



# 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

## Hintergrund

Seit vielen Jahren werden bei bakteriellen Infektionserregern zunehmende Resistenzen gegenüber Antibiotika beobachtet. Neben anderen Einflüssen ist an dieser Entwicklung die Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin maßgeblich beteiligt. Zahlreiche Studien belegen diesen Zusammenhang [1-4]. Vor allem ein übermäßiger Gebrauch bei kleineren oder nicht-bakteriellen Infektionen sowie eine unzureichende Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlungszeit werden durch die WHO als primäre Faktoren zur Resistenzentstehung angesehen [5]. Hinzu kommt, dass der Anteil von Antibiotika mit breitem Wirkspektrum sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich anhaltend hoch ist. Vor allem Cephalosporine und Fluorchinolone sind hier an der Entstehung multiresistenter Erreger beteiligt [6].

Ein Monitoring des Antibiotikaverbrauchs im Zeitverlauf kann Aufschluss über das Verordnungsgeschehen und entsprechenden Handlungsbedarf geben. Arzneimittelverordnungsdaten des ambulanten Bereiches ermöglichen dabei einen Einblick in das Geschehen außerhalb des klinischen Bereiches. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die bundesweite, kassenübergreifende Untersuchung zur Entwicklung des bevölkerungs- und wirkstoffgruppenbezogenen ambulanten Antibiotikaeinsatzes über einen Fünfjahreszeitraum von 2008 bis 2012.

## Methodik

Datengrundlage bilden die bundesweiten kassenübergreifenden 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 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 Verordnungsprävalenzen werden insgesamt (direkt altersstandardisiert) sowie altersspezifisch berechnet. Die Trendanalyse erfolgt mit der Joinpoint Regressionsanalyse und beschreibt die jährliche prozentuale Veränderung (engl. „annual percent change“; APC) über die Jahre 2008-2012. Darüber hinaus wird auf Bundesebene für Indikator 1 und 2 eine differenzierte, altersspezifische Betrachtung nach Wirkstoffgruppen vorgenommen.

Ergebnisse

Insgesamt kann bei allen Indikatoren deskriptiv 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. der 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-Jährige). Die Joinpoint Regressionsanalyse zeigt für diese Altersgruppen bundesweit signifikante Trends (siehe Tabelle 1).

Bei den bis 14-Jährigen wird bundesweit ein jährlicher Rückgang (APC) von verordneten Packungen bzw. DDD von -4,5% (p=0,05) bzw. -7,3% (p<0,05) festgestellt. In den einzelnen KV-Bereichen liegen die durchgängig rückläufigen Trends zwischen -1,6% und -7,6% bzw. -4,4% und -11,2%. Für 12 von 17 (Indikator 1) bzw. alle KV-Bereiche (Indikator 2) sind diese Ergebnisse signifikant auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ .

Bei den ab 70-Jährigen lag der bundesweite jährliche Rückgang (APC) von verordneten Packungen bzw. DDD bei -2,6% (p<0,05) bzw. -1,6% (p=0,05). In den einzelnen KV-Bereichen gibt es sowohl positive als auch negative Entwicklungen: 0,5% bis -19,2%\* (Indikator 1) bzw. 1,6% bis

\* In der Altersgruppe der ab 70-Jährigen fällt Thüringen mit einem sehr hohen Ausgangsniveau und einem darauf folgenden starken Negativtrend auf. Ohne Thüringen liegt das Minimum für Indikator 1 bei -6,0% und für Indikator 2 bei -5,2%.

-17,7%\*. Die Trends sind für 11 (Indikator 1) bzw. 5 KV-Bereiche (Indikator 2) signifikant auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ .

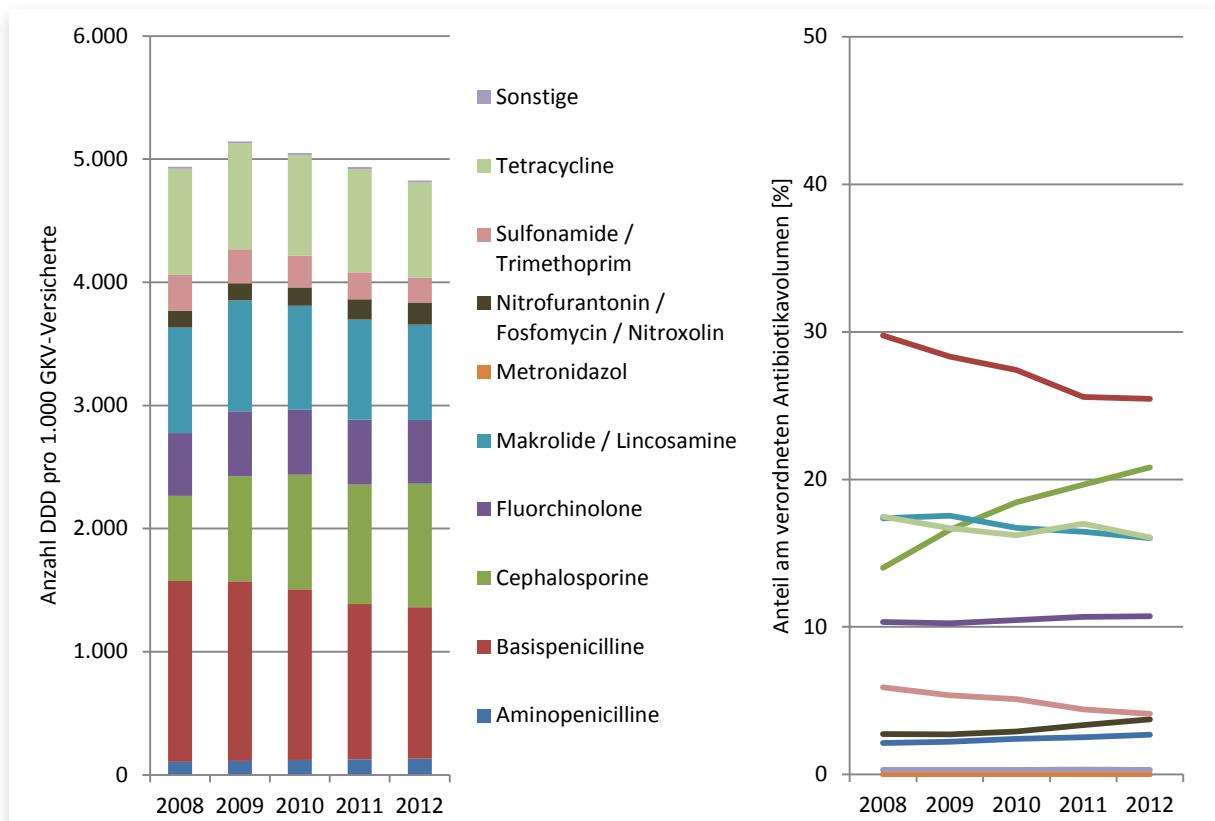
Für die große Gruppe der 15- bis 69-Jährigen kann weder auf Bundesebene noch für einzelne KV-Bereiche ein signifikanter Rückgang von Antibiotikaverordnungen festgestellt werden. Das Verordnungsgeschehen bleibt hier relativ unverändert. Ausnahmen bilden Schleswig-Holstein (SH) und Thüringen (TH), die signifikante Zunahmen zu verzeichnen haben (APC für Indikator 1 bzw. 2: SH: 1,1% bzw. 1,5%; TH: 8,1% bzw. 9,2%). Beide KV-Bereiche zeigen jedoch bereits im Basisjahr 2008 ein Ausgangsniveau unterhalb des Bundesdurchschnitts und bleiben auch bis 2012 darunter.

Insgesamt ist der Antibiotikaverbrauch in den östlichen Bundesländern inklusive Bayern und Schleswig-Holstein niedriger als in den westlichen Landesteilen. Die höchsten Verordnungsprävalenzen sind im Saarland und in Rheinland-Pfalz zu verzeichnen, die niedrigsten in Brandenburg und Sachsen. Bei Kindern bis 14 Jahren werden in den neuen Bundesländern – abgesehen von Berlin und Brandenburg – im Basisjahr 2008 mehr Antibiotika verordnet als im Bundesdurchschnitt. Bis 2012 erfolgen hier jedoch besonders starke rückläufige Entwicklungen. Am wenigsten Antibiotika erhalten Kinder in Baden-Württemberg, Bayern, Berlin und Brandenburg, am meisten im Saarland, Westfalen-Lippe und Rheinland-Pfalz.

Die wirkstoffbezogene Analyse (siehe Abbildung 1) zeigt insgesamt einen absoluten und relativen Zuwachs bei den Cephalosporinen und einen

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 69	-0,52	0,48	0,48	0,51
ab 70	-2,56	0,01	-1,26	0,05
Gesamt	-1,53	0,11	-0,86	0,32

**Tabelle 1:** 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 drei Altersgruppen und Gesamt durch Bestimmung des Annual Percent Change (APC) mittels Joinpoint Regressionsanalyse, 2008 - 2012 (Arzneimittelverordnungsdaten); grüne Markierung bei signifikant negativem Trend auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$



**Abbildung 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 [%]

Rückgang der Basispenicilline. Dieser Trend besteht auch bei der altersspezifischen Betrachtung, zeigt sich jedoch besonders deutlich bei Kindern bis 14 Jahre. Außer im Altersbereich ab 70 Jahren schwächt der Aufwärtstrend der Cephalosporine zum Ende des Untersuchungszeitraumes hin ab. Bei älteren Patienten zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg über die gesamte Beobachtungszeit. Der Einsatz von Fluorchinolonen bleibt über die Jahre relativ unverändert. Bei Kindern bis 14 Jahre wird diese Wirkstoffgruppe so gut wie gar nicht eingesetzt (Kontraindikation). In der Gruppe der ab 70-Jährigen macht sie etwa ein Drittel aller verordneten Packungen aus. Die Wirkstoffgruppe der Sulfonamide / Trimethoprim zeigt einen leicht negativen Trend zugunsten der Gruppe Nitrofurantoin / Fosfomycin / Nitroxolin, welche einen leicht steigenden Trend aufweist, insbesondere ab 2010.

### 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 im Jahr kleinere Mengen von Antibiotika verschrieben werden.

Der stark rückläufige Trend bei Kindern bis 14 Jahre könnte unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die hier vorwiegend behandelnde Gruppe der Kinderärzte sich gegenüber Allgemeinmedizinern durch eher zurückhaltende Antibiotikaverordnungen auszeichnet [7]. Darüber hinaus ist eine zunehmende Skepsis gegenüber Antibiotika ähnlich der gegen Impfungen durch Eltern denkbar, so dass möglicherweise vermehrt gemeinsame Therapieabsprache zwischen Arzt und Eltern stattfinden. Positive Effekte gemeinsamer Entscheidungsfindungen auf den Umfang von Antibiotikaverordnungen sind bereits beschrieben [8].

Der Rückgang von Antibiotikagaben in der Altersgruppe der ab 70-Jährigen könnte unter anderem durch eine Verlagerung in den stationären

Sektor verursacht sein. Dieser Aspekt sollte weiter untersucht werden.

Seit 2010 besteht Konsens der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) darüber, dass bei Harnwegsinfektionen die Gruppe der Sulfonamide / Trimethoprim nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl gelten. Stattdessen wird die Gruppe Nitrofurantoin / Fosfomycin / Nitroxolin empfohlen, gegen die deutlich weniger Resistenzen vorliegen [9]. Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass die Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen zunehmend gemäß den neuen Leitlinien-Empfehlungen durchgeführt wird.

Trotz insgesamt rückläufiger Trends des Antibiotikaeinsatzes zeigt sich ein unveränderter Einsatz von Fluorchinolonen und eine im Beobachtungszeitraum zunehmende Bedeutung von Cephalosporinen. Beide Wirkstoffgruppen sind aufgrund ihres breiteren Wirkungsspektrums primär als Reserveantibiotika anzusehen. Sie gelten als Ursache für die Entstehung von multiresistenten Erregern insbesondere gram-negativer Bakterien. Fluorchinolone gelten darüber hinaus als einer der Hauptverursacher der schweren Clostridium difficile-Infektion, die gerade in der Altersgruppe der ab 70-Jährigen mit einer hohen Mortalität verbunden ist [10]. Um der bakteriellen Resistenzbildung entgegenzuwirken, sollte zukünftig eine Beschränkung der Verordnungen dieser Stoffgruppen in der ambulanten Versorgung in Deutschland angestrebt werden.

## Literatur

1. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1152-1156
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/147736/wd14G_AntibioticResistance_111382bhn.pdf)
6. 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>
7. 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.
8. 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): E726-3
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen, AWMF-Register-Nr. 043/044. Link: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044l\\_S3\\_Harnwegsinfektionen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf)
10. Robert Koch-Institut (RKI). Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten 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](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27_14.pdf?__blob=publicationFile)