



Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen

Teil 1 – Hintergrund, Methode und Hauptergebnisse einer Analyse von Qualitätsindikatoren

Schulz Maïke • Kern WV* • Hering R • Schulz Mandy • Bätzing-Feigenbaum J

* Infektiologie Freiburg (IF), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Kliniken, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg

Abstract

Hintergrund:

Angesichts zunehmender Erregerresistenzen sollte in der Humanmedizin ein der Indikation angemessener Einsatz von Antibiotika angestrebt werden. Diese Studie schafft einen Überblick über ambulante Antibiotika-Verordnungsprävalenzen bei bestimmten Infektionserkrankungen. Die Ergebnisse sollen ambulant tätige Ärzte bei der indikationsbezogenen Antibiotikaverordnung unterstützen, um darüber zu einer Verbesserung der Antibiotikaresistenzlage beizutragen.

Methodik:

Datengrundlage bildeten vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V des Jahres 2009, welche bundesweit und kassenübergreifend vorlagen. Im Fokus standen häufige ambulant behandelte Erkrankungen: Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Pharyngitis/Tonsillitis, Pneumonie, Otitis media, Scharlach und unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Einschlusskriterien waren das Vorliegen nur einer dieser Diagnosen, keiner weiteren Infektionskrankheit und keiner Schwangerschaft innerhalb eines Behandlungsquartals. Erstverordnungen von Antibiotika (ATC-Viersteller der Gruppe J01) im selben Quartal wurden mit diesen Fällen verknüpft. Daraus wurde die Gesamtverordnungsprävalenz je Erkrankung und eine differenzierte Betrachtung nach Wirkstoffen abgeleitet. Die Antibiotika-Verordnungsprävalenzen allgemein sowie die von Chinolonen im Besonderen wurden mit Qualitätsindikatoren des European Surveillance of Antimicrobial Consumption project (ESAC) abgeglichen. Darüber hinaus erfolgte ein regionaler Vergleich der Bereiche der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) sowie der alten und neuen Bundesländer.

Ergebnisse:

Die Verordnungsraten von Antibiotika lagen zum Teil über, zum Teil unter den Indikatoren der ESAC: Atemwegsinfektionen (30,6% / Empfehlung: 0 - 30%), Pharyngitis/Tonsillitis (59,5% / 0 - 20%), Scharlach (81,5% / keine Quantifizierung), Pneumonie (53,7% / 90 - 100%), Otitis media (36,5% / 0 - 20%), Harnwegsinfektionen (57,5% / 80 - 100%). Mit Ausnahme von Scharlach zeigten sich in den neuen Bundesländern niedrigere Verordnungsraten als in den alten Bundesländern (maximale Differenz: 10 Prozentpunkte



bei Otitis media und Harnwegsinfektionen). Chinolone wurden hingegen bei allen untersuchten Erkrankungen in den neuen Bundesländern häufiger eingesetzt als in den alten. Die höchsten Chinolonverordnungsraten zeigten sich bei der Pneumonie (25,9%) und bei Harnwegsinfektionen (45,0%). Von der ESAC wurde für alle untersuchten Erkrankungen ein maximaler Anteil von 5% Chinolonen an den jeweils eingesetzten Antibiotika empfohlen. Diese Schwelle wurde nur bei Pharyngitis/Tonsillitis und Scharlach nicht überschritten.

Diskussion:

In Abhängigkeit vom behandelten Krankheitsbild wurden den Empfehlungen entsprechende, aber auch darüber hinaus gehende Antibiotikaverordnungsdaten beobachtet, die sich regional teilweise deutlich unterschieden. Insbesondere der Einsatz von Chinolonen sollte unter Berücksichtigung der Entwicklung der Antibiotikaresistenzlage im Auge behalten und idealerweise weiter reduziert werden.

Im vorliegenden ersten Teil des indikationsbezogenen Berichts zur Antibiotikaverordnung in der ambulanten kassenärztlichen Versorgung in Deutschland werden die epidemiologischen Hintergründe, die Methode und die allgemeinen Untersuchungsergebnisse dargestellt. Die Diskussion beschränkt sich auf das allgemeine Verordnungsverhalten bei den untersuchten Indikationen. Lediglich die Regionen Ost und West, also neue und alte Bundesländer, werden unterschieden. In einem zweiten Berichtsteil werden darüber hinaus die regionalen Unterschiede im Antibiotikaverordnungsverhalten auf der Ebene der KV-Bereiche bzw. Bundesländer dargestellt und diskutiert.

Hintergrund

Antibiotika sind ein essentieller Bestandteil der modernen Pharmakotherapie, ohne den die Behandlung einer Vielzahl – insbesondere bakteriell bedingter – Infektionskrankheiten nicht mehr vorstellbar ist. Mit dem ubiquitären Einsatz von Antibiotika in der Medizin seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurden zunehmend auch neue, vorher nicht bekannte Resistenzen von Infektionserregern gegenüber bestimmten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen beobachtet, wobei der qualitative und quantitative Einsatz von Antibiotika mit der Resistenzentwicklung korreliert [1]. Bronzwaer et al. (2002) wiesen für Europa eine eindeutige Korrelation zwischen humanmedizinischem Antibiotikagebrauch und Resistenzentwicklung nach [2]. Es gibt aber auch einzelne Untersuchungsergebnisse, die in eine andere Richtung weisen. García-Rey et al. (2006) zeigten für Chinolone, dass in den Provinzen Spaniens mit dem höchsten Verbrauch von Antibiotika dieser Wirkstoffklasse die Resistenzraten gegenüber Pneumokokken am niedrigsten waren [3]. Goossens et al. (2005) wiesen anhand internationaler bevölkerungsbezogener Daten dagegen nach, dass Resistenzen in Ländern mit hohem Antibiotikagebrauch u. a. auch bei Pneumokokken deutlich zunehmen [4]. Nach Antibiotikatherapie wegen Harnwegs- und Atemwegsinfekten ließen sich bei den behandelten Patienten oft entsprechend resistente Erreger nachweisen [5]. In dieser Metaanalyse, die 24 methodisch vergleichbare Untersuchungen umfasste, war dieser Effekt im Monat nach der Therapie am größten, konnte aber noch bis zu einem Jahr nach Therapieende nachgewiesen werden.

Neben der Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin muss bzgl. der Entwicklung von Resistenzen auch deren Einsatz in der Tierproduktion bzw. Veterinärmedizin berücksichtigt werden. Erstmals für das Jahr 2011 werden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) Jahresdaten zur Abgabe von Antibiotika in der Tiermedizin erhoben und

veröffentlicht [6]. In der Tiermedizin werden überwiegend ältere Antibiotika wie Tetrazykline, Penicilline, Sulfonamide und Makrolide eingesetzt, die in 2012 etwa 84% der in Deutschland abgegebenen Gesamtmenge von 1.706 t ausmachten [7]. In 2012 kam es zwar zu einem Rückgang der abgegebenen Gesamtmenge von etwa 87 t im Vergleich zu 2011, allerdings stieg der Verbrauch der Fluorchinolone in der Tiermedizin um 2 t auf 10 t an, die humanmedizinisch jedoch als Reserveantibiotika angesehen werden [7]. Im europäischen Vergleich liegt der Verbrauch in der Fleischproduktion in Deutschland in einem mittleren Bereich. In Deutschland wurden in 2005 etwa 90 mg Antibiotika pro kg erzeugter Fleisch-Biomasse eingesetzt, in den Niederlanden und Frankreich dagegen doppelt so viel [8]. 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 aber nicht vor [9].

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen basiert auf dem natürlichen Vorhandensein von resistenten Erregern und von vorhandenen, auf andere Erreger übertragbaren Resistenzgenen sowie der Tatsache, dass durch Antibiotikaeinsatz ein Selektionsdruck zugunsten von Keimen mit Resistenzmerkmalen ausgeübt werden kann [10]. In den letzten Jahren standen vor allem gram-positive Infektionserreger wie Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Glykopeptid-resistente Enterokokken (VRE) im Vordergrund. Inzwischen gewinnen zunehmend gram-negative Bakterien, die neben anderen Antibiotikagruppen auch gegen alle β -Laktamantibiotika resistent sind, klinisch und epidemiologisch an Bedeutung [10].

Die Beziehung zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzanstieg scheint jedoch nicht linear

zu sein. In Deutschland und Skandinavien ist der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin etwa vergleichbar hoch, die Resistenzsituation ist in Skandinavien jedoch deutlich günstiger. Dies ist sehr wahrscheinlich auf den geringeren Einsatz breit wirksamer Antibiotika zurückzuführen. Der Verbrauch von Oralcephalosporinen ist 2009 in Deutschland gegenüber dem Vorjahr um 28% angestiegen. Oralcephalosporine und Fluorchinolone machen in Deutschland insgesamt ca. 22% des ambulanten Antibiotikaverbrauchs aus. In Schweden beträgt der Anteil dieser beiden Breitspektrums-substanzen nur ca. 8% [11]. Durch den häufig nicht indizierten Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika wird möglicherweise ein besonders hoher Druck zugunsten der Selektion multiresistenter Erreger ausgeübt [12].

Verschiedene Studien belegen oder geben Hinweise darauf, dass Patientenerwartungen auch bei der Verordnung von Antibiotika wie auch anderer Medikamente eine bisher möglicherweise unterschätzte Rolle spielen [13] - [16]. In Großbritannien wurde kürzlich publiziert, dass von staatlicher Seite aus Pläne für eine öffentlichkeitswirksame Kampagne bestehen, mit der dem Druck von Patienten auf ihre behandelnden Ärzte, ein Antibiotikum zu verordnen, entgegen gewirkt werden soll [17].

Mit der Etablierung der nationalen Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) durch das Bundesministerium für Gesundheit und weitere Bundesministerien und Institutionen seit 2008 [18] wurde im Jahr 2007 am Robert Koch-Institut (RKI) die Infrastruktur für die Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland (ARS) entwickelt und installiert. Laboratorien, die Proben aus medizinischen Versorgungseinrichtungen mikrobiologisch untersuchen, übermitteln die in der Routinediagnostik erhobenen Resistenzergebnisse bakterieller Erreger in standardisierter Form zur zentralen Auswertung an das RKI. Die Datenbasis für die Jahre 2008 bis 2011 umfasst etwa 1,3 Mio. Proben aus der stationären Versorgung sowie Daten zu annähernd 800.000 Proben aus der ambulanten Versorgung [19].

Auch im europäischen Rahmen besteht beim European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC) ein Surveillance-Programm, in dem Daten der europäischen Staaten zur Entwicklung ihrer jeweiligen Antibiotikaresistenzlage (Antimicrobial resistance interactive Database,

EARS-Net) sowie zum Antibiotikaverbrauch (Antimicrobial consumption interactive Database, ESAC-Net) veröffentlicht werden. Die Veröffentlichungen umfassen für beide Netzwerke auch kartografische Darstellungen (Link: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx) [20].

Im November 2013 hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gemeinsam mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die grundlegend überarbeitete Strategie der Öffentlichkeit vorgestellt, die als Entwurf vorliegt [21]. 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.

Im Jahr 2010 erhielten knapp 22 Millionen Patienten, also fast ein Drittel (31,5%) aller GKV-Versicherten, mindestens eine Antibiotikaverordnung. Der Bundesdurchschnitt spiegelt die regionale Versorgungsrealität jedoch nur unzureichend wider, da eine deutliche Heterogenität im Ordnungsverhalten beobachtbar ist, wobei die Ordnungsprävalenzen in 2010 im ambulanten kassenärztlichen Versorgungssektor zwischen 25,0% in Brandenburg und 36,6% im Saarland variierten [22]. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 85 bis 90% der in Deutschland verordneten Antibiotika auf den ambulanten Bereich entfallen [11]. Aufgrund der großen Bedeutung des ambulanten Bereichs bei der Antibiotikaverordnung in Deutschland wird in der vorliegenden Untersuchung des indikationsspezifischen Antibiotikaverordnungsverhaltens von Ärzten im regionalen Vergleich auf relevante, häufige Diagnosen fokussiert. Es wurden ausschließlich Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Pharyngitis und Tonsillitis, Pneumonien, Otitis media, Scharlach und unkomplizierte Harnwegsinfektionen in die Analysen einbezogen.

Erwachsene leiden im Durchschnitt zwei bis fünfmal und Kinder im Vorschulalter sogar bis zu achtmal innerhalb eines Jahres an einer Infektion der Atemwege. Obwohl diese überwiegend viraler Genese sind, wird ein beträchtlicher Anteil von ihnen mit Antibiotika behandelt. Nach einer Erhebung von Nyquist et al. [23] in pädiatrischen Praxen wurden 44% der Kinder mit einer „normalen“ Erkältung und 75% der Kinder mit einer Bronchitis antibiotisch behandelt, obwohl der klinische Nutzen selbst bei einer akuten Bronchitis eher gering ist. Auch bei Erwachsenen kann im Zuge der Behandlung von unteren Atemwegsinfektionen nur ein geringfügiger Nutzen der Antibiose festgestellt werden. Zumal auch die Risiken einer solchen Therapie (z.B. Nebenwirkungen der Antibiotika) nicht außer Acht gelassen werden sollten [24]. Liegt hingegen bereits eine Pneumonie vor, ist die Indikation zur Antibiotikatherapie unumstritten [25].

Die Pharyngitis (einschließlich Tonsillitis) ist ebenso, wie die bereits beschriebene Erkrankungsgruppe der Atemwegsinfektionen eine weit verbreitete, meist virale Erkrankung. Die Pharyngitis wird gesondert – spricht nicht im Zuge der „allgemeinen“ Atemwegsinfektionen – betrachtet, da es einerseits den Spezialfall der GAS-Pharyngitis¹ gibt und andererseits das therapeutische Geschehen deutlich von den anderen betrachteten Atemwegsinfektionen abweicht. Als häufigste bakterielle Erreger der Pharyngitis gelten die β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A. Es wird geschätzt, dass sie 15 - 30% der Pharyngitisfälle bei Kindern und 5 - 10% der Fälle bei Erwachsenen verursachen [26]. Scharlach ist eine Form der Pharyngitis, die durch eine Infektion mit einem GAS-Stamm, der ein bestimmtes (pyrogenes) Exotoxin² bildet, hervorgerufen wird. Prinzipiell ähnelt der Krankheitsverlauf dem anderer GAS-Pharyngitiden (Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber und ausgeprägtes Krankheitsgefühl), allerdings tritt im Falle einer Scharlacherkrankung zusätzlich ein Exanthem auf [27]. Pharyngitiden – auch bei

GAS-Nachweis – weisen eine sehr hohe Spontanheilungsrate auf. So sind nach einer Woche 80 - 90% der Patienten beschwerdefrei [28].

Eine akute Otitis media tritt meist während oder nach einer Infektion der oberen Atemwege auf und kann viral (ca. 40%) oder bakteriell (ca. 60%) bedingt sein und ist eine der häufigsten Erkrankungen bei Kindern. Bis zu 80% der Kinder im Alter von drei Jahren sind bereits mindestens einmal an einer akuten Otitis media erkrankt [29]. Otitis media ist eine der häufigsten Diagnosen, die in Industrieländern ursächlich für eine Antibiotikaverordnung sind, wobei das favorisierte Therapieregime zwischen den Staaten erheblich variiert. Während in den USA und Kanada ca. 95% [30] der Kinder mit einer Otitis media ein Antibiotikum erhalten, sind es in den Niederlanden nur etwa 56% [31].

Die Standardgruppe für unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind prämenopausale, nicht schwangere Frauen. Bei diesem Kollektiv liegt die Lebenszeitprävalenz bei 50 - 70%, wobei neben dem Geschlecht vor allem sexuelle Aktivität und zunehmendes Alter einen relevanten Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit ausüben. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen weisen eine Spontanheilungsrate von ca. 30 - 50% auf [32]. Trotzdem wird zumindest von der deutschen Gesellschaft für Urologie eine frühzeitige Antibiotikatherapie empfohlen, da auf diese Weise ein schnelleres Abklingen der klinischen Symptome und eine weitgehende Erregerelimination sichergestellt werden kann [33]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hingegen vertritt die in der seit Mai 2009 gültigen S3-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ nicht zuletzt auf Grund der hohen Spontanheilungsrate und der nicht zu erwartenden abwendbaren gefährlichen Verläufe die Auffassung, dass auch ein Verzicht auf eine Antibiose eine alternierende Therapieoption darstellt [34].

Im Rahmen dieser Studie werden erstmals in Deutschland die bundesweiten Abrechnungsdaten aus der kassenärztlichen Versorgung genutzt, um die Antibiotikaverordnung im für diesen Bereich äußerst relevanten ambulanten Sektor anhand bestimmter häufiger Infektionserkrankungen zu untersuchen. Zur Beurteilung der patientenbezogenen Antibiotikaverordnungen bei diesen Erkrankungen werden die jeweils

1 Die GAS-Pharyngitis wird durch Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*, GAS) hervorgerufen.

2 Pyrogene (von griech. Pyros=Feuer) sind Stoffe, die Fieber erzeugen, Exotoxine sind Giftstoffe (Toxine), die von lebenden Bakterien freigesetzt werden.

verfügbaren Leitlinien der Fachgesellschaften herangezogen. Ziel der Untersuchung ist es, von Seiten der Kassenärztlichen Vereinigungen und der im ambulanten Sektor in Deutschland tätigen Ärzteschaft zur qualitativen und quantitativen Verbesserung der Antibiotikaverordnungen beizutragen, um positiv auf das in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) festgelegte Ziel der Reduzierung und Verminderung der Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika hinzuwirken. Zielführend bei der Umsetzung im Interesse des zukünftigen Gesundheitszustands der Bevölkerung ist dabei die intensive regionale und nationale Kooperation. Ein Gegeneinander der beteiligten Akteure ist bezüglich der Zielerreichung kontraproduktiv. Die Umsetzung von medizinischen Leitlinien in der täglichen Praxis und die kontinuierliche Weiterentwicklung auf der Grundlage neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Erfahrungen in der Praxis besitzt dabei oberste Priorität. Ein gutes Beispiel für die regionale praxisorientierte Umsetzung im Bereich der Antibiotikaverordnung ist z.B. das Handbuch „Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich“, das kürzlich vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt herausgegeben wurde [35].

Auch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) ist an der 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 [36].

Methodik

Fragestellung

Zur adäquaten Beschreibung des Verschreibungsverhaltens von Ärzten bei den oben aufgeführten Erkrankungen werden folgende Fragestellungen herangezogen:

1. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit einer der definierten Erkrankungen, die eine Antibiotikaverordnung erhalten?

2. In welchem Ausmaß kommen die verschiedenen Stoffgruppen, deren Definition an Hand des ATC-Codes erfolgt, bei den Antibiotikapatienten, die an einer der definierten Erkrankungen leiden, zum Einsatz?
3. Wie hoch ist der Anteil der Betriebsstätten (Arztpraxen), die in einer Region die Indikatoren eines rationalen Ordnungsverhaltens, bezogen auf die Antibiotikaverordnungsrate gesamt, respektive den Einsatz von Chinolonen, erfüllen?³

Datengrundlage

Die Auswertungen basieren sowohl auf den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V als auch den Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V des Jahres 2009, welche bundesweit und kassenübergreifend vorliegen.

Basispopulation: Diagnosepatienten, Arzneimittelpatienten

Jeder gesetzlich krankenversicherte Patient (GKV-Patient), der innerhalb des Untersuchungszeitraumes vom ersten bis vierten Quartal 2009 mindestens einen Arztkontakt hatte, ist erfasst. Die Daten, die von den Vertragsärzten an die Kassenärztlichen Vereinigungen übermittelt werden, enthalten im Gegensatz zu den Daten, die den gesetzlichen Krankenkassen vorliegen, keine Versichertenstammdaten. Da auf diese Weise ein den Patienten eindeutig kennzeichnendes Merkmal fehlt, erfolgt die Kennzeichnung einer Patientenentität mittels ID sowohl im Bereich der Abrechnungsdaten als auch im Umfeld der Arzneimittelverordnungsdaten über eine Kombination der Merkmale pseudonymisierte Versichertennummer, Institutskennzeichen des Kostenträgers (Krankenkassen-IK) und Geburtsdatum. Die Pseudonymisierung erfolgt dabei in einer unabhängigen Vertrauensstelle. Um fehlerhafte Patientenentitäten auszuschließen, werden nur Patienten in die Basispopulation aufgenommen, die maximal 109 Jahre alt sind und für die nicht mehr als 365 Behandlungsstage pro Jahr vorliegen. Weiterhin muss das Geschlecht eindeutig als männlich oder weiblich definiert sein.

³ Zur Indikatorbildung siehe S.9f

Berücksichtigte Arzneimittelverordnungen

Berücksichtigt wurden alle Verordnungen über Fertigarzneimittel, deren ATC-Code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, ATC) der Gruppe „J01“ (Antibiotika zur systemischen Anwendung) zuzuordnen sind. Die Zuweisung der ATC-Codes erfolgt über die PZN mittels der jeweils gültigen WIdO-Stammdatei.

(Teil-)Studienpopulation – Diagnosepatienten, Arzneimittelpatienten und ihre Kombination

Die Auswahl der Diagnose-Patienten erfolgte quartalsweise. Ein Patient konnte somit, wenn er die Einschlusskriterien in jedem Quartal erfüllte, mit maximal vier Quartalen in die Auswertung eingehen. Im ersten Schritt wurden alle Patienten der Basispopulation, die im ersten Quartal 2009 mindestens ein Jahr alt waren, berücksichtigt. Säuglinge hingegen wurden ausgeschlossen, da sie immer einer individuellen therapeutischen Entscheidung bedürfen und somit nicht mit anderen Patientengruppen vergleichbar sind. Weiterhin mussten die Patienten Diagnosen aus den Bereichen Atemwegserkrankungen, Pharyngitis/Tonsillitis, Scharlach, Pneumonie, Otitis media und Harnwegsinfektionen aufweisen (Liste der eingeschlossenen ICD-Codes im Anhang 1). Dies führte zu einer Fallzahl von 42.265.466. Innerhalb des gleichen Quartales durften die Patienten weder Diagnosen aus dem Bereich Schwangerschaft und Wochenbett (ICD-Code O) noch aus dem Formenkreis weiterer (bakterieller) Infektionen (ICD-Codes A00-A37 und A39-A79) erhalten haben. Dadurch erfolgte der Ausschluss von 3.356.533 Fällen.

Auch die Auswahl der Arzneimittelpatienten erfolgte quartalsweise. Da für die Durchführung der Analyse nur Antibiotikaverordnungen von Relevanz sind, wurden nur Patienten, die in mindestens einem Quartal eine Verordnung eines Fertigarzneimittels mit dem ATC-Code⁴ J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung) erhalten haben, berücksichtigt. Eine weitere Selektion der Patienten war an dieser Stelle nicht notwendig, da sich die Beschränkung des Patientenkollektivs über den gezielten Abruf der

Arzneimittelinformationen (Wirkstoff, Präparat, Verordnungsdatum, Abgabedatum, verordnender Arzt/Betriebsstätte) ausschließlich für die auch in der Diagnosepopulation vorhandenen Patienten (Matching der Informationen über die Patienten-ID) ergab.

Die Kombination von Arzneimittelverordnungsdaten und Diagnosedaten stellt besondere Anforderungen an die Definition der Studienpopulation, da die Abrechnungsdaten und damit die erteilten Diagnosen, nur quartalsgenau, die Arzneimittelverordnungsdaten hingegen taggenau vorliegen. Um eine möglichst treffende Zuordnung von Arzneimittelverordnungen zu den einzelnen Diagnosen sicherzustellen, wurden folgende Kriterien für den Einschluss in die Studienpopulation festgelegt: Ein Einschluss in die Studienpopulation kann nur erfolgen, wenn ein Patient innerhalb eines Quartals nur eine Diagnose aus den definierten Diagnosegruppen (Infektionen der Atemwege, Pharyngitis/Tonsillitis, Scharlach, Pneumonie, Otitis media, Harnwegsinfektion) aufweist. 4.611.388 Fälle wurden dadurch ausgeschlossen. Dies ist notwendig, da sonst keine sinnvolle Zuordnung einer Antibiotikaverordnung zu einer Diagnose erfolgen kann. Hat ein Patient zum Beispiel innerhalb eines Quartals die Diagnosen Otitis media und Pneumonie erhalten, kann er nicht berücksichtigt werden, da bei gleichzeitiger Antibiotikaverordnung durch die nur quartalsweise vorliegenden Diagnoseinformationen nicht festgestellt werden kann, ob die Verordnung im Rahmen der Otitis media oder der Pneumonie erfolgte. Weiterhin durfte die gleiche Diagnose innerhalb eines Quartals nur von einem Arzt (Betriebsstätte) bzw. innerhalb von Gemeinschaftspraxen nur von einer Fachgruppe gestellt werden. Dies betraf insgesamt 3.298.712 Fälle. Erhielt ein Patient also im ersten Quartal 2009 sowohl in der Arztpraxis A als auch in der Arztpraxis B (Identifikation an Hand der Betriebsstättennummer) die Diagnose Pneumonie, so wurde er für dieses Quartal von der Analyse ausgeschlossen, da eine eindeutige Zuordnung einer Verordnung zur Arztpraxis nicht möglich war. Gleiches gilt für einen Patienten, der die Diagnose Pneumonie zwar nur in Praxis A, dort aber von einem Allgemeinmediziner und einem Pneumologen (Identifikation über die achte und neunte Stelle der Lebenslangen Arztnummer) erhalten hat. Alle anderen Quartale blieben von diesem Ausschluss jedoch unberührt und

4 ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; die Zuweisung der ATC-Codes erfolgt über die PZN mittels der jeweils gültigen WIdO-Stammdatei.

wurden unabhängig voneinander geprüft. Diese Einschränkung des Patientenkollektivs beruht ebenfalls auf der Zuordnungsproblematik von Diagnose und Verordnung. Der Betriebsstättenproblematik wurde außerdem besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da die Auswertung der Verordnungsraten auf Betriebsstättenebene stattfindet und durch das beschriebene Vorgehen die Gefahr von Verzerrungen deutlich reduziert werden kann. Vier Fälle wurden außerdem entfernt, da der betreffende Arzt keine eindeutige KV-Zuordnung aufwies.

Schließlich musste festgestellt werden, dass die Zusammenführung von Diagnose- und Arzneiverordnungsdaten nicht in allen KV-Bereichen adäquat durchgeführt werden konnte. Daher wurden, um fehlerbedingte Verzerrungen weitestgehend auszuschließen, die KV-Bereiche Hamburg und Thüringen in der Analyse nicht berücksichtigt (siehe auch Abschnitt Limitationen). Dieser Ausschluss betraf 4.196.257 Fälle.

Nach den aufgeführten Ausschlusskriterien umfasste die Studienpopulation 26.802.572 Fälle. Eine tabellarische Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Fälle findet sich im Anhang 2.

Regionseinteilungen

Für die Erstellung der regionalen Vergleiche werden drei divergente regionale Einteilungen vorgenommen:

- Bundesland
- KV-Bereich (Zuständigkeitsbereich der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung, welcher mit Ausnahme vom in Nordrhein und Westfalen-Lippe unterteilten Nordrhein-Westfalen den Bundesländern entspricht) sowie
- Regionen Ost und West (entspricht den neuen Bundesländern einschließlich Berlin bzw. den alten Bundesländern).

Statistische Auswertung

Der deskriptive Teil der Auswertungen vergleicht die erreichten Verordnungsquoten der Betriebsstätten sowie den Anteil der Betriebsstätten je regionaler Einheit (z.B. KV-Bereich), die den jeweiligen Qualitätsindikator

erfüllt⁵. Zur Vergleichbarkeit der regionalen Variation der Verordnungsraten bzw. der Anteile der Betriebsstätten, die einen Indikator erfüllen, werden zwei verschiedene Maßzahlen herangezogen:

Extremalquotient

Die regionale Variationsbreite kann mit dem Extremalquotienten (EQ) angegeben werden. Dabei handelt es sich um einen Quotienten, der aus dem maximalen (p_{max}) und minimalen Wert (p_{min}) einer Verteilung berechnet wird:

$$EQ = p_{max} / p_{min}$$

Hohe Werte sprechen dabei für einen großen Unterschied zwischen der Region mit dem höchsten Wert und der Region mit dem niedrigsten Wert. Liegt der Wert hingegen nahe 1, gibt es zwischen der Region mit dem maximalen Wert und der Region mit dem minimalen Wert faktisch keinen Unterschied.

Variationskoeffizient

Das Maß der regionalen Disparität der Verordnungsquoten bzw. des Anteils der Betriebsstätten, die den jeweiligen Qualitätsindikator erfüllen, kann weiterhin mit Hilfe des Variationskoeffizienten (v) angegeben werden. Dabei wird mittels der Bildung des Quotienten aus Standardabweichung und arithmetischem Mittel ein dimensionsloses, relatives Streuungsmaß berechnet:

$$v = \text{Standardabweichung} / \text{Mittelwert}$$

Ein hoher Variationskoeffizient bedeutet, dass es eine erhebliche Streuung und damit ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen gibt.

Verordnungsraten

Die Verordnungsraten werden spezifisch für die einzelnen Krankheitsbilder ermittelt und ergeben sich dabei aus dem Verhältnis der Diagnosepatienten mit Antibiotikaverordnung zu allen Diagnosepatienten einer Betriebsstätte. Es wird dabei immer nur die erste Verordnung betrachtet. Weitere Antibiotikaverordnungen bleiben

⁵ Definition der Qualitätsindikatoren siehe S.9f

unberücksichtigt. So kann ausgeschlossen werden, dass bereits anbehandelte Patienten, die eine weitere spezifische Antibiotikatherapie mit anderen Wirkstoffgruppen benötigen, die Ergebnisse (z.B. beim Chinoloneinsatz) verzerren können. Die Verordnungsrate zum Beispiel im Rahmen von Atemwegserkrankungen errechnet sich wie folgt:

Anzahl der Patienten mit Diagnose Atemwegserkrankung und mind. einer Antibiotikaverordnung / Anzahl aller Patienten mit der Diagnose x Atemwegserkrankung

Je nach betrachteter Analyseebene beziehen sich die Patienten z.B. auf eine KV oder eine Betriebsstätte.

Da die Verordnungsraten je Praxis (Betriebsstätte) ermittelt werden, wird – um unnötige Verzerrungen zu vermeiden – eine Grundgesamtheit von mindestens zehn Antibiotikapatienten je Praxis im gesamten Jahr 2009 vorausgesetzt. Werden die Betriebsstätten auf Ebene der KV-Regionen aggregiert, ergibt sich durch diesen Selektionsmechanismus eine Veränderung der Verordnungsrate über alle Erkrankungen von maximal 0,2% und eine Reduktion der Gesamtzahl der berücksichtigten Betriebsstätten um 27,5% auf 57.512, wobei gleichzeitig die Zahl der betrachteten Patienten nur um 0,8% auf 26.575.488 sinkt. Aus der Analyse ausgeschlossen werden auf diese Weise vorrangig Facharztpraxen, die Patienten mit diesen Krankheitsbildern auf Grund ihrer Spezialisierung faktisch nicht betreuen. Vereinzelt trifft dies auch auf hausärztliche Praxen zu, wobei davon auszugehen ist, dass eine hausärztliche Praxis, die innerhalb eines Jahres weniger als zehn Patienten mit Diagnosen aus den Bereichen Atemwegserkrankungen, Pneumonie, Pharyngitis/Tonsillitis, Scharlach, Otitis media und Harnwegsinfekte hat, keine typischen Hausarztpraxis ist, sondern vielmehr eine besondere Spezialisierung aufweist.

Da auch die Betrachtung der zum Einsatz gekommenen Wirkstoffgruppen von großer Bedeutung ist und je nach Krankheitsbild variiert, werden auch die wirkstoffspezifischen Verordnungsraten je Diagnosegruppe ermittelt:

Anzahl Patienten mit Diagnose x (z. B. Atemwegserkrankung) und einer Antibiotikaverordnung mit dem Wirkstoff y (z. B. Chinolone) / Anzahl

aller Patienten mit Diagnose x (z. B. Atemwegserkrankung) und einer Antibiotikaverordnung

Die wirkstoffspezifischen Verordnungen werden zunächst auf der regionalen Ebene der KVen/Bundesländer ermittelt. Erst im Rahmen der Überprüfung der Qualitätsindikatoren erfolgt eine Fokussierung auf die Praxisebene. Da sich die wirkstoffspezifischen Verordnungsraten auf das Verhältnis zu allen Antibiotikaverordnungen bei einer Erkrankung beziehen, wird im Rahmen dieser Analyse eine erneute Verengung der Studienpopulation dahingehend vorgenommen, dass nur Betriebsstätten, die bei der jeweiligen Diagnosegruppe mindestens einen Patienten mit einer Antibiotikaverordnung aufweisen, berücksichtigt werden.

Definition und Berechnung der Qualitätsindikatoren zur Antibiotikatherapie definierter Infektionskrankheiten

Die in diesem Bericht angewendeten Qualitätsindikatoren unterscheiden sich je nach Erkrankung. Schließlich gilt die Antibiotikatherapie bei einigen Erkrankungen wie der Pneumonie als obligat, bei anderen – wie z.B. der Bronchitis – sollte sie hingegen eher vermieden werden. Beruhend auf Basis von Expertenbefragungen (CHAMP and HAPPY AUDIT) hat das European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-Projekt für Europa zwölf Qualitätsindikatoren für den ambulanten Bereich vorgeschlagen. Diese beziehen sich indikationsspezifisch sowohl auf die Verordnungsqualität als auch auf den Umfang der Verordnungen [37]. Eine vergleichbare indikationsunabhängige Auswertung von Indikatoren für europäische Länder einschließlich Deutschlands liegt vor und zeigt als kritischen Bereich in Deutschland eine starke Bevorzugung von Oralcephalosporinen und Fluorchinolonen [11]. Für die vorliegende Analyse wurde in leicht abgewandelter Form⁶ ein Teil der vorgeschlagenen indikationsspezifischen Indikatoren genutzt und erstmals für Deutschland geprüft. Dabei wird vorrangig auf den Anteil der Antibiotikaverordnungen sowie den Anteil der Chinolonverordnungen fokussiert. Mit Blick auf die eingesetzten Wirkstoffe wurde der Fokus auf die Chinolonverordnungen gelegt, da es sich

6 In Übereinstimmung mit der Literatur Atemwegsinfektionen inkl. Bronchitis, keine Beschränkung des Alters

Verordnungsraten	Spannweite des Qualitätsindikators (Anteil Patienten mit Antibiose)	Anteil Chinolonverordnungen an allen Antibiotikaverordnungen dieser Indikation
Infektionen der Atemwege (inkl. Bronchitis)	0 - 30%	0 - 5%
Pharyngitis/Tonsillitis	0 - 20%	0 - 5%
Scharlach ⁷	Antibiose indiziert – keine Quantifizierung des Indikators	0 - 5%
Pneumonie	90 - 100%	0 - 5%
Otitis media	0 - 20%	0 - 5%
(unkomplizierte) Harnwegsinfektionen	80 - 100%	0 - 5%

Tabelle 1: Indikatorenset zur Analyse und Einordnung des antibiotischen Versorgungsgeschehens bei definierten Erkrankungen nach ESAC-Empfehlungen [37]

einerseits um hochpotente Antibiotika handelt, welche für andere schwerwiegende Erkrankungen ohne ausgeprägte Resistenzproblematik zur Verfügung stehen sollten, und sie andererseits ein nicht unerhebliches Spektrum an schweren Nebenwirkungen wie z.B. phototoxische Hautreaktionen, zentralnervöse Störungen, Muskel- und Sehnenrupturen oder fulminante Hepatiden aufweisen⁸.

Aus den für die Analyse gewählten Schwerpunkten ergibt sich das in Tabelle 1 dargestellte Indikatorenset.

Auf die formale Prüfung weiterer indikationsspezifischer potenzieller Indikatoren (z.B. Anteil der Behandlung speziell mit Penicillinen bei Pneumonie oder Sinusitis u.a.) und eine größere Fokussierung auf Facharztgruppen wurde vorerst verzichtet⁹.

Vom ESAC-Projekt wurden bei der Indikatorlistung variierende Altersgrenzen angegeben. So bezieht sich der Anteil der antibiotisch behandelten Patienten z.B. bei der Bronchitis oder der Pneumonie auf Patienten im Alter von 18 - 75

bzw. 18 - 65 Jahren, bei den Infektionen der oberen Atemwege werden hingegen alle Patienten, die ein Jahr oder älter sind, berücksichtigt. Für die vorliegende Analyse wurde zunächst auf eine altersspezifische Begrenzung der Indikatoren verzichtet.

Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich an Hand der betrachteten Indikationen. Innerhalb des Hauptteils des Berichtes werden die Ergebnisse nur in der Gesamtschau mit minimaler regionaler Differenzierung nach neuen und alten Bundesländern und ohne Berücksichtigung der Qualitätsindikatoren dargestellt. Eine differenzierte Analyse des antibiotischen Therapiegeschehens bei den ausgewählten Erkrankungen findet sich in einem gesonderten Auswertungsteil. In diesem wird für jede Erkrankung auf die Aspekte Verordnungsraten, welche sowohl allgemein für die KV als auch spezifisch für die einzelnen Betriebsstätten als Qualitätsindikator ausgewiesen werden, und die therapeutisch genutzten Wirkstoffe mit einer zusätzlichen Schwerpunktlegung auf die Nutzung von Chinolonen eingegangen.

Gesamtüberblick

Die Höhe der Antibiotikaverordnungsraten variiert deutlich sowohl zwischen den einzelnen Erkrankungen als auch den KV-Regionen. Bis auf die Verordnungsraten bei der Diagnose Scharlach gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Praxisstandort und der Verordnungsraten. Ärzte aus den neuen Bundesländern verordnen bei den anderen Erkrankungsbildern

- 7 Bei Scharlach handelt es sich um keine der im ESAC-Papier ausgewiesenen Indikationen. Eine Antibiose ist hier jedoch laut Leitlinie durchaus indiziert.
- 8 Allein seit 2008 gab es mehrere „Rote Hand-Briefe“, die einerseits auf neue schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. potenziell lebensbedrohlich fulminante Hepatitis oder bullöse Hautreaktion bei Moxifloxacin 2008, 2009) oder Indikationseinschränkungen (Levofloxacin, 2012) verweisen.
- 9 siehe auch: Kern, Schulz und Mangiapane: Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting – welche Qualitätsindikatoren sind geeignet? [11]

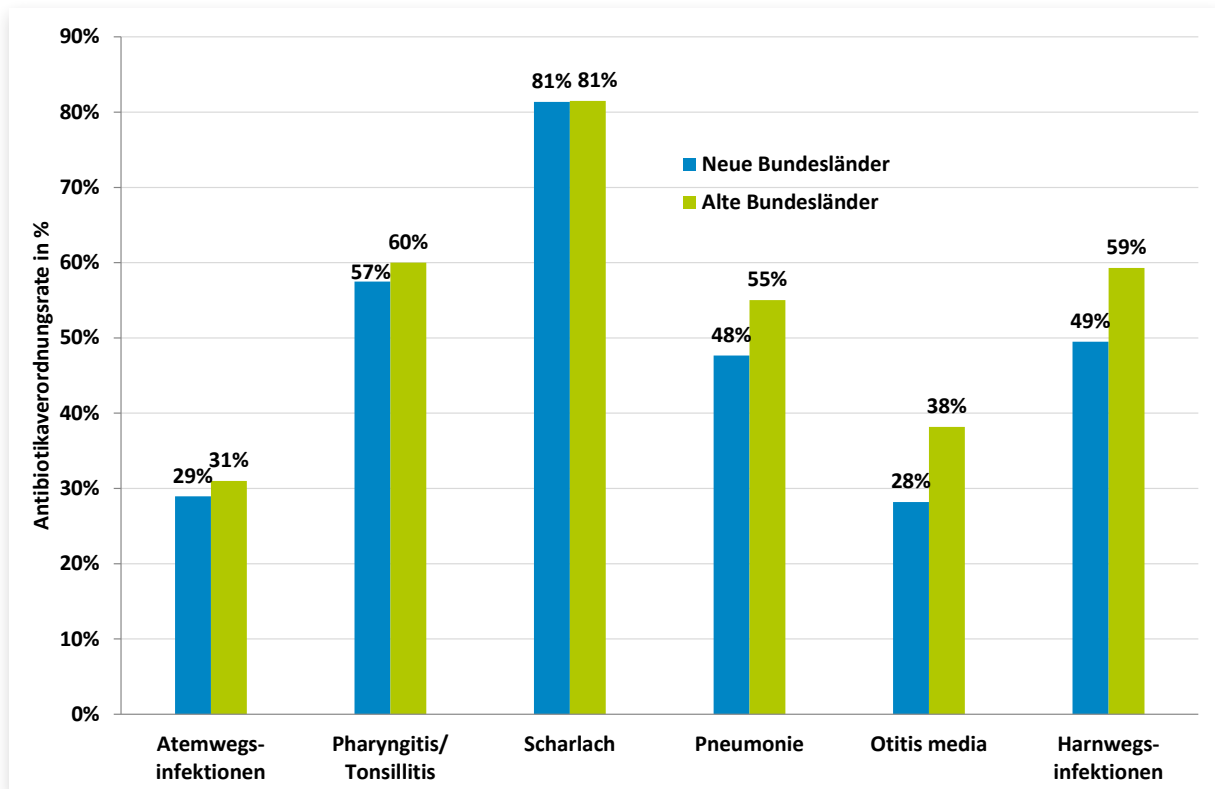


Abbildung 1: Antibiotikaverordnungsrate je Indikation getrennt nach neuen und alten Bundesländern

durchgängig seltener Antibiotika als Ärzte aus den alten Bundesländern. Die maximale Differenz in der Verordnungsrate tritt mit 10 Prozentpunkten bei der Otitis media und den Harnwegsinfektionen auf (siehe Abbildung 1; kartografische Darstellung siehe www.versorgungsatlas.de).

Die Unterschiede zwischen den neuen und alten Bundesländern beruhen vermutlich auf einem divergenten Umgang mit Antibiotika in der ehemaligen BRD beziehungsweise DDR. Worauf dieser fußt, ist jedoch immer wieder umstritten, wobei die Argumente von einer durch Mangelwirtschaft und bürokratische Hindernisse geprägte Verordnungsmentalität der ostdeutschen Ärzte bis hin zu einer evidenzgetriebenen Auseinandersetzung mit dem Antibiotikaeinsatz variieren. Insbesondere der erste Punkt scheint in diesem Zusammenhang wenig plausibel, da die Standardantibiotika meist in der DDR hergestellt wurden und den Ärzten zur Verfügung standen [39]. Auch weisen andere ehemals von Mangelwirtschaft betroffene Staaten, wie z. B. die Slowakei, Polen und Litauen höhere Antibiotikaverbrauchszahlen als Deutschland auf [11]. Auch von einer generellen Skepsis in der ehemaligen DDR gegenüber Antibiotikaverordnungen im Allgemeinen kann nicht ausgegangen werden, da

vergleichbar zur ehemaligen BRD ein jährlicher Anstieg der Verordnungen zwischen 7% und 9% beobachtbar war [39]. Allerdings wurden bereits in den 1980er Jahren die Bemühungen um eine rationale Antibiotikatherapie mit enger Indikationsstellung und „Verzicht bei erwiesener Unwirksamkeit“ [39] intensiviert, wobei die Bereitstellung der Informationen für alle Ärzte in Verbindung mit einer „Prise Staatdirigismus“ unterstützt [39] bereits vor der Wende zu einer Reduktion der Antibiotikaverordnungen in der ehemaligen DDR und dann bis heute nachwirkend in den neuen Bundesländern geführt haben soll.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Indikationen ergeben sich naturgemäß aus den Krankheitsbildern selbst. Während beispielsweise Infektionen der Atemwege vorrangig viral bedingt und eine Antibiotikatherapie in diesen Fällen auf Grund der fehlenden Wirksamkeit obsolet ist, wird sie bei Harnwegsinfektionen auf Grund der schnelleren Symptomreduktion und mikrobiologischen Sanierung durchaus empfohlen. Auffällig sind sowohl die hohen Verordnungsraten im gesamten Bundesgebiet bei dem Erkrankungsbild Pharyngitis/Tonsillitis, welches – ebenso wie die Atemwegsinfektionen – häufig viral bedingt ist als auch die ausgesprochen niedrigen Raten im Rahmen der Pneumonie-Therapie. Da aber

gerade im Bereich der Pneumonie eine Verschiebung der Therapie vom ambulanten in den stationären Bereich, welcher mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht abgebildet werden kann, wahrscheinlich ist, sollten diese Werte nur mit Vorsicht interpretiert werden (siehe auch Abschnitt Diskussion).

Neben dem divergenten Ordnungsverhalten der Ärzte in den neuen und alten Bundesländern zeichnen sich auch unterschiedliche Therapiegewohnheiten hinsichtlich der bevorzugten Antibiotika bei den einzelnen Erkrankungen ab (Abbildung 2).

Infektionen der Atemwege werden bundesweit am häufigsten mit Antibiotika der Gruppe J01F (Makrolide, Lincosamide und Streptogramine) therapiert (38,4% aller Antibiotikaerstattungen bei dieser Indikation), wobei diese Wirkstoffgruppe in den neuen Bundesländern deutlich häufiger zum Einsatz kommt als in den alten Bundesländern (ABL: 37,3%; NBL: 43,4%). Dafür greifen Ärzte aus den alten Bundesländern in deutlich höherem Ausmaß auf Antibiotika der Gruppe J01C (Betalactam-Antibiotika, Penicilline) zurück als Ärzte aus den neuen Bundesländern (ABL: 21,6%; NBL: 10,2 %). Das therapeutische Vorgehen bei der Pharyngitis/Tonsillitis

unterscheidet sich hingegen nur geringfügig zwischen den neuen und alten Bundesländern, wobei auch bei diesem Krankheitsbild eine Tendenz zur verstärkten Nutzung von Makrolid-Antibiotika (ATC-Code: J01F) in den neuen Bundesländern deutlich wird (ABL: 23,4%; NBL: 28,2%). Auffällige Verschiebungen hingegen gibt es bei Scharlach. Zwar werden hier insgesamt zum Großteil Betalactam-Antibiotika genutzt (Bundesdurchschnitt ATC-Codes J01C, J01D: 91,6%). Allerdings präferieren Ärzte aus den alten Bundesländern eher Penicilline (ABL: 75,0%; NBL: 66,9%), während immerhin ein Viertel der Verordnungen aus den neuen Bundesländern auf Cephalosporine (J01D-andere Betalactam-Antibiotika) entfällt (ABL: 16,4%; NBL: 24,8%). Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei der Behandlung der Otitis media. Wird diese antibiotisch behandelt, erfolgt dies in 69,4% der Fälle zunächst mit einem Betalactam-Antibiotikum. Während jedoch in den alten Bundesländern Penicilline das Mittel der Wahl sind (ABL: 46,1%; NBL 28,2%) werden in den neuen Bundesländern vorrangig Cephalosporine (J01D - andere Betalactam-Antibiotika) verordnet (ABL: 24,5%; NBL: 32,5%). Bei der Pneumonie und den Harnwegsinfektionen fällt in den neuen Bundesländern vorrangig die hohe Chinolonverordnungsrate ins Auge. Während sich in den alten Bundesländern die

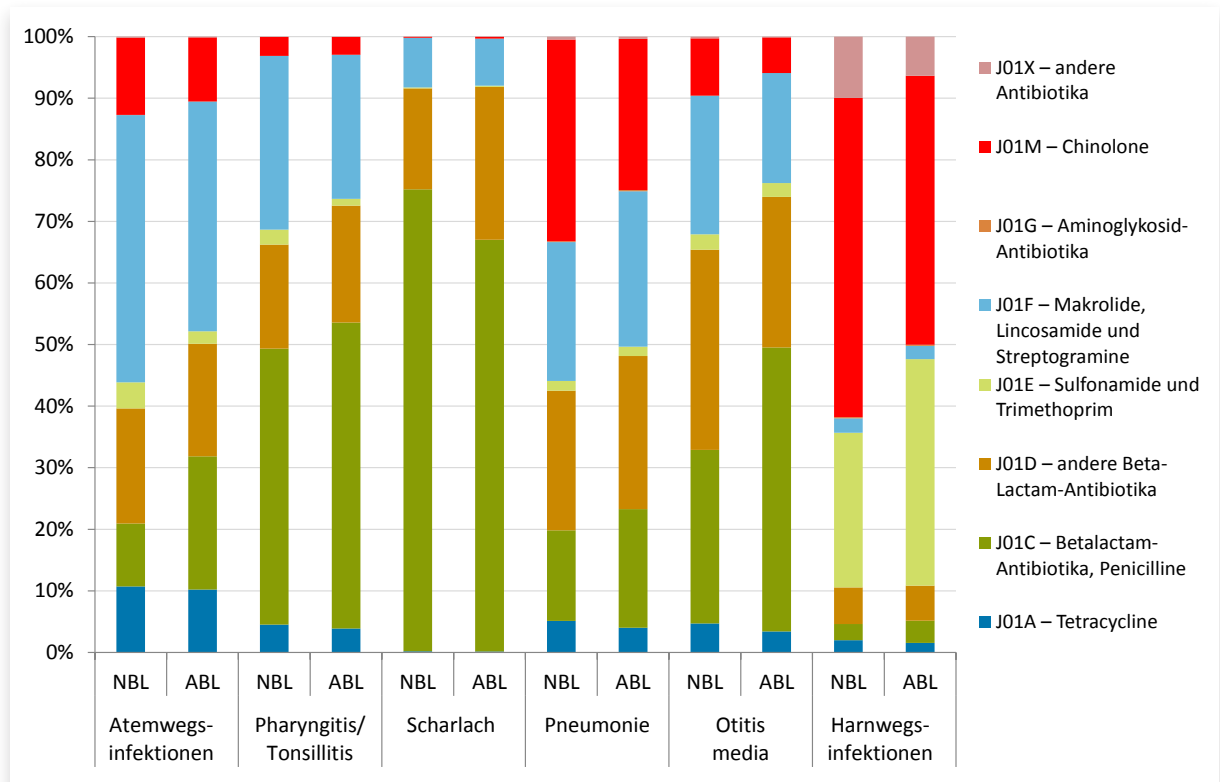


Abbildung 2: Wirkstoffbezogene Verordnungsraten je Indikation getrennt nach neuen und alten Bundesländern

Antibiotika-Erstverordnungen bei gesicherter Pneumonie mit Verordnungsanteilen von 24,6% bzw. 24,9% und 25,2% und relativ gleichmäßig über die Wirkstoffgruppen J01M (Chinolone) bzw. J01D (andere Betalactam-Antibiotika) und J01F (Makrolide, Lincosamide und Streptogramine) verteilen, werden in den neuen Bundesländern die Chinolone (32,8%) präferiert. Erst mit deutlichem Abstand folgen dort auf den Plätzen zwei und drei die Antibiotika der Gruppen J01F (22,6%) und J01D (22,7%).

Harnwegsinfektionen wurden im Jahr 2009 zwar deutschlandweit primär mit Chinolonen behandelt (im Bundesdurchschnitt 45,0%), aber gerade bei diesem Erkrankungsbild zeigen sich deutliche Unterschiede in den damaligen Therapieregimes zwischen den neuen und alten Bundesländern. In den alten Bundesländern entfallen nur 43,7% der Erstverordnungen auf Chinolone und mehr als ein Drittel (36,8%) der Verordnungen auf Wirkstoffe der Gruppe J01E (Sulfonamide und Trimethoprim). Andere Antibiotika (ATC-Code: J01X), zu welchen sowohl Nitrofurantoin als auch Fosfomycin gehören, spielen mit 6,3% nur eine untergeordnete Rolle. In den neuen Bundesländern hingegen wird mehr als die Hälfte der Harnwegsinfektions-Patienten (51,8%) mit einem Chinolon und nur ein Viertel (25,1%) mit TMP/Sulfonamid behandelt. Dafür erhalten immerhin 10% der Patienten ein Antibiotikum der Gruppe J01X.

Diskussion

Methodendiskussion

Nach umfassenden Plausibilitätsprüfungen erfolgte der Ausschluss der Daten aus den KV-Bereichen Thüringen und Hamburg. Thüringen fällt zwar bei der allgemeinen Verordnungsrate über alle betrachteten Erkrankungen mit 31% im Vergleich zu anderen KV-Regionen nicht unbedingt auf. Allerdings ändert sich dies, wenn die Verordnungsraten quartalsweise bzw. erkrankungsspezifisch betrachtet werden. Thüringen ist der einzige KV-Bereich, in dem sowohl die Verordnungsraten des ersten Halbjahres 2009 unter denen des zweiten Halbjahres liegen als auch die Quartale drei und vier über den beobachtbaren Verordnungsrate des ersten Quartals. Werden die Verordnungsrate erkrankungsspezifisch ausgewertet, fällt auf, dass insbesondere

bei Indikationen, die mit kleineren Fallzahlen einhergehen (z. B. Scharlach, Otitis media) und somit für Verzerrungen durch Daten- bzw. Matchingfehler anfälliger sind, die Thüringer Verordnungsrate um mehr als 10% unterhalb des Bundesdurchschnittes liegen und auch einen großen Abstand zum KV-Bereich mit der zweitniedrigsten Verordnungsquote aufweisen. Da die Streuung zwischen den KV-Bereichen ($EQ = 0,7$, $v = 0,1$) ansonsten eher gering ist, wirken diese Unterschiede nicht plausibel. Außerdem zeigt ein Blick auf alle Antibiotikaverordnungen des Jahres 2009 keine Auffälligkeiten im Bereich der KV Thüringen. Wird nicht erkrankungsspezifisch analysiert, verhält sich die Verordnungszahl in Thüringen genau wie in allen anderen KV-Bereichen bzw. Bundesländern. Die höchste Verordnungszahl ist im ersten Quartal zu verzeichnen. Diese fällt dann in den Sommerquartalen zwei und drei deutlich ab und steigt im vierten Quartal wieder an. Die allgemeine Entwicklung der Verordnungen steht somit im Widerspruch zu den erkrankungsspezifischen Verordnungen. Ein durch das beschriebene Matchingverfahren hervorgerufener Fehler ist somit hochgradig wahrscheinlich.

Auch für den KV-Bereich Hamburg ist die Qualität der Daten für die vorliegende Analyse nicht ausreichend. In den ersten drei Quartalen des Jahres 2009 kann nur eine Verordnungsrate von 4,3% festgestellt werden, im vierten Quartal steigt sie dann auf 30%. Der Blick auf die allgemeinen Verordnungsdaten bestätigt den Verdacht eines Fehlers: Während ohne Verknüpfung mit den ausgewählten Erkrankungen im Jahr 2009 1,9% aller Antibiotikaverordnungen auf Hamburg entfallen, sind es bei der erkrankungsspezifischen Betrachtung nur 0,7%.

Sowohl in Thüringen als auch in Hamburg sind ursächlich Probleme der beteiligten Apothekenrechenzentren wahrscheinlich. Wurden die Rezepte z.B. ohne das korrekte Geburtsdatum eingelesen, dann konnte keine Verknüpfung mit den Patientenentitäten aus den Diagnosedaten erfolgen. Aus diesem Grunde ist vermutlich der Nenner (Diagnosepatienten) korrekt, der Zähler (Antibiotikapatienten) hingegen wird drastisch unterschätzt. Da es sich bei den untersuchten Erkrankungen um akute Erkrankungen handelt und der Patient unter Umständen nur im Zusammenhang mit dieser Erkrankung einen Arztkontakt und eine Verordnung innerhalb eines Jahres

hatte, fallen fehlende Verknüpfungen der Daten deutlich stärker ins Gewicht als bei chronischen Erkrankungen, wo jährlich eine Vielzahl von Verordnungen für einen Patienten vorliegen.

Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse werden differenziert nach Krankungsbild diskutiert (ausführliche Darstellung der Analysen zu den einzelnen Erkrankungen siehe Teil 2 des Berichtes), da sowohl Verordnungsraten als auch Wirkstoffauswahl jeweils unterschiedliche Besonderheiten aufweisen. Insgesamt kann festgestellt werden, dass bei den meisten Indikationen eine gewisse Zurückhaltung bei der Verordnung eines Antibiotikums geübt wird. Insbesondere in den neuen Bundesländern erhalten bei fast allen Indikationen die Patienten seltener ein Antibiotikum als in den alten Bundesländern. Die Wahl der Wirkstoffe variiert je nach Diagnose und jeweils erwartetem Erregerspektrum deutlich. Allerdings fallen auch hier immer wieder regionale Unterschiede insbesondere zwischen den neuen und alten Bundesländern auf. Bei ersteren lässt sich eine deutliche Präferenz für „neuere“ Wirkstoffe wie Chinolone (J01M), Makrolide (J01F) und Oralcephalosporine (J01D) beobachten. Doch insbesondere Chinolone werden nicht nur in den neuen Bundesländern zu häufig eingesetzt. Diese Antibiotika sind hoch potent, aber von wachsenden Resistenzbildungen betroffen. Ihr Einsatz sollte im ambulanten Setting zurückhaltender erfolgen, damit sie als „Reserveantibiotika“ weiterhin für schwerwiegende Krankheitsverläufe zur Verfügung stehen. Außerdem kommt es unter Chinolonen immer wieder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (z. B. Sehnenrupturen, periphere Neuropathien, Lebersversagen), die auch zu Indikationseinschränkungen (z. B. Moxifloxacin, Levofloxacin) geführt haben. Ein sparsamer Gebrauch und eine genaue Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte daher stets angestrebt werden.

Atemwegsinfektionen

Infektionen der Atemwege zählen zu den häufigsten Gründen einer Arztkonsultation [25]. Bundesweit erhalten 30,6% aller Patienten mit dieser Diagnose mindestens eine Antibiotikaverordnung. Damit haben Atemwegsinfektionen die niedrigste Ordnungsrate aller untersuchten Erkrankungen. Allerdings ist der Nutzen einer Antibiose im Zuge von Atemwegsinfektionen

auch stets fragwürdig, da diese (auch die Bronchitis) häufig viraler Genese sind und so eine rein symptomatische Behandlung zielführender ist als die Gabe eines Antibiotikums [25]. Trotz dieses Wissens erfolgt die Entscheidung für eine Antibiotikagabe bei Atemwegsinfektionen nicht immer evidenzgetrieben, sondern oftmals auch aus sozialen Indikationen, die dem Wunsch des Patienten nach einem Antibiotikum geschuldet sind [16]. Auf diese Weise werden jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen riskiert, und die Gefahr von vermeidbarer Resistenzbildung steigt. Bei ansonsten gesunden Patienten bedarf sowohl eine Infektion der oberen als auch der unteren Atemwege meist nur einer symptomatischen Therapie. Dies wird auch im Zusammenhang mit der Antibiotikagabe als Pneumonieprophylaxe deutlich: Um eine Pneumonie so zu verhindern, müssten über 4.000 Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege und mehr als 100 Patienten mit einer Infektion der unteren Atemwege antibiotisch behandelt werden [38]. Allerdings zeichnet sich bei Patienten über 65 Jahren mit einer Reduktion der Number needed to treat (NNT) auf 39 eine deutlich höhere Prophylaxewirkung der Antibiotikagabe bei diesem Infektionsgeschehen ab [38]. Antibiotika sollen daher bei Infektionen der Atemwege unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika und im Allgemeinen nur bei Vorerkrankungen wie COPD, bei besonders schweren Krankheitsverläufen oder speziellen Patientensubgruppen zum Einsatz kommen.

Pharyngitis/Tonsillitis

50 - 80% aller Pharyngitiden sind viral bedingt. Werden sie durch Bakterien hervorgerufen, geschieht dies am häufigsten durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (GAS; *S. pyogenes*) [27]. Gefürchtete (nichteitrig) Komplikationen einer Pharyngitis sind das Akute Rheumatische Fieber (ARF) und die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN). Wurde auf Grund von Studien aus der Mitte des vergangenen Jahrhunderts eine recht hohe ARF-Rate nach GAS-Pharyngitis (bis zu 3%) angenommen, spielt das ARF heute als Komplikation einer GAS-Pharyngitis faktisch keine Rolle mehr. In Industrieländern wird eine Inzidenz von weniger als 10 je 100.000 Kinder angenommen [26]. Eine noch geringere Inzidenzrate weist die APSGN auf, bei welcher nach Studien aus Australien und Neuseeland eine Inzidenz von etwa 6/100.000

Kinder jährlich anzunehmen ist. Für Erwachsene liegen die Erkrankungsraten erheblich niedriger. In den Industrieländern wird die Inzidenz für die APSGN auf 0,3/100.000 Einwohner geschätzt (weniger entwickelte Länder bis zu 2/100.000) [27].

Eine Reduktion der ARF-Erkrankungsrate nach einer GAS-Pharyngitis ist nur mittels Studien aus den 1950er Jahren für die intramuskuläre Penicillinbehandlung nachgewiesen. Für die APSGN gibt es hingegen gar keine Belege hinsichtlich der präventiven Wirkung einer Antibiose im Zuge einer GAS-Pharyngitis [27]. Allerdings kann bei einer GAS-Pharyngitis mittels antibiotischer Therapie eine Verkürzung der Erkrankungsdauer bzw. eine frühzeitige Beschwerdefreiheit erreicht werden¹⁰. „Für Patienten mit Halsschmerzen und drei bis vier Centor-Kriterien lässt sich für eine orale Penicillinbehandlung eine NNT¹¹ von 5-6 für Symptomfreiheit am 3. Behandlungstag annehmen. Die Krankheitsdauer wird um 1-1½ Tage verkürzt“ [27]. Inwieweit eine solche Symptomverkürzung, die nur bei einem Bruchteil der diagnostizierten Pharyngitiden auf Grund des Erregerspektrums überhaupt eine Relevanz entfalten würde, die hohen Verordnungsraten (Bundesdurchschnitt: 59,5%) rechtfertigt, erscheint fragwürdig. Interessant ist jedoch der Umstand, dass es bei diesem Erkrankungsbild und noch ausgeprägter bei Scharlach ein vergleichbares Verordnungsverhalten¹² der Ärzte aus den neuen und alten Bundesländern gibt. Die Sinnhaftigkeit des Antibiotikaeinsatzes wird daher überwiegend ähnlich eingeschätzt und könnte sich aus einer tradierten Gefährdungseinschätzung hinsichtlich der Erkrankungswahrscheinlichkeit an ARF und APSGN speisen.

Pneumonie

Rund ein Viertel aller ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) endet mit einer Krankenhauseinweisung. Die CAP liegt damit in Deutschland auf einem der ersten Plätze der häufigsten Einzelindikationen für eine stationäre Einweisung

10 Der Nutzen einer Antibiose bei einer Pharyngitis ohne klinische oder bakteriologischen Anhalt für GAS ist klinisch nicht relevant.

11 NNT Number needed to treat

12 Pharyngitis / Tonsillitis: Neue Bundesländer = 57,5 %, Alte Bundesländer = 60,0 %; Scharlach: Neue Bundesländer = 81,4 %, Alte Bundesländer = 81,5 %

[25]. Dieser Tatbestand erklärt vermutlich einen Teil der hier gefundenen, unerwartet niedrigen Rate von Antibiotikatherapien bei Pneumonie (53,7%). In die Auswertung gehen in diesem Falle zwar die Daten zur Diagnosestellung in den Nenner ein, eine eventuell im Krankenhaus erfolgte Therapie mit Antibiotika konnte in unserer Erhebung jedoch nicht berücksichtigt werden, da über einen stationären Aufenthalt bzw. die dort erfolgte Behandlung in den ambulanten Daten keine Informationen verfügbar sind. Gedeckt wird die obige Annahme durch die Altersabhängigkeit der Verordnungsraten. Während 75,3% der unter 15-Jährigen im Falle einer Pneumoniadiagnose nach den Abrechnungsdaten eine Antibiose erhalten, sind es bei den Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, nur noch 46,2%. Es ist anzunehmen, dass ältere Patienten – insbesondere bei einem ohnehin schon reduzierten Allgemeinzustand im Falle einer Pneumonie – häufiger stationär behandelt werden müssen als jüngere Patienten. Zusätzlich könnte die Antibiotikatherapie durch die Diagnose kodiert sein, dass statt eines „Verdachts auf“ eine „gesicherte“ Diagnose kodiert wurde. Diese Kodierung ging dann in die Analyse ein, in der Realität hat sich der Verdacht jedoch nicht bestätigt, und der Patient erhielt korrekterweise keine Antibiotikatherapie. Dieser Effekt lässt sich mit der vorhandenen Datengrundlage nicht nachweisen. Es ist jedoch denkbar, dass er einen Beitrag zur reduzierten Verordnungsraten leistet.

Ein weiterer Grund für die geringe Verordnungsraten von antibakteriell wirkenden Antibiotika könnte darin liegen, dass das Jahr 2009 durch die virale pandemische Influenza durch das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 geprägt war [40]. Dadurch ist es möglich, dass in 2009 primär im Zusammenhang mit Pneumonie weniger Antibiotika verordnet wurden, da die virale Genese im Vordergrund stand und statt antibakteriell wirksamer Substanzen eher antivirale Wirkstoffe (z. B. Oseltamivir) eingesetzt wurden. Sollte diese Hypothese zumindest partiell zutreffen, können erst zukünftige vergleichende Untersuchungen mit Verordnungsdaten aus den Folgejahren ab 2010 neue Erkenntnisse zu diesem möglichen Einflussfaktor liefern.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass eine Pneumonie sich im Rahmen einer Befundverschlechterung einer Bronchitis entwickeln kann. In diesen Fällen wurde unter Umständen bereits

primär antibiotisch anbehandelt, und als Zweitlinientherapie kommen häufig Chinolone zum Einsatz. Wenn beide Diagnosen im gleichen Quartal gestellt wurden, wurden diese Fälle nicht in die Analyse aufgenommen, so dass die Chinolonverordnungsrate verfälscht sein kann. Ein ähnlicher Effekt kann durch das kombinierte Auftreten von Pneumonie und Otitis media verursacht werden.

Otitis media

Bundesweit erhalten 36,5% der Patienten mit der Diagnose Otitis media ein Antibiotikum, wobei deutliche Unterschiede zwischen den Verordnungsraten der neuen (28,2%) und der alten Bundesländer (38,2%) auffallen. Ein Grund für die Antibiotikagabe bei der Otitis media ist – trotz der hohen Spontanheilungsrate von bis zu 80% – die Furcht vor einer Mastoiditis als Folge der Mittelohrentzündung. Neuere Studien, die eine NNT von über 4.000 Antibiotika-Behandlungen zur Verhinderung einer Mastoiditis ermittelten, legen allerdings nahe, dass diese gefürchtete Komplikation in Industrieländern heute nicht (mehr) die Basis für eine Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie bilden sollte [41], [38]. So ermittelte Thompsen (2009), dass bei einem generellen Verzicht auf Antibiotikagabe bei Otitis media in Großbritannien eine Einsparung von 738.755 Antibiotikaverordnungen möglich sei und nur etwa 255 zusätzliche Fälle einer Mastoiditis auftreten würden [41]. Neben der Vermeidung von Komplikationen ist die signifikante Reduktion bzw. Verkürzung der Dauer der Beschwerden ein Grund für den Einsatz von Antibiotika. Im Falle der Otitis media wird durch frühzeitige Antibiotikagabe kaum eine klinisch relevante Reduktion der Beschwerden erreicht: Nach 24 h weisen Kinder, die mit einem Antibiotikum therapiert wurden, hinsichtlich ihrer Schmerzsituation keinen signifikanten Unterschied zu nicht therapierten Kindern auf. Erst nach 2–7 Tagen ergibt sich ein signifikanter Unterschied, wobei 17 Kinder mit einem Antibiotikum behandelt werden müssen, um einem Kind in diesem Zeitraum Schmerzen zu ersparen (NNT 17) [42]. Auch die Häufigkeit eines Hörverlustes durch die Mittelohrentzündung kann durch die frühzeitige Antibiotikagabe nicht verringert werden [30]. Daher wird außer bei Risikogruppen wie zum Beispiel Säuglingen unter sechs Monaten oder Kleinkindern unter zwei Jahren mit einer beidseitigen Mittelohrentzündung der Ansatz des „watchful waiting“ statt der sofortigen

Antibiose verfolgt [43]. Zwei Studien aus dem Jahr 2011 zeigen nun aber, dass bei enger Diagnosestellung¹³ und damit einem hoch selektiven Patientengut die Patienten durchaus von einem frühzeitigen Antibiotikaeinsatz profitieren [44], [45]. Da aber auch diese beiden Studien hinsichtlich Methodik, Veränderungen im Studienprotokoll und Umsetzbarkeit in der Praxis Kritik aufgeworfen haben, bleibt offen, ob eine Anpassung der Therapieempfehlungen in den nächsten Jahren zu erwarten ist, respektive ob die Ergebnisse eine Relevanz in der praktischen, alltäglichen Betreuung von Patienten mit akuter Otitis Media entfalten [46].

Harnwegsinfektionen

Die Bewertung der Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen (bundesweite Antibiotikaverordnungsrate: 57,5%) stellt sich ausgesprochen schwierig dar, da bei diesem Krankheitsbild je nach Fachgesellschaft unterschiedliche Therapieregime in den Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Urologie: S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen, AWMF-Register-Nr. 043/044 [47]; DEGAM: S3-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“, AWMF-Register-Nr. 053/001 [34]) empfohlen werden. Aus internationaler Sicht (siehe ESAC-Qualitätsindikator S. 9f.) und auch aus Sicht der deutschen Gesellschaft für Urologie wäre eine hohe Antibiotikaverordnungsrate bei Harnwegsinfektionen wünschenswert, da auf diese Weise eine schnellere Symptomreduktion und eine weitgehende mikrobiologische Sanierung erfolgen kann [33]. Die DEGAM hingegen hält nicht zuletzt auf Grund der Spontanheilungsrate von 30-50% [32] und der nicht zu erwartenden abwendbaren gefährlichen Verläufe den primären Verzicht auf Antibiotika („Abwarten“) für eine probate Therapieoption¹⁴.

13 Zusätzlich zu den typischen Symptomen wie Ohrenschmerzen, Fieber oder auch respiratorischen Symptomen muss durch eine pneumatische Otoskopie eine Vorwölbung, eine verminderte oder fehlende Beweglichkeit, eine Farbänderung oder ein Flüssigkeitsspiegel des Trommelfells dokumentiert worden sein. Zusätzlich wird ein entzündliches Zeichen des Trommelfells wie Rötung, Gefäßzeichnung oder gelbliche Verfärbungen gefordert

14 In der DEGAM-Leitlinie zu Harnwegsinfekten wird zudem ausdrücklich auf die Möglichkeit des Abwartens als Therapieregime verwiesen und auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie findet das Minderheitenvotum der DEGAM Niederschlag.

Jedoch besteht nicht nur hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen Antibiotika Dissens zwischen den Fachgesellschaften, auch die Wahl des probaten Antibiotikums ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie sieht Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin und Pivmecillinam als Mittel der Wahl bei einer unkomplizierten Zystitis an. Cotrimoxazol/Trimethoprim, Fluorchinolone, Cephalosporine und Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor sollten hingegen nur unter Kenntnis der lokalen E. coli-Resistenzrate (<20%) und wenn kein Mittel der ersten Wahl genutzt werden kann, zum Einsatz kommen [46]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin geht hingegen davon aus, dass Trimethoprim und seine Kombinationen trotz der zunehmenden Resistenzen weiterhin gute Behandlungserfolge verzeichnen und eine empirische Therapie daher primär mit diesen Wirkstoffen begonnen werden sollte. Die von der Gesellschaft für Urologie favorisierten Wirkstoffe sind aus Sicht der DEGAM hingegen eher Mittel der zweiten Wahl, zumal die Verschreibung von Nitrofurantoin bei einer unkomplizierten Harnwegsinfektion als Off-label-Einsatz anzusehen ist [34]. Zu dieser Einschätzung kommt die DEGAM, da Nitrofurantoin laut Fachinformation nur zum Einsatz kommen darf, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind [48]. Allerdings stünde mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) sehr wohl eine entsprechende Alternative zur Verfügung. Außerdem besteht bei Nitrofurantoin die Angst vor einer interstitiellen Pneumonie und Lungenfibrose als Nebenwirkung. Bei kurzfristigem Einsatz scheinen pulmonale Nebenwirkungen jedoch eher unwahrscheinlich und werden im Ausland auch eher unkritisch gesehen, was auch zu einer Therapieempfehlung in der aktuellen Leitlinie „Urological Infections“ der European Association of Urology (EAU) geführt hat [49]. Die beiden anderen Antibiotika der ersten Wahl aus Sicht der Gesellschaft für Urologie werden zwar nicht explizit problematisiert, bergen aber in der Praxis auch gewisse Schwierigkeiten, da Pivmecillinam in Deutschland nicht verfügbar ist und Fosfomycin-Trometamol, welches auf Grund der Einmalgabe für den Patienten eine durchaus attraktive Therapieoption darstellt, für Personen mit einem Körpergewicht von unter 50 kg nicht geeignet ist.

Einigkeit zwischen den Fachgesellschaften besteht nur dahingehend, dass von einem primären Chinolon-Einsatz abgesehen werden sollte, da einerseits zunehmend Resistenzen (im hausärztlichen Setting bis zu 10%) gegen diese sehr potenten Antibiotika, welche für schwerwiegendere Erkrankungen weiterhin vollumfänglich einsetzbar bleiben sollten, beobachtbar sind und andererseits potenziell problematische Nebenwirkungen (z.B. zentralnervöse Störungen, Seenschäden) auftreten können. Zudem scheitern Fluorchinolone oft bei Patientinnen mit Staphylococcus saprophyticus-Infektionen und sind in der Schwangerschaft kontraindiziert [34].

Für den niedergelassenen Arzt ergibt sich aus dieser Gemengelage eine schwierige Entscheidungssituation, ob und falls ja, zu welchem Antibiotikum er greifen soll. Zusätzlich werden insbesondere Patientinnen, die bereits einen Harnwegsinfekt hatten und mit einem Chinolon behandelt wurden, auf Grund der schnellen und nachhaltigen Besserung der Beschwerden um die erneute Verordnung eines Chinolons bitten, und auch viele Ärzte haben in den letzten Jahren ausgesprochen gute Erfahrungen mit Chinolonen bei Harnwegsinfekten gemacht, so dass, wenn ihre Patienten nicht von Resistenzproblematiken betroffen sind, sie ihr Verschreibungsverhalten hinsichtlich der Antibiotikawahl nicht unbedingt hinterfragen werden. Denn die Frage, welches Antibiotikum sie stattdessen wählen sollten, ist scheinbar auch für die Fachgesellschaften nicht völlig eindeutig zu beantworten. Eine getrennte Betrachtung der Verordnungsraten durch Hausärzte bzw. Urologen kann dem zweiten Teil der Analyse entnommen werden.

Limitationen

Die Zusammenführung von Diagnosedaten und Arzneimittelverordnungsverfahren ist ein experimentelles Feld. Die Qualität der Zusammenführung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die auch außerhalb der eigenen Reichweite liegen und sich dementsprechend den internen Kontrollmechanismen entziehen. Es wurden jedoch alle festgestellten Datenauffälligkeiten eingehend geprüft und die Regionen bei begründeten Zweifeln (siehe Thüringen und Hamburg) aus der Analyse ausgeschlossen. Auffällige Verordnungsraten treten neben den ausgeschlossenen Regionen auch in der Bundeshauptstadt auf. Berlin hat erstaunlich

niedrige Raten, es zeigen sich aber keine Indizes für einen Datenfehler. Bei der Betrachtung der definierten Erkrankungen entfallen 3,4% aller Antibiotikapatienten auf Berlin. Werden alle Antibiotikaverordnungen des Jahres 2009 unabhängig vom Einsatzgrund herangezogen, so entfallen 3,3% der Antibiotikaverordnungen auf Berlin. Es gibt also keinen Widerspruch zwischen der erkrankungsspezifischen Betrachtungsweise und der allgemeinen Verordnungszahl, wie dies beispielsweise in Thüringen der Fall ist. Auch lassen sich keine quartalspezifischen Auffälligkeiten feststellen.

Eine gravierende Veränderung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte ist ggf. mit Ausnahme bei Harnwegsinfektionen jedoch nicht anzunehmen. Werden die allgemeinen Verordnungsdaten der Jahre 2009–2012 herangezogen, wird deutlich, dass das verordnete Gesamtvolumen gemessen in DDD 2012 im Vergleich zu 2009 geringfügig, d.h. um 4,6%, gesunken ist. Die Anteile der einzelnen Stoffgruppen an den Verordnungen sind über die Jahre ausgesprochen konstant geblieben. So haben die Chinolone (J01M) in 2009 einen Verordnungsanteil von 10,2% und von 10,7% in 2012 gehabt. Es kam also trotz der vermehrten Warnungen über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (z. B. Moxifloxacin, Rote Hand Brief vom 11.02.2008) und Indikationseinschränkungen (Levofloxacin, September 2012) zu keiner Veränderung des Verschreibungsverhaltens. Zu den einzig nennenswerten Verschiebungen kam es in den Gruppen J01C (Beta-lactam-Antibiotika, Penicilline) und J01D (Andere Beta-Lactam-Antibiotika). Während der Anteil der Antibiotika der Gruppe J01C von einem DDD-Anteil von 30,4% in 2009 auf 28,2% in 2012 gesunken ist, stieg der Anteil der Antibiotika der Gruppe J01D am Verordnungsvolumen im gleichen Zeitraum von 16,2% auf 20,9%. Es hat also in den letzten Jahren einen leichten Rückgang beim Penicillineinsatz, dafür aber einen deutlichen Zuwachs bei den Cephalosporinen gegeben.

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. García-Rey C, Martín-Herrero JE, Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 3): 55-66
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): 579-87
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. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Hintergrundinformation: Zahlen über die Antibiotikaabgabe 2011 in der Tiermedizin nach Regionen und Wirkstoffklassen. BVL. Berlin, 2013a. Link: http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2013/2013_07_30_hi_Antibiotikaabgabe.html
7. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Zweite Datenerhebung zur Antibiotikaabgabe in der Tiermedizin. BVL. Berlin, 2013b. Link: http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2013/2013_11_11_pi_Abgabemengen.html
8. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9): 2037-40
9. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zu den Auswirkungen des Antibiotika-Einsatzes in der Tierproduktion. BfR. Berlin, 2013. Link: http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_den_auswirkungen_des_antibiotika_einsatzes_in_der_tierproduktion-128153.html
10. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotikaresistenz. Berlin, 2013. Link: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz.html>

11. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg. Germap 2010 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence - Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH. Rheinbach, 2011. Link: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bundesministerium für Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMUNR). DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin 2011. Link: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Antibiotikaresistenzstrategie/111113_DART_Entwurf_Druck.pdf
13. Cockburn J & Pit S. Prescribing behaviour in clinical practice: Patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations - A questionnaire study. *BMJ* 1997; 315 (7107): 520-23
14. Britten N & Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ* 1997; 315 (7121): 1506-10
15. Himmel W, Lippert-Urbanke E, Kochen MM. Are patients more satisfied when they receive a prescription? The effect of patient expectations in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15 (3): 118-22
16. Velasco 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. Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut. Berlin 2009. Link: https://ars.rki.de/download/2009-02-06EVA_BMG-Schlussbericht.pdf
17. O'Dowd A. Government's antimicrobial resistance strategy will have real impact, UK ministers promise. *BMJ* 2014; 348: g2135
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin 2011. Link: http://mobile.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf
19. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland - Vier Jahre Antibiotika-Resistenz Surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1370-1376
20. European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC). The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net) – Reporting Protocol. Stockholm 2013. Link: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2013_EARS-Net_Reporting-Protocol.pdf
21. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bundesministerium für 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
22. Augustin, J, Mangiapane S, Kern W. Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich. Versorgungsatlas - Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI). Berlin, 2012. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/26/Antibiotika_Bericht_final.pdf
23. Nyquist A, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic Prescribing for Children with Colds, Upper Respiratory Tract Infections, and Bronchitis. *JAMA* 1998; 279 (11): 875-877
24. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, Mierzecki A, Chlabicz S, Torres A, Almirall J, Davies M, Schaberg T, Mölstad S, Blasi F, De Sutter A, Kersnik J, Hupkova H, Touboul P, Hood K, Mullee M, O'Reilly G, Brugman C, Goossens H, Verheij T; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13 (2): 123129. Link: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(12\)70300-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(12)70300-6/fulltext)
25. Ott S. Von Bronchitis bis Influenza: Tiefe Atemwegsinfektionen – Indikation zur Antibiotikatherapie genau prüfen! *Notfall & Hausarztmedizin* 2009; 35 (10): 467-475
26. World Health Organization (WHO). The Current Evidence for the Burden of Group A Streptococcal Diseases. Geneva, 2005

27. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Halsschmerzen [DEGAM-Leitlinie 14, Langfassung; AWMF-Register-Nr. 053/010]. Omikron Publ. Düsseldorf, 2009b. Link: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-14_Langfassung_ZD.pdf
28. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD000023.
29. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of Otitis Media During the First Seven Years of Life in Children in Greater Boston: A Prospective, Cohort Study. *J Infect Dis* 1989; 160 (1): 83-94
30. Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD000219
31. Akkerman AE. Analysis of under- and overprescribing of antibiotics in acute otitis media in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (3): 569-574
32. Fünfstück R, Wagenlehner F, Ölschläger T, Naber K. Harnwegsinfektionen - Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 137 (05): 198-201
33. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG. Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. *Urologe A* 2010; 49 (2): 253-261
34. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Brennen beim Wasserlassen. Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekt [DEGAM-Leitlinie 1, Langfassung; AWMF-Register-Nr. 053/001]. Omikron Publ. Düsseldorf, 2009a. Link: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001I_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2011-04.pdf
35. Wagner D, Bautsch W, Claußen K, Eiffert H, Esser J, Schierholz R, Schwegmann K. Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich - Indikation und Dosierung. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA). Hannover 2013
36. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Antibiotika-Resistenzen ein wachsendes Problem. AIS Newsletter vom 17. April 2014. Link: http://www.kbv.de/html/newsletter/6650_8854.php
37. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crime S, Verheij TJM, Little P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality & Safety* 2011; 20 (9): 764-772
38. Tauchnitz C, Handrick W. Antibiotika-Verordnungen. Zu den Ursachen der großen regionalen Unterschiede von Antibiotika-Verordnungen durch Arztpraxen in Deutschland. *Ärzteblatt Sachsen* 2009; 20 (6): 263-264. Link: http://www.aerzteblatt-sachsen.de/pdf/sax09_263.pdf
39. Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007; 335 (7627): 982
40. Poggensee G, Gilsdorf A, Buda S, Eckmanns T, Claus H, D, RKI Working Group Pandemic Influenza, Krause G & Haas W. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: From initiation to acceleration. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10: 155. Link: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-10-155.pdf>
41. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong ICK. Effect of Antibiotics for Otitis Media on Mastoiditis in Children: A Retrospective Cohort Study Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pediatrics* 2009; 123 (2): 424-430
42. Del Mar CB, Glasziou PP, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997; 314 (7093): 1526
43. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie - Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals [AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 017/066]. AWMF. Düsseldorf, 2010. Link: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-066_S2_Antibiotikatherapie_der_Infektionen_an_Kopf_und_Hals_abgefahren.pdf
44. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *N Engl J Med* 364 (2): 116-126
45. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jenkins C, Pope MA, Balentine TL, Barbadora KA. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *N Engl J Med* 2011; 364 (2): 105-115
46. arznei-telegramm. Blickpunkt - Akute Otitis media: zum Nutzen von Antibiotika. *arznei-telegramm* 2011; 42 (2): 17-18. Link: <http://www.arznei-telegramm.de/register/G6933GB.pdf>

47. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen [AWMF-Register-Nr. 043/044]. AWMF. Düsseldorf, 2010. Link: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf
48. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste 2013 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte (53. Auflage). Frankfurt am Main, 2013
49. European Association of Urology (2013): Guidelines on Urological Infections. Unter Mitarbeit von M. Grabe, T.E Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G Naber, R.S Pickard et al.

Anhang 1: Berücksichtigte Diagnosen

ICD-10 Code	Bezeichnung
Atemwegsinfektion	
J00	Akute Rhinopharyngitis (Erkältungsschnupfen)
J01	Akute Sinusitis
J04	Akute Laryngitis und Tracheitis
J06	Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege
J20	Akute Bronchitis
J21	Akute Bronchiolitis
J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet
Pharyngitis/Tonsillitis	
J02	Akute Pharyngitis
J03	Akute Tonsillitis
Scharlach	
A38	Scharlach
Pneumonie	
J13	Pneumonie durch Streptococcus pneumoniae
J14	Pneumonie durch Haemophilus influenzae
J15	Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert
J16	Pneumonie durch sonstige Infektionserreger, anderenorts nicht klassifiziert
J18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet
Otitis media	
H65	Nichteitrige Otitis media
H66	Eitrige und nicht näher bezeichnete Otitis media
Harnwegsinfekt	
N30	Zystitis
N39.0	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet

Anhang 2: Ein- und ausgeschlossene Fälle (für jedes Quartal separat durchgeführt; Angaben für gesamt)

Schritt	Ein-/Ausschlusskriterium	Anzahl der (verbleibenden) Fälle	Anzahl ausgeschlossen	kumulierte Anzahl ausgeschlossen	Anteil ausgeschlossen	Anteil ausgeschlossen gesamt
1	Patienten mit mindestens einer der untersuchten Diagnosen	42.265.466				
2	Ausschluss der Patienten mit Ausschlussdiagnosen	38.908.933	3.356.533	3.356.533	7,9	7,9
3	Ausschluss der Patienten, die unterschiedliche Ärzte aufgesucht haben	34.297.545	4.611.388	7.967.921	11,9	18,9
4	Ausschluss der Patienten mit mehr als einer der untersuchten Diagnosen	30.998.833	3.298.712	11.266.633	9,6	26,7
5	Ausschluss der Patienten, deren Arzt keine eindeutige KV-Zuordnung besitzt	30.998.829	4	11.266.637	0,0	26,7
6	Ausschluss der Patienten aus Hamburg und Thüringen	26.802.572	4.196.257	15.462.894	13,5	36,6