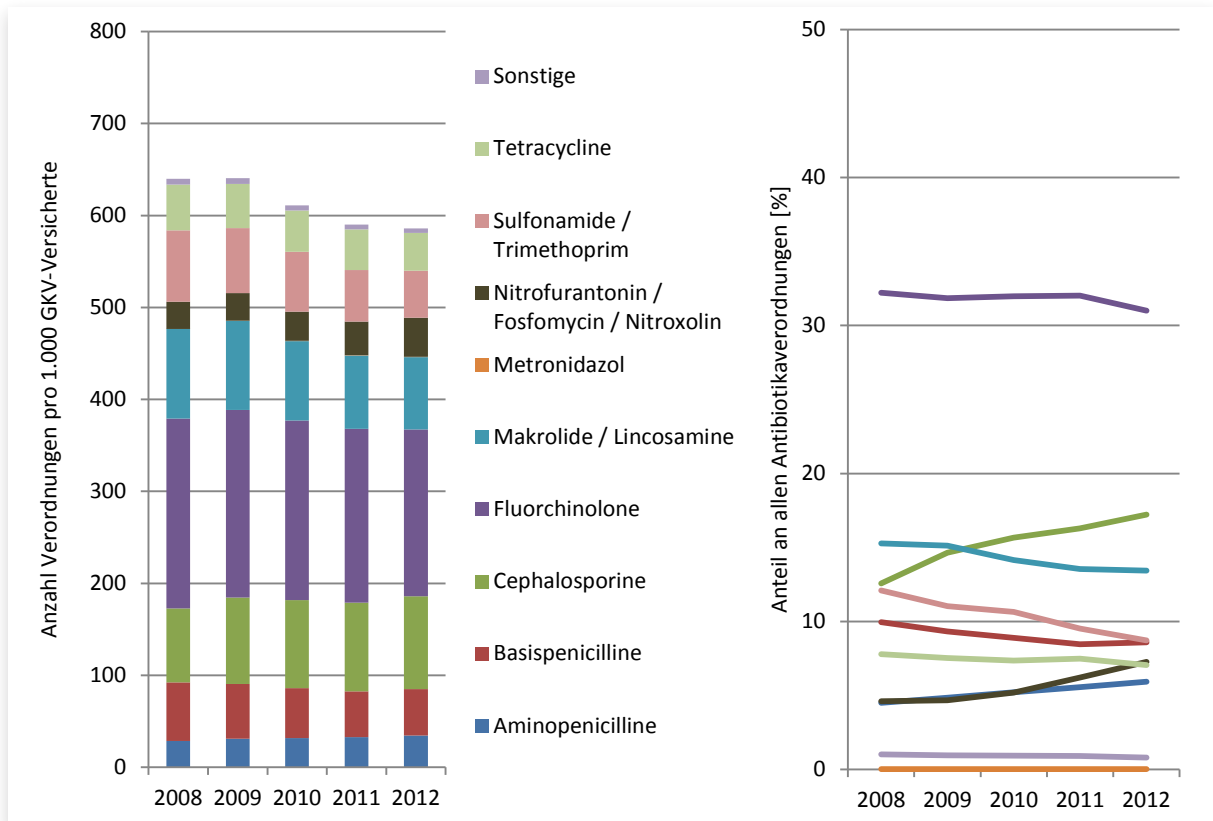


Abbildung 8.4: Antibiotikaverordnungen (Indikator 1) nach Wirkstoffgruppen in der Altersgruppe ab 70 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl Verordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil an allen Antibiotikaverordnungen [%]

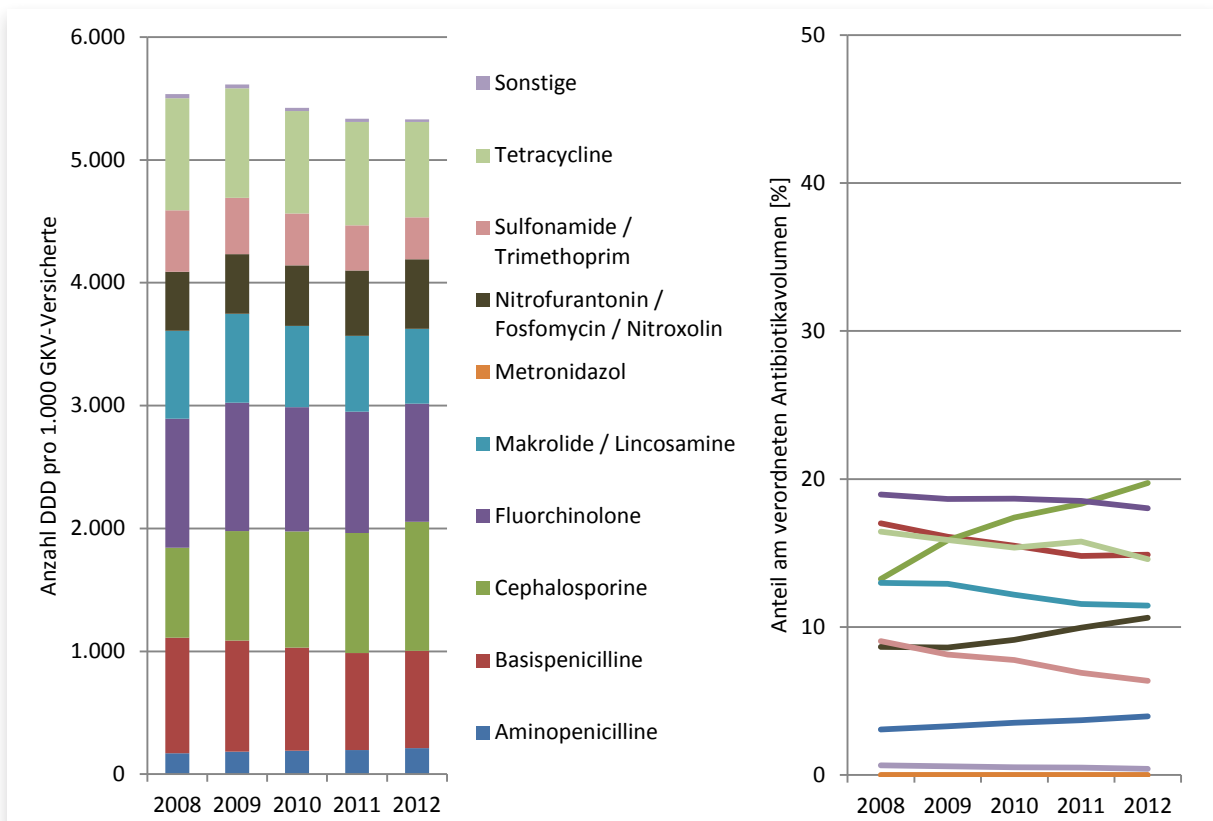


Abbildung 9.4: Verordnetes Antibiotikavolumen (DDD; Indikator 2) nach Wirkstoffgruppen in der Altersgruppe ab 70 Jahre, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten): (links) Anzahl DDD pro 1.000 GKV-Versicherte; (rechts) Anteil am verordneten Antibiotikavolumen [%]

Fluorchinolone haben. Im Gegensatz zur Altersgruppe bis 14 Jahre steigt der Verordnungsanteil für Cephalosporine aber auch in 2012 weiter an. Beim Indikator 2 (DDD) liegt der Anteil der Tetrazykline trotz leichten Rückgangs seit 2008 in 2012 immer noch gleichauf mit dem Verordnungsanteil der Cephalosporine (Abbildungen 8.3 und 9.3). Für die übrigen Wirkstoffgruppen ergeben sich deskriptiv keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zur altersunabhängigen Gesamtpopulation der GKV-Versicherten.

Die Altersgruppe ab 70 Jahre unterscheidet sich dagegen deutlich von der Grundgesamtheit (Abbildungen 8.4 und 9.4). Beim Indikator 1 sind die Fluorchinolone zwar rückläufig, spielen aber mit einem Verordnungsanteil von knapp über 30% die mit weitem Abstand größte Rolle. Beim Indikator 2 (DDD) liegt der Anteil jedoch im gesamten Beobachtungszeitraum unter 20%. Seit 2008 ist der Anteil der Cephalosporine in beiden Indikatoren kontinuierlich angestiegen, auch noch zwischen 2011 und 2012. Beim Indikator 2 liegt der Cephalosporinanteil in diesem Alterssegment in 2012 mit 20% erstmals über dem Anteil der Fluorchinolone. Basispenicilline, Makrolide und Tetrazykline spielen dagegen nur eine geringere Rolle und sind beide eher rückläufig, wobei der Indikator 2 durch größere Anteile von Basispenicillinen und Tetrazyklinen und geringeren Anteil von Makroliden jeweils im Vergleich zum Indikator 1 gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zu den Sulfonamiden / Trimethoprim mit rückläufigem Anteil weist Nitrofurantoin / Fosfomycin einen steigenden Anteil auf und erreicht beim Indikator 2 knapp über 10% (im Alterssegment 15 - 69 Jahre dagegen deutlich unter 5%).

Diskussion

Alle drei in dieser Studie genutzten Indikatoren für die Untersuchung der bevölkerungsbezogenen ambulanten Antibiotikaverordnung in Deutschland (Indikator 1: Antibiotikaverordnungen pro 1.000 GKV-Versicherte, Indikator 2: Antibiotikaverordnungsvolumen in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte sowie Indikator 3: prozentualer Anteil der GKV-Versicherten mit mindestens einer Antibiotikaverordnung, alle Indikatoren berechnet auf Jahresgrundlage) zeigen bei deskriptiver Beurteilung seit 2009 einen Rückgang. Bundesweit erscheint dieser beim Indikator 2

ausgeprägter als beim Indikator 1. Beim Indikator 3 ist kein wesentlicher Rückgang zu erkennen. Dies bedeutet zunächst einmal, dass bei kaum verändertem antibiotikabehandelten Patientenanteil die Zahl der Antibiotikaverordnungen zurückgeht, und darüber hinaus weniger Verordnungen auch noch weniger DDD pro Zeiteinheit beinhalten. Diese Entwicklung ist nicht nur bundesweit erkennbar, sondern mehr oder weniger stark ausgeprägt für fast alle siebzehn KV-Bereiche. Der Rückgang ambulant verordneter Antibiotika (berechnet nach DDD pro 1.000 GKV-Versicherte) zwischen 2009 und 2011 wird auch in GERMAP 2012 berichtet [22]. Der Anteil der Patienten mit Antibiotikaverordnung liegt im Bundesdurchschnitt zwischen 2008 und 2011 knapp über 30%, jedoch in einigen KV-Bereichen auch deutlich niedriger (Brandenburg, Berlin und Sachsen), in anderen dagegen höher (u. a. Saarland und Rheinland-Pfalz). Höher liegt dieser Anteil bei Kindern bis 14 Jahre mit mindestens einer jährlichen Antibiotikaverordnung. Hier lag er im Bundesdurchschnitt in 2009 noch über 40%, in 2012 aber bereits deutlich darunter. Die beobachteten Anteile stimmen mit Beobachtungen aus anderen Studien mit ambulanten Verordnungsdaten überein [24,25]. Auch bei den Kindern bis 14 Jahre schwankt der Anteil nach KV-Bereichen stark und erreichte in 2009 in drei KV-Bereichen noch 50%, liegt seit 2010 aber allseits deutlich darunter, in Bayern und Baden-Württemberg sogar nur noch wenig über der 30%-Marke.

Bei den Indikatoren 1 und 2 ist der Rückgang der Antibiotikaverordnung bei Kindern bundesweit und in allen KV-Bereichen sehr deutlich zu erkennen. Dies gilt auch für Alterssegmente ab 70 Jahre, wobei diese Tendenz mit höheren Altersklassen immer stärker ausgeprägt ist und am deutlichsten in den Altersklassen 85-89 Jahre sowie ab 90 Jahre ist. Der bundesweit beobachtete Gesamteffekt steht möglicherweise auch mit der Entwicklung in Thüringen zusammen, wo es von einem sehr hohen Verordnungsniveau ausgehend zu einem sehr ausgeprägten Rückgang gekommen ist. Im Alter ab 85 Jahre ging bundesweit der Anteil von Patienten mit mindestens einer Antibiotikaverordnung von 50% in 2008 auf unter 40% in 2011 zurück. Einschränkend muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass viele ältere Patienten bei Infekten möglicherweise stationär behandelt werden, und daher im ambulanten Sektor

keine Antibiotika mehr verordnet werden. Entsprechende patientenbezogene stationäre Antibiotikaverordnungsdaten lagen für die aktuelle Studie jedoch nicht vor. Die Einschränkung wird vergleichbar auch von anderen Untersuchern angegeben [22]. Auffällig ist außerdem, dass im Alterssegment 15 - 69 Jahre, und hier insbesondere in der Altersgruppe 30 - 69 Jahre zwischen 2008 und 2012 bzw. 2011 bei allen drei Indikatoren keinerlei Entwicklung auszumachen ist.

Die Ergebnisse der Trendanalysen bestätigen die deskriptive Auswertung. Die Joinpoint-Regressionsanalyse ergibt für den Indikator 1 zwischen 2008 und 2012 mit Annual Percent Changes (APC) zwischen -4,62% und -6,59% bundesweit in drei Altersgruppen (bis 14 Jahre, 70-84 Jahre sowie ab 85 Jahre) statistisch stark signifikante rückläufige Trends (Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$). Bei Indikator 2 gilt dies mit APC von -7,39% bzw. -5,73% für die Altersklassen bis 14 Jahre und ab 85 Jahre. Vergleichbare Ergebnisse aus anderen Studien liegen gemäß bestem Wissen der Autoren dieser Studie aus Deutschland bisher nicht vor, was auch für Trends zur Entwicklung auf regionaler Ebene gilt. Im Alter bis 14 Jahre weisen für den Indikator 1 alle 17 KV-Bereiche negative APC zwischen -1,80% und -7,80% auf, darunter sechs KV-Bereiche mit statistisch hoch signifikanten, rückläufigen Trends. Bei Indikator 2 ist der rückläufige Trend insgesamt noch weitreichender. Die APC bewegen sich zwischen -4,53% und -11,30%. Die Regressionsanalyse ergibt für den Großteil der KV-Bereiche (11) einen hochsignifikanten Rückgang. Im Alterssegment 15 - 69 Jahre lässt die Analyse, wie gemäß der deskriptiven Bewertungen bereits erwartet, keine rückläufigen Trends erkennen. Im Alterssegment ab 70 Jahre sind für beide Indikatoren ebenfalls in einigen KV-Bereichen statistisch signifikante rückläufige Trends vorhanden. Diese sind jedoch anders als im Altersbereich bis 14 Jahre deutlicher und häufiger bei Indikator 1 als bei Indikator 2.

Die Versorgung der Patienten bis 14 Jahre erfolgt überwiegend durch Kinderärzte. Diese zeichnen sich gemäß einer Veröffentlichung aus 2010 [34] durch eher zurückhaltende Antibiotikaverordnung aus. Es wurden dort signifikant niedrigere Odds-Ratios für die Antibiotikaverordnung durch Pädiater im Vergleich zu Allgemeinmedizinern für die Diagnosen Atemwegsinfektionen 0,46 (95%-KI: 0,43 - 0,49), Harnwegsinfektionen

0,40 (95%-KI: 0,30 - 0,54) und nicht eitriges Mittelohrentzündung 0,40 (95%-KI: 0,30 - 0,53) beobachtet. Ein anderer Erklärungsansatz ist eine möglicherweise bestehende Antibiotikaskepsis bei den Eltern an Infektionen erkrankter Kinder. Bayern und Baden-Württemberg weisen relativ niedrige Verordnungsraten auf. In einer Studie zu der durch die nationale Ständige Impfkommission (STIKO) empfohlenen Masernimpfungen bis zum zweiten Lebensjahr fanden sich insbesondere in Süddeutschland niedrigere Impfraten als in anderen Regionen, z. B. in Ostdeutschland [35]. Eine Korrelation von Impfskepsis und Antibiotikaskepsis ist zumindest in einigen Regionen Bayerns und Baden-Württembergs sowohl bei Eltern als auch bei Ärzten nicht auszuschließen, bisher aber auch nicht belegt. Zumindest die Entscheidungsfindung bezüglich einer möglichen Antibiotikatherapie in gemeinsamer Absprache zwischen Arzt und Patient bzw. den Eltern des Patienten kann ebenfalls einer der Gründe für den seit 2009 beobachteten signifikanten Rückgang im Kindesalter sein. Die Wirksamkeit der gemeinsamen Entscheidungsfindung und entsprechender ärztlicher Fortbildungsmaßnahmen auf den Umfang der Antibiotikaverordnung ist beschrieben [36].

Andererseits gehören gemäß STIKO zwei bakterielle Erreger mit großer infektiologischer Bedeutung im Kindesalter inzwischen zur Standard-Grundimmunisierung in Deutschland, nämlich *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken [37]. Diese Impfungen werden im Säuglings- bzw. Kleinkindalter in Deutschland überwiegend von Kinderärzten durchgeführt. Die Pneumokokken-Konjugat-Impfung wurde als 7-valente Impfung 2006/2007 für Kinder neu eingeführt [38]. 2009 wurden darüber hinaus ein 10-valenter und 2011 ein 13-valenter Konjugat-Impfstoff eingeführt. Außerdem steht seit 2011 ein 23-valenter Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken zur Verfügung [39]. In 2012 lagen die Impfquoten von Kindern bei den Schuleingangsuntersuchungen bundesweit für *H. influenzae* bereits bei knapp 94% und für Pneumokokken bei 68% [40]. Kinderärzte könnten somit möglicherweise als erste Facharztgruppe eine Verschiebung von bakteriellen Atemwegsinfekten hin zu mehr viral bedingten Erkrankungen ihrer Patientenklientel wahrnehmen und daher eher entsprechende therapeutische Konsequenzen ziehen als andere Facharztgruppen. In der Konsequenz könnte dies dazu geführt haben, dass Pädiater insbesondere

bei Atemwegsinfektionen zunehmend weniger Antibiotika eingesetzt haben. Diese Hypothese steht allerdings im Widerspruch zur Hypothese einer möglichen Korrelation von Impfskepsis und „Antibiotikaskepsis“ (vgl. vorangehender Absatz). Andererseits könnte eine solche Antibiotikaskepsis auch nur regional wirksam sein.

Wie eine andere Studie zeigt, bieten bestimmte, in der ambulanten Versorgung häufig auftretende Infektionen noch Spielraum, entsprechend verfügbarer Leitlinienempfehlungen den Anteil antibiotisch zu behandelnder Fälle weiter zu reduzieren. Dies betraf in erster Linie Pharyngitiden / Tonsillitiden und Otitis media [11, 12]. Der EVA-Bericht des RKI aus 2008 erbrachte deutliche Hinweise, dass Leitlinien bei der Antibiotikatherapie von der ambulant tätigen Ärzteschaft in Deutschland sehr positiv bewertet werden [41]. Über 80 % aller in EVA befragten Ärzte gaben an, dass sie sich bei ihrer täglichen Arbeit an Empfehlungen oder Leitlinien zur Antibiotika-Therapie orientieren (84 % stationär und 78 % ambulant Tätigkeit). Fast 90 % aller Befragten fanden bundesweit einheitliche, von der Industrie unabhängige Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bakterieller Infektionen mindestens „wichtig“ [41]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass der Anteil von Nitrofurantoin/Fosfomycin insbesondere bei älteren Patienten zunimmt, was den Leitlinienempfehlungen bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen entspricht.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie muss in diesem Zusammenhang noch diskutiert werden. Bei Kindern bis 14 Jahre ist zwischen 2008 und 2012 eine deutliche absolute und relative Zunahme der Verordnung von Cephalosporinen zu erkennen (Indikator 1). Bei den Verordnungen liegt der Anteil der Cephalosporine in dieser Altersgruppe jetzt knapp vor den Makroliden. Andererseits ist das Verordnungsvolumen der Cephalosporine in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte (Indikator 2) ebenfalls gestiegen. Hier erreicht der Anteil der Cephalosporine jedoch nur die vierte Position. Möglicherweise ist der stärkere Rückgang von Indikator 2 (DDD) im Vergleich zu Indikator 1 im Kindesalter dadurch zustande gekommen, dass zwar mehr Cephalosporine als Basisantibiotika verordnet werden, dafür aber mit weniger DDD, was z. B. die Folge kürzere Behandlungszeiträume bei der Verordnung von Cephalosporinen sein kann. Dieser Argumentation entgegen steht jedoch die Beobachtung, dass im Alterssegment

15-69 Jahre, der Anteil der Cephalosporine beim Indikator 2 (DDD) stärker steigt als beim Indikator 1. Dies ist auf jeden Fall bedenklich, denn Cephalosporine sind aus infektiologischer Sicht eher als Reserveantibiotika einzuschätzen und insbesondere für die Entstehung von Multiresistenzen bei gramnegativen Bakterien verantwortlich zu machen [7].

Im Alterssegment ab 70 Jahre sind Fluorchinolone die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antibiotikawirkstoffgruppe (Indikator 1). Interessanterweise führen beim Indikator 2 (DDD) aber wieder knapp die Cephalosporine. Der übermäßige Einsatz der Fluorchinolone in diesem Alter ist aus infektiologischer Sicht sehr bedenklich, denn die Fluorchinolone werden als eine der Hauptursachen für die Entstehung von Clostridium diffizile-Infektionen angesehen [42]. Schwere C. diffizile-Infektionen sind in Deutschland seit 2007 gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Die Meldedaten des RKI zeigen, dass über 90% der davon betroffenen Patienten älter als 70 Jahre sind [42]. Die STIKO empfiehlt auch bei Personen ab 60 Jahren seit 1998 generell eine Impfung gegen Pneumokokken, da ab diesem Alter invasive Pneumokokkenerkrankungen stark zunehmen, ohne dass gesicherte Inzidenzen bekannt sind [43]. In welchem Umfang in dieser Altersgruppe geimpft wird und ob dies Auswirkungen im Sinne eines geringeren therapeutischen Antibiotikabedarfs in dieser Altersgruppe hat, ist nicht bekannt.

Zum Fachwissen und Bewusstsein der ambulant tätigen Ärzteschaft zum Einsatz von Antibiotika und dessen Konsequenzen liegt in Deutschland bisher nur der EVA-Bericht des RKI aus 2008 vor [41]. Laut diesem Bericht stehen 90,8 % aller befragten Ärzte mindestens einmal wöchentlich vor der Entscheidung, ein Antibiotikum zu verordnen. Über 77 % aller Befragten halten die Problematik der Antibiotikaresistenz in ihrem Tätigkeitsbereich für relevant. Die Prozentzahl ist mit 87,5% allerdings im stationären Bereich höher als im ambulanten Bereich mit 66,7%. 52,7 % aller Befragten denken, dass ihr Ordnungsverhalten Einfluss auf die Antibiotikaresistenzsituation in ihrer Region hat. Auch hier ist der Unterschied zwischen stationär tätigen (69,6%) und ambulant tätigen (35,8%) Ärzten sehr groß. Fast 73% der Befragten fühlen sich gut informiert über Antibiotika und die Aspekte, die bei der Verschreibung zu berücksichtigen

sind. Der Unterschied ist hier mit 67,1 % der ambulant tätigen und 77,9 % der stationär tätigen Ärzte weniger ausgeprägt [41].

Seit der Veröffentlichung der EVA-Befragung in 2008 haben verschiedene Bundesministerien im gleichen Jahr die nationale Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) implementiert [13, 14]. In DART werden Maßnahmen beschrieben, die den Hauptursachen der Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika systematisch entgegenwirken sollen. Diese umfassen u. a. den Ausbau von Surveillance-Systemen, die Intensivierung von Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen sowie die Stärkung der Wissenschaft und Forschung in diesem Bereich. Insbesondere soll die regionale, nationale und internationale Kooperation auch interdisziplinär gefördert werden, um dem zentralen Ziel der Reduzierung und Verminderung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Deutschland gerecht zu werden. Es ist also viel geschehen in Deutschland und auch die kassenärztlichen Vereinigungen wirken durch entsprechende Fortbildungs- und Qualitätssicherungsmaßnahmen am Erfolg des Projekts im ambulanten Versorgungssektor mit. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) ist an DART beteiligt. Mit Informationsmaterialien, zertifizierten Fortbildungen, themenbezogenen Veranstaltungen für niedergelassene Ärzte der entsprechenden Fachrichtungen, einer MRSA-Vergütungsvereinbarung und ihrem Qualitätsmanagement-System QEP® werden Vertragsärzte bei der sachgerechten Verordnung von Antibiotika unterstützt [44]. Die Ergebnisse dieser Studie weisen jetzt auf erste bundesweite Erfolge dieser Bemühungen hin. Trotzdem bleibt noch viel zu tun.

Limitationen

Für diese Studie standen lediglich Daten zur Antibiotikaverordnung aus dem ambulanten Versorgungssektor in Deutschland zur Verfügung. Entsprechende patientenbezogene Verordnungsdaten aus dem stationären Bereich waren nicht verfügbar. Insbesondere bei älteren Patienten ist davon auszugehen, dass das antibiotische Gesamtverordnungsvolumen zu einem deutlich größeren Anteil von der stationären Versorgung beeinflusst wird als in den anderen Alterssegmenten.

Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Studie aufgrund ihres Designs und der beschränkt verfügbaren Daten (Sekundärdaten) nicht dazu geeignet ist, Ursachen für die beobachteten Trends im Zeitverlauf sowie die regionalen Unterschiede zu identifizieren. Die Diskussion bleibt daher auf Hypothesen zu den Ursachen beschränkt. Studien mit speziell entwickeltem Design können bestimmten Fragestellungen, die in der Studie aufgeworfen werden, zielgerichtet nachgehen.

Die verfügbaren Daten stellen insofern eine Annäherung an das tatsächlich verordnete Antibiotikavolumen dar, da es sich um die von Patienten bei Apotheken eingelösten ärztlicherseits ausgestellten Rezepte handelt. Nicht alle ausgestellten Rezepte werden tatsächlich eingelöst. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass nicht alle bei Rezepteinlösung erhaltenen Antibiotika tatsächlich eingenommen wurden bzw. nicht vollständig aufgebraucht wurden. Daher dürfte das tatsächliche ambulante ärztliche Antibiotikaverordnungsvolumen über, das populationswirksame Antibiotikavolumen unter den Werten liegen, die gemäß der Datenquelle dieser Studie genutzt wurden.

Schlussfolgerungen

Erstmalig wurde im Rahmen dieser Studie die Entwicklung der Antibiotikaverordnungen im ambulanten Versorgungssektor in Deutschland nicht nur beschreibend, sondern auch analytisch untersucht. Es finden sich altersabhängig statistisch signifikante Trends, die seit 2009 einen Rückgang der Antibiotikaverordnungen belegen. Auch die Entwicklung der Verordnung bestimmter, für die bakterielle Resistenzentwicklung relevanter antibiotischer Wirkstoffgruppen wurde untersucht.

Bundesweit findet sich bei Kindern bis 14 Jahre ein statistisch signifikanter rückläufiger Trend bei der Verordnung von Antibiotika. Seit 2009 geht auch der Anteil der Kinder mit Antibiotikaverordnung zurück und liegt in 2011 unter 40%. Der Trend wird ebenfalls in allen 17 KV-Bereichen gesehen und erweist sich je nach Indikator in sieben bzw. zwölf KV-Bereichen als signifikant. Diese Entwicklung ist bezüglich der möglichen bakteriellen Resistenzentwicklung gegenüber

Antibiotika als äußerst positiv einzuschätzen. In erster Linie wird dieser Trend von den Kinderärzten getragen, die dabei weiterhin gestärkt und unterstützt werden sollten.

Bundesweit wird außerdem bei Personen ab 70 Jahre ein signifikanter Rückgang der ambulanten Antibiotikaverordnungen gefunden. Dieser ist besonders ausgeprägt bei Personen ab 85 Jahren. Hier sinkt auch der Anteil der Patienten mit mindestens einer jährlichen Antibiotikaverordnung sehr deutlich von 50% in 2008 auf unter 40% in 2011. Der rückläufige Trend ist je nach Indikator in bis zu acht KV-Bereichen statistisch signifikant. In diesem Alterssegment ist jedoch möglicherweise eine Verlagerung der Antibiotikaverordnungen in den stationären Sektor erfolgt, was anhand anderer in dieser Studie nicht verfügbaren Daten untersucht werden sollte.

Im Altersbereich ab 70 Jahre wurde in einem KV-Bereich die Ergebniskonstellation von statistisch signifikanten, gegensätzlichen Entwicklungen des Antibiotikaverbrauchs für die beiden analytischen Indikatoren beobachtet. Dies macht deutlich, dass mit den vorliegenden detaillierten, deskriptiven und analytischen Studienergebnissen auf die unterschiedlichen Entwicklungen in den einzelnen KV-Bereichen regional differenziert reagiert werden kann.

Im breiten Alterssegment der 15- bis 69-Jährigen ist kein wesentlicher Trend zu erkennen. Die Antibiotikaverordnungen erweisen sich hier als äußerst stabil. Es besteht in diesem Segment bei bestimmten Infektionskrankheiten aber noch viel Spielraum nach unten, wenn leitliniengerechter behandelt würde. Hier sollten weitere Untersuchungen nach Wegen suchen, wie ein rückläufiger Trend angestoßen werden kann.

Es bestehen immer noch teilweise deutliche regionale Unterschiede zwischen den KV-Bereichen, die sich aber je nach Alterssegment unterschiedlich darstellen. Bei der altersunabhängigen Kartierung ist grundsätzlich eher ein West-Ost-Gefälle zu erkennen, wobei der „Osten“ mit geringeren Verordnungsvolumen Schleswig-Holstein und Bayern mit einschließt. Kartierungen unter Berücksichtigung der Alterssegmente liefern teilweise unterschiedliche Ergebnisse. Auch hier ergibt sich für die KV-Bereiche das Potential, mit spezifischen Maßnahmen zu reagieren.

Die Bedeutung der Cephalosporine hat insbesondere bei Kindern bis 14 Jahre sehr stark zugenommen und steht bei der Verordnungsprävalenz von Antibiotika inzwischen an erster Stelle. Erfreulicherweise hat sich der Anstieg jedoch seit 2010 abgeschwächt und ist von 2011 auf 2012 nicht mehr weitergegangen. Cephalosporine gelten als eine der Hauptursachen für die Entstehung von Multiresistenzen im gramnegativen Bereich, so dass hier zukünftig eine Beschränkung der Verordnung von Cephalosporinen angestrebt werden sollte, um der bakteriellen Resistenzbildung entgegen zu wirken.

Fluorchinolone sind in der Altersgruppe ab 70 Jahre der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff, aber auch das Verordnungsvolumen der Cephalosporine ist stark angestiegen. Fluorchinolone gelten als einer der Hauptverursacher der schweren Clostridium difficile-Infektion, die gerade in dieser Altersgruppe gemäß den IfSG-Melddaten hochprävalent und mit hoher Mortalität verbunden ist. Der Einsatz sowohl von Fluorchinolonen als auch von Cephalosporinen gilt als wichtiger Faktor für die Entstehung bakterieller Resistenzen gegenüber Antibiotika. Daraus ergibt sich Handlungsbedarf, in dieser Altersgruppe bei der Antibiotikaverordnung auf eine andere Wirkstoffpriorisierung hinzuwirken.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotikaresistenz. Berlin, 2013. Link: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz.html>
2. 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: 1152-1156
3. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJ, Degener JE. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 278-282
4. Goossens H, Ferech M, Van der Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a

- cross-national database study. *Lancet* 2005; 365 (9459): 579-587
5. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096
 6. Weltgesundheitsorganisation (WHO), Regionalbüro für Europa. Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Kopenhagen, 2011. Link: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/147736/wd14G_AntibioticResistance_111382bhn.pdf
 7. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF). Germap 2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach, 2014. Link: <http://media.econtext.de/v1/stream/16-370/e59224e4c6820a42bee87aa36fa71474/1398853731/16/370.econtext>
 8. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zu den Auswirkungen des Antibiotika-Einsatzes in der Tierproduktion. Berlin, 2013. Link: http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_den_auswirkungen_des_antibiotika_einsatzes_in_der_tierproduktion-128153.html
 9. Heuer H, Smalla K. Manure and sulfadiazine synergistically increased bacterial antibiotic resistance in soil over at least two months. *Environmental Microbiology* 2007; 9 (3): 657-666
 10. Augustin J, Mangiapane S, Kern W. Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2012. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/26/Antibiotika_Bericht_final_2.pdf
 11. Schulz Maike, Kern WV, Hering R, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. 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. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Hauptbericht.pdf
 12. Schulz Maike, Kern WV, Hering R, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. 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. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Nebenbericht.pdf
 13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMUNR). DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin, 2013. Link: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Antibiotikaresistenzstrategie/111113_DART_Entwurf_Druck.pdf
 14. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. Vier Jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1370-1376
 15. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 903-912
 16. Robert Koch-Institut (RKI). Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56:996-1002
 17. Schweickert B, T. Eckmanns T, Bärwolff S, Wischnewski N, Meyer E. Surveillance des Antibiotika-verbrauchs in Krankenhäusern - Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:399-405
 18. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). GKV-Arzneimittelindex. Berlin o. J. Link: <http://www.wido.de/gkv-arzneimittelind.html>
 19. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. GKV-Arzneimittelindex. Berlin, 2014. Link: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=1815::arzneimittelindex

20. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Arzneiverordnungs-Report. Berlin o. J. Link: <http://www.wido.de/arzneiverordnungs-rep.html>
21. Kern WV. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2013. Springer-Verlag. Berlin / Heidelberg, 2013; 303-330
22. 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). Germap 2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach, 2014; 11-17. Link: <http://media.econtext.de/v1/stream/16-370/e59224e4c6820a42bee87aa36fa71474/1398853731/16/370.econtext>
23. De With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, Hoffmann S, Steib-Bauert M, Kämmerer R, Rueß S, Daschner FD, Kern WV. Antibiotikaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1987-1992
24. Glaeske G, Hoffmann F, Koller D, Tholen K, Windt R. Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Bertelsmann-Stiftung - Faktencheck-Gesundheit. Gütersloh, 2012. Link: https://antibiotika.faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/daten_fcab/Dokumente/120209_Faktencheck_Gesundheit_Antibiotika-Verordnungen_bei_Kindern_01.pdf
25. Koller D, Hoffmann F, Maier W, Tholen K, Windt R, Glaeske G. Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany. Infection 2012; 3: 235-357
26. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte). Berlin, 2014. Link: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156::bmg
27. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. Köln, 2014. Link: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/>
28. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr [2005 - 2014]. Berlin, 2014. Link: http://wido.de/amtl_atc-code.html
29. Statistisches Bundesamt. 80,5 Millionen Einwohner am Jahresende 2012 - Bevölkerungszunahme durch hohe Zuwanderung. Wiesbaden, 2013 (Pressemitteilung Nr. 283 vom 27.08.2013). Link: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/08/PD13_283_12411.html
30. Sundmacher L, Ozegowski S. Bedarfsplanung - Ziehen Privatpatienten Ärzte an? Gesundheit und Gesellschaft 2013; 16 (12/13): 32-36
31. Czihal T, von Stillfried D, Schallock M. Regionale Mitversorgungsbeziehungen in der ambulanten Versorgung. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2012. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/22/Mitversorgung_Bericht.pdf
32. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program. Bethesda MA, USA, 2014. Link: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
33. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19: 335-351 (correction: 2001; 20: 655)
34. Abbas S, Ihle P, Heymans L, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Unterschiede im Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Allgemein- und Kinderärzten in Hessen. Dtsch Med Wochenschr 2010; (135): 1792-1797.
35. Schulz M, Mangiapane S. Masernimpfungen bei Kindern bis zu einem Alter von zwei Jahren. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/43/Bericht_Masernimpfung.pdf
36. Légaré F, Labrecque M, Cauchon M, Castel J, Turcotte S, Grimshaw J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: a cluster randomized trial. CMAJ 2012; 184(13): E726-34
37. Robert Koch-Institut (RKI): Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. Epidemiologisches Bulletin 2013; (34): 313-344. Link: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/34_13.pdf?__blob=publicationFile
38. Imöhl M, van der Linden M. Invasive Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland im Zeitalter der Pneumokokken-Konjugat-Impfung. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139(25/26): 1346-1351. Link: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1370126>

39. Pletz MW. Pneumokokkenimpfung - Schutz der erwachsenen und Reduktion der Antibiotika-Resistenz durch Impfung von Kindern mit einer Konjugatvakzine. *Chemother J* 2011; 20: 126-130. Link: <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1108.pdf>
40. Robert Koch-Institut (RKI). Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2012. *Epidemiologisches Bulletin* 2014; (16): 137-141. Link: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/16_14.pdf;jsessionid=35743AD80895F061108935FE97E72C22.2_cid298?__blob=publicationFile
41. Valesco E, Eckmanns T, Espelage W, Barger A, Krause G. Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in Deutschland (EVA-Studie). Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit. Robert Koch Institut. Berlin, 2009: 1-54. Link: https://ars.rki.de/download/2009-02-06EVA_BMGSchlussbericht.pdf
42. Robert Koch-Institut (RKI). Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillance-daten von 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 2014; (27): 233-237. Link: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27_14.pdf?__blob=publicationFile
43. Robert Koch-Institut (RKI). Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut. Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung - Anpassung der Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2009; (32): 337-338. Link: <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1108.pdf>
44. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Antibiotika-Resistenzen ein wachsendes Problem. AIS Newsletter vom 17. April 2014. Link: http://www.kbv.de/html/newsletter/6650_8854.php

ANHANG 1: Übersicht der klinisch-infektiologisch basierten Antibiotikagruppen mit Angabe von ATC und Wirkstoffbezeichnung

Antibiotikagruppe	ATC	ATC Bezeichnung
Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Hemmer + Staphylokokken-Penicilline	J01CE30	Beta-Lactam Kombinationen
	J01CF01	Dicloxacillin
	J01CF04	Oxacillin
	J01CF05	Flucloxacillin
	J01CR01	Ampicillin und Enzym-Inhibitoren
	J01CR02	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren
	J01CR04	Sultamicillin
	J01CR05	Piperacillin und Enzym-Inhibitoren
Basispenicilline	J01CR50	Kombinationen von Penicillinen
	J01CA01	Ampicillin
	J01CA04	Amoxicillin
	J01CA10	Mezlocillin
	J01CA12	Piperacillin
	J01CE01	Benzylpenicillin
	J01CE02	Phenoxymethylpenicillin
	J01CE03	Propicillin
	J01CE04	Azidocillin
	J01CE08	Benzylpenicillin-Benzathin
J01CE10	Phenoxymethylpenicillin-Benzathin	
Cephalosporine	J01CG01	Sulbactam
	J01DB01	Cefalexin
	J01DB04	Cefazolin
	J01DB05	Cefadroxil
	J01DC01	Cefoxitin
	J01DC02	Cefuroxim
	J01DC04	Cefaclor
	J01DC07	Cefotiam
	J01DC08	Loracarbef
	J01DD01	Cefotaxim
	J01DD02	Ceftazidim
	J01DD04	Ceftriaxon
	J01DD08	Cefixim
	J01DD13	Cefpodoxim
	J01DD14	Ceftibuten
	J01DE01	Cefepim
Fluorchinolone	J01MA01	Ofloxacin
	J01MA02	Ciprofloxacin
	J01MA04	Enoxacin
	J01MA06	Norfloxacin
	J01MA12	Levofloxacin
Makrolide / Lincosamide	J01MA14	Moxifloxacin
	J01FA01	Erythromycin
	J01FA02	Spiramycin
	J01FA06	Roxithromycin
	J01FA09	Clarithromycin
	J01FA10	Azithromycin
	J01FA15	Telithromycin
	J01FA16	Erythromycinstinoprat
J01FF01	Clindamycin	

ANHANG 1 (Fortsetzung): Übersicht der klinisch-infektiologisch basierten Antibiotikagruppen mit Angabe von ATC und Wirkstoffbezeichnung

Antibiotikagruppe	ATC	ATC Bezeichnung
Metronidazol	J01XD01	Metronidazol
	J01XE01	Nitrofurantoin
Nitrofurantoin / Fosfomycin / Nitroxolin	J01XE51	Nitrofurantoin, Kombinationen
	J01XX01	Fosfomycin
	J01XX07	Nitroxolin
	J01EA01	Trimethoprim
Sulfonamide / Trimethoprim	J01EC02	Sulfadiazin
	J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim
	J01AA02	Doxycyclin
Tetracycline	J01AA07	Tetracyclin
	J01AA08	Minocyclin
	J01AA12	Tigecyclin
	J01DF01	Aztreonam
Sonstige	J01DH02	Meropenem
	J01DH03	Ertapenem
	J01DH04	Doripenem
	J01DH51	Imipenem und Enzym-Inhibitoren
	J01GA01	Streptomycin
	J01GB01	Tobramycin
	J01GB03	Gentamicin
	J01GB05	Neomycin
	J01GB06	Amikacin
	J01GB07	Netilmicin
	J01GB53	Gentamicin, Kombinationen
	J01GB55	Neomycin, Kombinationen
	J01MB04	Pipemidsäure
	J01XA01	Vancomycin
	J01XA02	Teicoplanin
	J01XB01	Colistin
	J01XX04	Spectinomycin
	J01XX05	Methenamin
	J01XX08	Linezolid
	J01XX09	Daptomycin

ANHANG 2.1: Jährliche Verordnungshäufigkeit von Antibiotika (Zahl der Antibiotikaverordnungen bzw. -rezeptierungen) nach Altersklassen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

Alter (Jahre)	2008	2009	2010	2011	2012
0 bis < 15	6.926.785	7.055.013	6.700.150	6.103.506	5.505.845
15 bis < 20	2.346.645	2.548.118	2.230.046	2.112.550	1.979.658
20 bis < 25	2.106.035	2.307.136	2.220.207	2.231.288	2.125.829
25 bis < 30	2.029.618	2.133.569	2.056.846	2.039.627	2.009.511
30 bis < 35	2.018.509	2.077.587	2.087.174	2.113.892	2.128.972
35 bis < 40	2.350.925	2.252.798	2.136.856	2.016.936	2.004.425
40 bis < 45	2.698.576	2.675.057	2.535.440	2.452.023	2.299.685
45 bis < 50	2.522.076	2.661.657	2.653.501	2.644.237	2.574.672
50 bis < 55	2.213.650	2.348.240	2.394.196	2.480.822	2.487.029
55 bis < 60	2.152.670	2.242.406	2.267.754	2.268.466	2.255.535
60 bis < 65	1.746.788	1.812.596	1.934.940	2.027.730	2.061.087
65 bis < 70	2.237.441	2.127.801	1.900.436	1.708.152	1.661.352
70 bis < 75	2.225.897	2.347.660	2.359.480	2.363.926	2.248.890
75 bis < 80	1.680.991	1.744.333	1.784.315	1.838.657	1.913.976
80 bis < 85	1.384.281	1.424.138	1.392.662	1.368.676	1.346.509
85 bis < 90	977.182	958.504	910.449	866.116	865.763
>= 90	555.888	591.870	520.100	461.431	537.084
gesamt	38.173.957	39.308.483	38.084.552	37.098.035	36.005.822

ANHANG 2.2: Jährliches Antibiotikaverordnungsvolumen (DDD) nach Altersklassen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

Alter (Jahre)	2008	2009	2010	2011	2012
0 bis < 15	53.386.785	54.578.654	51.561.409	42.495.068	38.570.755
15 bis < 20	22.036.417	23.911.267	21.212.446	20.162.350	19.055.993
20 bis < 25	19.799.360	21.749.106	21.112.507	21.377.849	20.483.202
25 bis < 30	19.467.217	20.537.009	19.962.252	19.947.178	19.744.150
30 bis < 35	19.633.226	20.322.361	20.677.538	21.090.899	21.380.520
35 bis < 40	22.832.416	22.080.572	21.178.179	20.225.039	20.230.460
40 bis < 45	26.008.913	26.039.168	24.981.906	24.458.817	23.071.601
45 bis < 50	24.208.960	25.766.892	25.984.465	26.339.043	25.752.519
50 bis < 55	21.196.945	22.746.843	23.462.332	24.694.828	24.833.319
55 bis < 60	20.532.368	21.581.186	22.072.277	22.476.021	22.451.686
60 bis < 65	16.531.549	17.333.440	18.718.044	19.938.788	20.356.156
65 bis < 70	20.769.978	19.990.558	18.020.889	16.517.097	16.153.794
70 bis < 75	20.029.816	21.389.918	21.721.300	22.220.077	21.262.257
75 bis < 80	14.622.458	15.362.394	15.948.396	16.705.054	17.560.459
80 bis < 85	11.666.684	12.163.068	12.077.841	12.088.382	12.036.799
85 bis < 90	8.099.006	8.027.180	7.733.086	7.448.889	7.535.551
>= 90	4.609.506	4.985.025	4.371.493	3.890.388	4.507.186
gesamt	345.431.601	358.564.640	350.796.359	342.075.766	334.986.406

ANHANG 2.3: Zahl der Patienten [n] mit mindestens einer Antibiotikaverordnung im Jahr nach Altersklassen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland, 2008 - 2011 (Arzneimittelverordnungsdaten)

Alter (Jahre)	2008	2009	2010	2011
0 bis < 15	3.752.165	3.824.862	3.598.158	3.385.446
15 bis < 20	1.423.776	1.521.000	1.335.150	1.276.684
20 bis < 25	1.356.134	1.469.239	1.411.157	1.429.949
25 bis < 30	1.303.120	1.364.391	1.310.899	1.309.282
30 bis < 35	1.252.818	1.286.607	1.287.278	1.324.502
35 bis < 40	1.456.815	1.386.569	1.304.642	1.242.112
40 bis < 45	1.673.391	1.649.146	1.551.745	1.521.481
45 bis < 50	1.562.100	1.640.688	1.625.903	1.630.141
50 bis < 55	1.335.259	1.414.101	1.429.539	1.503.875
55 bis < 60	1.271.233	1.320.812	1.327.771	1.334.683
60 bis < 65	993.953	1.032.792	1.097.665	1.168.707
65 bis < 70	1.252.057	1.190.342	1.058.206	957.015
70 bis < 75	1.207.002	1.273.358	1.277.710	1.298.852
75 bis < 80	899.384	928.662	947.394	980.525
80 bis < 85	733.271	754.404	734.016	723.095
85 bis < 90	526.047	512.704	481.916	452.345
>= 90	326.917	351.459	300.820	247.925
gesamt	22.325.442	22.921.136	22.079.969	21.786.619

ANHANG 3: Anzahl der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [n] nach Altersklassen für die Jahre 2008 - 2012 gemäß KM6-Statistik [26a]

Alter (Jahre)	2008	2009	2010	2011	2012
0 bis < 15	9.403.784	9.269.344	9.132.132	8.998.191	8.879.971
15 bis < 20	3.956.797	3.806.485	3.630.710	3.567.785	3.552.701
20 bis < 25	4.218.033	4.248.280	4.282.741	4.233.936	4.162.894
25 bis < 30	4.240.860	4.247.179	4.208.582	4.214.156	4.272.336
30 bis < 35	3.910.124	3.965.869	4.068.945	4.143.036	4.241.075
35 bis < 40	4.551.852	4.258.508	4.037.116	3.886.680	3.872.331
40 bis < 45	5.810.729	5.626.159	5.396.216	5.144.750	4.873.510
45 bis < 50	5.737.129	5.840.951	5.895.997	5.915.176	5.895.810
50 bis < 55	4.901.049	5.042.110	5.196.550	5.359.919	5.528.249
55 bis < 60	4.486.014	4.526.524	4.552.460	4.616.741	4.704.051
60 bis < 65	3.565.428	3.621.950	3.899.923	4.102.894	4.234.778
65 bis < 70	4.507.202	4.234.331	3.769.502	3.440.290	3.381.103
70 bis < 75	4.101.771	4.277.365	4.406.340	4.450.355	4.310.644
75 bis < 80	2.781.822	2.869.005	2.991.149	3.154.906	3.347.128
80 bis < 85	2.092.375	2.146.627	2.190.553	2.202.190	2.200.760
85 bis < 90	1.231.528	1.265.481	1.280.578	1.290.982	1.310.159
>= 90	455.635	472.974	534.144	589.342	631.191
gesamt	69.952.132	69.719.142	69.473.638	69.311.329	69.398.691

ANHANG 4.1: Zahl der Antibiotikaverordnungen nach KV-Bereichen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

KV-Bereich	2008	2009	2010	2011	2012
Schleswig-Holstein	1.219.032	1.214.629	1.220.021	1.243.966	1.232.991
Hamburg	774.404	753.499	742.766	742.151	801.347
Bremen	299.704	287.182	281.343	277.331	287.960
Niedersachsen	4.119.816	4.130.273	3.950.885	3.870.251	3.852.896
Westfalen-Lippe	4.639.380	4.662.774	4.569.356	4.459.601	4.307.472
Nordrhein	4.857.926	4.918.434	4.810.539	4.715.652	4.614.692
Hessen	2.908.357	3.073.751	2.986.089	2.884.178	2.789.218
Rheinland-Pfalz	2.059.772	2.210.757	2.111.222	2.086.795	2.022.852
Baden-Württemberg	4.740.313	4.923.792	4.660.349	4.503.906	4.412.087
Bayern	5.453.267	5.649.112	5.515.804	5.278.679	5.082.852
Berlin	1.286.570	1.248.715	1.279.734	1.255.593	1.230.575
Saarland	575.214	599.557	570.443	554.519	531.102
Mecklenburg-Vorpommern	723.816	774.074	753.096	754.850	675.849
Brandenburg	873.554	936.891	908.740	892.223	823.584
Sachsen-Anhalt	1.057.005	1.133.664	1.070.510	1.035.773	967.130
Thüringen	946.987	1.033.028	979.420	931.911	878.951
Sachsen	1.638.840	1.758.351	1.674.235	1.610.656	1.494.264
Bund gesamt	38.173.957	39.308.483	38.084.552	37.098.035	36.005.822

ANHANG 4.2: Jährliches Antibiotikaverordnungsvolumen (DDD) nach KV-Bereichen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten)

KV-Bereich	2008	2009	2010	2011	2012
Schleswig-Holstein	11.231.059	11.248.021	11.377.251	11.519.561	11.445.513
Hamburg	7.334.566	7.219.069	7.190.488	7.150.544	7.742.995
Bremen	2.901.234	2.840.576	2.807.680	2.801.498	2.911.970
Niedersachsen	38.241.386	38.592.230	37.226.265	36.438.779	36.619.306
Westfalen-Lippe	43.327.468	43.973.866	43.444.695	42.583.485	41.685.889
Nordrhein	45.448.468	46.635.103	45.959.926	44.776.292	44.251.454
Hessen	26.946.923	28.662.364	27.979.274	27.156.004	26.376.774
Rheinland-Pfalz	18.579.038	20.169.108	19.341.108	19.144.043	18.791.388
Baden-Württemberg	41.783.639	43.764.670	41.982.336	40.456.388	39.809.854
Bayern	48.391.014	50.562.285	49.999.379	48.160.795	46.634.057
Berlin	12.109.249	11.951.009	12.384.532	12.044.803	11.943.640
Saarland	5.013.142	5.258.633	5.036.813	4.890.767	4.737.683
Mecklenburg-Vorpommern	5.895.625	6.312.578	6.249.056	6.319.251	5.724.696
Brandenburg	7.650.788	8.286.680	8.187.400	8.022.325	7.426.431
Sachsen-Anhalt	8.769.642	9.470.260	9.000.440	8.729.992	8.217.646
Thüringen	8.051.779	8.858.946	8.453.072	8.119.110	7.775.757
Sachsen	13.756.582	14.759.242	14.176.643	13.762.128	12.891.350
Bund gesamt	345.431.601	358.564.640	350.796.359	342.075.766	334.986.406

ANHANG 4.3: Zahl der Patienten [n] mit mindestens einer Antibiotikaverordnung im Jahr in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland nach KV-Bereichen, 2008 - 2011 (Arzneimittelverordnungsdaten)

KV-Bereich	2008	2009	2010	2011
Schleswig-Holstein	707.725	703.393	700.938	723.010
Hamburg	450.976	437.721	427.428	434.685
Bremen	174.162	167.122	163.378	163.998
Niedersachsen	2.323.905	2.316.462	2.238.126	2.203.660
Westfalen-Lippe	2.593.012	2.607.209	2.536.270	2.529.219
Nordrhein	2.726.915	2.768.441	2.701.916	2.698.181
Hessen	1.690.219	1.766.326	1.696.846	1.667.487
Rheinland-Pfalz	1.173.660	1.246.700	1.178.486	1.185.012
Baden-Württemberg	2.791.835	2.898.952	2.738.122	2.685.476
Bayern	3.273.459	3.367.044	3.248.272	3.146.096
Berlin	783.524	762.703	773.610	770.291
Saarland	322.403	334.962	316.542	313.134
Mecklenburg-Vorpommern	439.415	463.677	447.493	455.212
Brandenburg	564.772	604.362	583.252	576.888
Sachsen-Anhalt	652.688	694.472	655.311	637.374
Thüringen	623.655	680.601	634.334	582.030
Sachsen	1.033.117	1.100.989	1.039.645	1.014.866
Bund gesamt	22.325.442	22.921.136	22.079.969	21.786.619

ANHANG 5: Anzahl der Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [n] nach KV-Bereichen, 2008 - 2012 gemäß KM6-Statistik [26a]

KV-Bereich	2008	2009	2010	2011	2012
Schleswig-Holstein	2.405.780	2.408.143	2.409.094	2.407.939	2.394.147
Hamburg	1.410.844	1.420.252	1.423.588	1.424.554	1.459.367
Bremen	566.314	564.415	564.732	563.589	564.459
Niedersachsen	6.861.292	6.838.914	6.810.379	6.799.543	6.802.706
Westfalen-Lippe	7.363.234	7.324.715	7.288.477	7.261.871	7.237.820
Nordrhein	8.045.918	8.023.805	8.002.267	7.987.138	7.993.881
Hessen	5.088.105	5.077.977	5.064.751	5.065.768	5.116.797
Rheinland-Pfalz	3.408.252	3.389.552	3.371.755	3.358.634	3.326.874
Baden-Württemberg	8.915.535	8.894.513	8.864.462	8.849.728	8.864.938
Bayern	10.415.393	10.407.978	10.395.910	10.405.795	10.455.371
Berlin	2.746.886	2.763.647	2.780.457	2.783.877	2.836.610
Saarland	880.912	873.597	866.576	860.880	857.807
Mecklenburg-Vorpommern	1.507.588	1.494.861	1.480.184	1.468.393	1.458.672
Brandenburg	2.250.704	2.235.037	2.221.598	2.205.026	2.198.804
Sachsen-Anhalt	2.210.858	2.181.969	2.154.972	2.128.419	2.113.547
Thüringen	2.066.636	2.045.031	2.025.752	2.010.640	1.993.467
Sachsen	3.807.881	3.774.736	3.748.684	3.729.535	3.723.424
Bund gesamt	69.952.132	69.719.142	69.473.638	69.311.329	69.398.691

Abbildung 7.1: Kombinierte kartografische Betrachtung der Antibiotikaverordnungen (links) bzw. des verordneten Antibiotikavolumens (DDD) (rechts) je 1.000 GKV-Versicherte im Basisjahr 2008 und der Entwicklung (Annual Percent Change, APC) im Zeitraum von 2008 bis 2012 auf KV-Bereichsebene, altersunabhängig für alle GKV-Versicherten

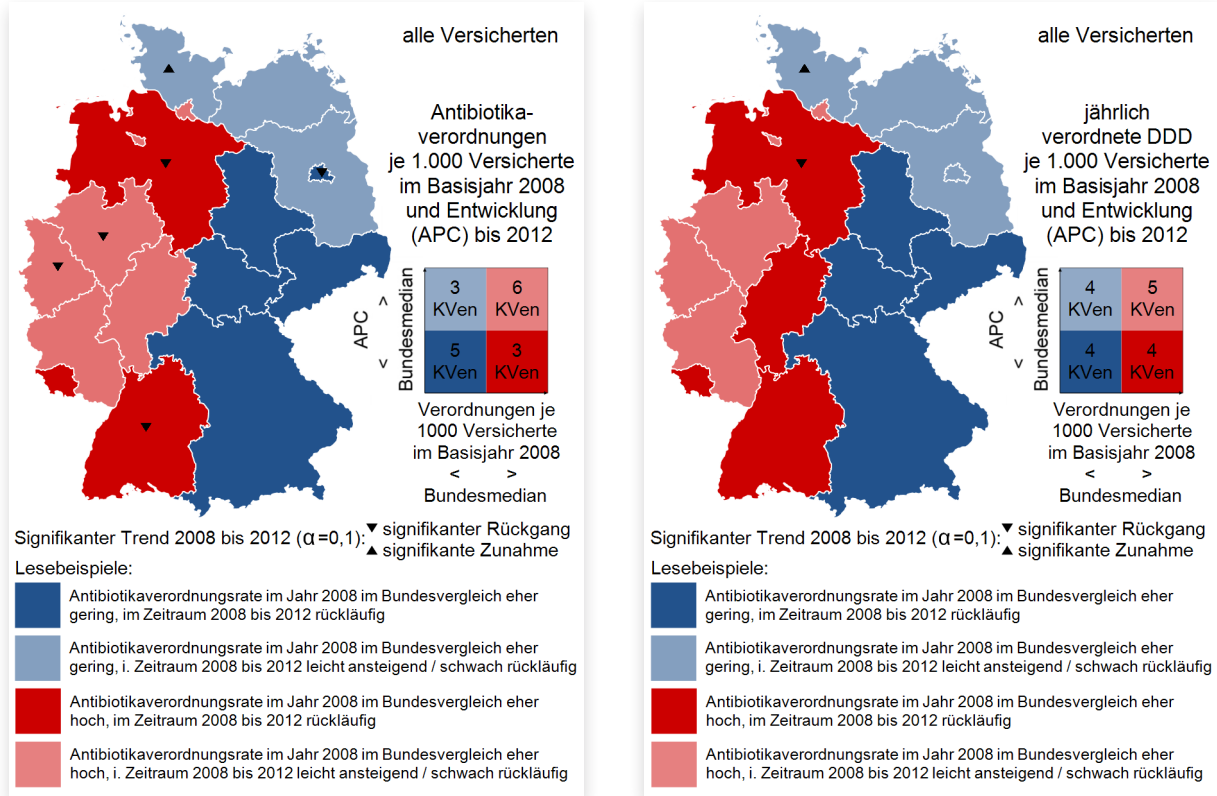


Abbildung 7.2: Kombinierte kartografische Betrachtung der Antibiotikaverordnungen (links) bzw. des verordneten Antibiotikavolumens (DDD) (rechts) je 1.000 GKV-Versicherte im Basisjahr 2008 und der Entwicklung (Annual Percent Change, APC) im Zeitraum von 2008 bis 2012 auf KV-Bereichsebene, Altersgruppe bis 14 Jahre

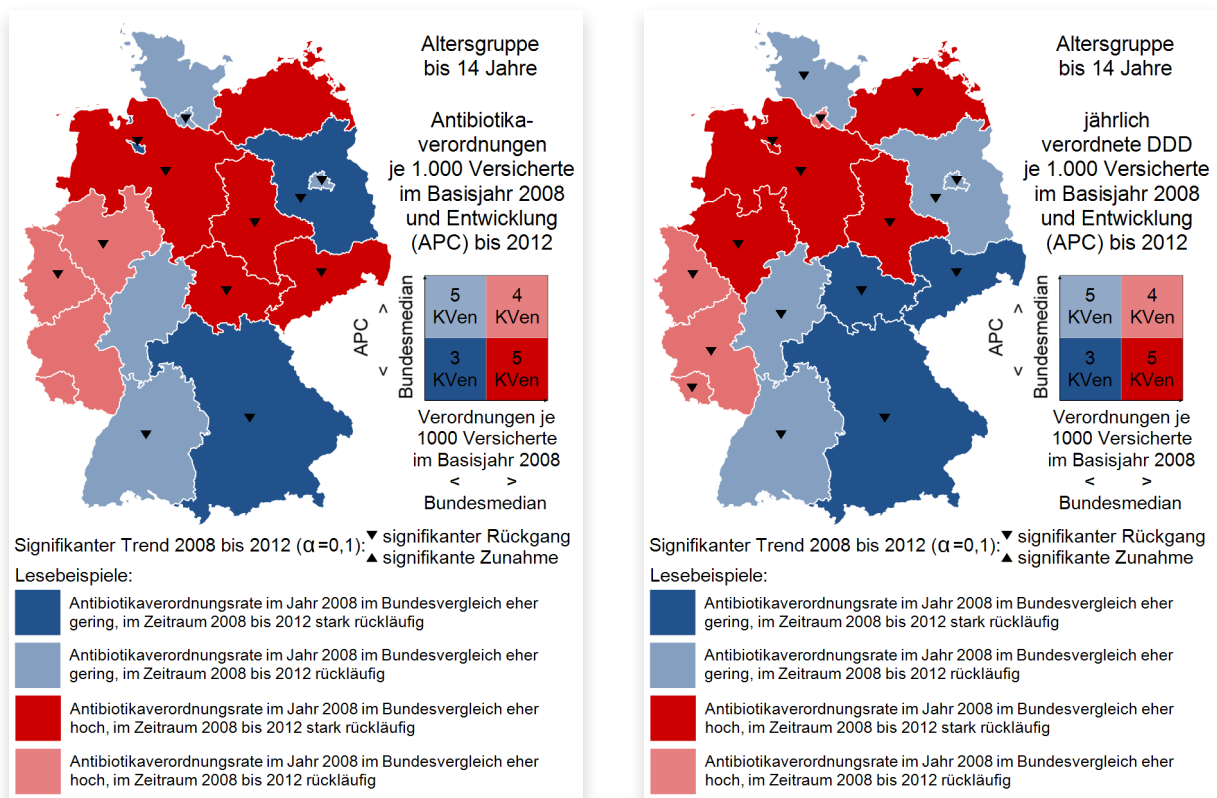


Abbildung 7.3: Kombinierte kartografische Betrachtung der Antibiotikaverordnungen (links) bzw. des verordneten Antibiotikavolumens (DDD) (rechts) je 1.000 GKV-Versicherte im Basisjahr 2008 und der Entwicklung (Annual Percent Change, APC) im Zeitraum von 2008 bis 2012 auf KV-Bereichsebene, Altersgruppe 15 Jahre bis 69 Jahre

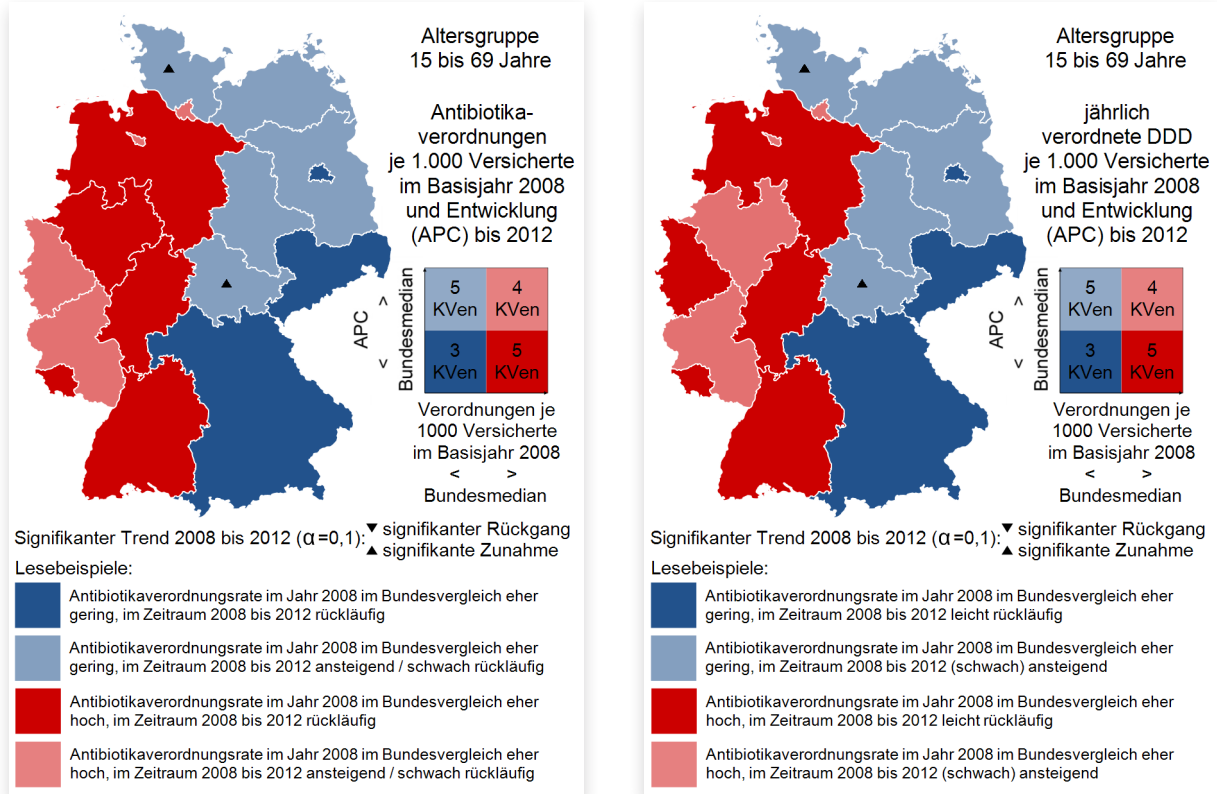


Abbildung 7.4: Kombinierte kartografische Betrachtung der Antibiotikaverordnungen (links) bzw. des verordneten Antibiotikavolumens (DDD) (rechts) je 1.000 GKV-Versicherte im Basisjahr 2008 und der Entwicklung (Annual Percent Change, APC) im Zeitraum von 2008 bis 2012 auf KV-Bereichsebene, Altersgruppe ab 70 Jahre

