



Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung

Update 2013/2014 mit regionalisierten Trendanalysen für den Zeitraum 2008 bis 2014 und Schwerpunkt zur Verordnung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen

Jörg Bätzing-Feigenbaum¹ • Maike Schulz¹ • Mandy Schulz¹ • Ramona Hering¹ • Jana Gisbert Miralles¹ • Winfried V. Kern²

¹ Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Berlin

² Abteilung Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg

Abstract

Hintergrund:

Aufgrund der zunehmenden Probleme mit Antibiotikaresistenz und Superinfektionen durch *Clostridium difficile* werden Analysen der Entwicklung der Antibiotikaverordnung in Deutschland als wesentliche Voraussetzung für gezielte Qualitätssicherungsmaßnahmen angesehen. Wir haben vertragsärztliche Arzneiverordnungsdaten von Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) der Jahre 2008 bis 2014 ausgewertet, um Besonderheiten in der altersgruppenspezifischen und regionalen jüngeren Entwicklung von Antibiotikaverbrauchsmustern in Deutschland zu beschreiben.

Methodik:

Berücksichtigt wurden alle ärztlichen Verordnungen von Fertigarzneimitteln mit dem ATC-Code J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung). Verordnungsvolumina wurden als definierte Tagesdosen (DDD) bezogen auf 1.000 GKV-Versicherte und Jahr für die Alterssegmente <15-Jährige, 15-69-Jährige und ≥70-Jährige bundesweit und bundeslandspezifisch analysiert. Mittels Joinpoint-Regression wurden Trends im Sinne von mittleren jährlichen Änderungen der Verordnungsdichte in Prozent berechnet und auf statistische Signifikanz geprüft.

Ergebnisse:

Der ambulante Antibiotikaverbrauch blieb zwischen 2008 und 2014 insgesamt wie auch mit seinen regional unterschiedlichen Verordnungsdichten in Deutschland weitgehend stabil. Es fand sich bei den <15-Jährigen in allen Bundesländern ein signifikanter Rückgang der Verordnungsvolumina mit einem mittleren jährlichen Trend von -6,7 %. Geringer ausgeprägt und in den meisten Bundesländern statistisch nicht signifikant war ein diskret rückläufiger Trend des Verordnungsvolumens bei den ≥70-Jährigen, der überwiegend Fluorchinolone betraf, während bei den 15-69-Jährigen diskrete Aufwärtstrends zu beobachten waren. Für Cephalosporine wurde in allen Bundesländern ein signifikant ansteigendes Verordnungsvolumen (Trend +7,6 % bundesweit) errechnet, während die Verordnung von Fluorchinolonen in vielen Bundesländern diskret rückläufig war.

Korrespondierender Autor: Dr. Jörg Bätzing-Feigenbaum
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
Herbert-Lewin-Platz 3 - 10623 Berlin - Tel. (030) 4005-2419 - E-Mail: jbaetzing-feigenbaum@zi.de





Diskussion / Schlussfolgerung:

Neben dem im Untersuchungszeitraum insgesamt rückläufigen Antibiotikaverordnungsvolumen bei Kindern fanden sich deutliche Änderungen in der ärztlichen Verordnung von Antibiotikawirkstoffgruppen im ambulanten Bereich. Der in allen Bundesländern beobachtete ausgeprägte Anstieg der Verordnung von Cephalosporinen ist beachtungswürdig, da diese Substanzen mit ungünstigen Effekten auf die Resistenzentwicklung und Clostridium difficile assoziiert sein könnten und in aktuellen Leitlinien nicht als Mittel der Wahl empfohlen sind. Der rückläufige Verordnungstrend der Fluorchinolone bei älteren Patienten ist positiv zu beurteilen. Die äußerst differenzierten bundesland- und altersspezifischen Ergebnisse mit ihren regionalen Variationen und Besonderheiten sollten die Planung und erfolgreiche Umsetzung zielgerichteter, an die jeweiligen regionalen Verhältnisse angepassten Maßnahmen der Qualitätssicherung in der ambulanten Antibiotikatherapie ermöglichen und die entsprechenden Akteure fundiert unterstützen.

Schlagworte („Keywords“):

Antibiotika, Antibiotikaverordnung, Antibiotikaverbrauchssurveillance, ambulanter Versorgungsbereich, GKV-Versicherte, Fluorchinolone, Cephalosporine, Trendanalysen

Zitierweise:

Bätzing-Feigenbaum J, Schulz Maïke , Schulz Mandy, Hering R, Gisbert Miralles J, Kern WV. Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung - Update 2013/2014 mit regionalisierten Trendanalysen für den Zeitraum 2008 bis 2014 und Schwerpunkt zur Verordnung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Berichte Nr. 15/15-17. Berlin, 2015. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/interner-bereich/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=65>

Hintergrund

In 2014 hat der Versorgungsatlas erstmals bundesweite ambulante vertragsärztliche Verordnungsdaten systemisch angewandter Antibiotika nach Regionen und Altersgruppen ausgewertet und die Entwicklung für den Zeitraum 2008 bis 2012 mittels Trendanalysen beurteilt und veröffentlicht [1]. Es bestätigten sich die seit einiger Zeit verfügbaren deskriptiven Auswertungen zum Antibiotikaeinsatz in der ambulanten Versorgung in Deutschland, in denen teilweise deutliche regionale Unterschiede erkennbar waren [2-5]. Hinweise hierfür gibt es nicht nur aus Deutschland, sondern auch aus anderen Ländern [6-9]. Auch das aktuelle Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen hat darauf hingewiesen [10].

Deutschland gehört zwar zu den Ländern in Europa mit vergleichsweise geringem Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin [11], im internationalen Vergleich europäischer Staaten ist nach Analyse bestimmter Indikatoren allerdings erkennbar, dass in Deutschland bei ambulanten Indikationen möglicherweise ein vergleichsweise hoher Verbrauch von Cephalosporinen, insbesondere von Cephalosporinen mit breitem Spektrum, sowie speziell bei Atemwegsinfektionen von Fluorchinolonen vorliegen könnte, während umgekehrt vergleichsweise selten auf Basispenicilline zurückgegriffen wird [12,13]. Deutschland war 2012 eines der drei von 31 untersuchten europäischen Länder mit dem niedrigsten Penicillinverbrauch [14]. Dieser Befund ist dahingehend diskussionswürdig, dass es sich bei den Wirkstoffgruppen Cephalosporine und Fluorchinolone zwar um gut wirksame und zumeist auch gut verträgliche Substanzen handelt, sie aber gleichzeitig als problematisch bezüglich bakterieller Resistenzentwicklung und Superinfektionen mit *Clostridium difficile* gelten [15-20].

Vor allem bei Atemwegsinfektionen, die einerseits oft nicht bakteriell sondern viral verursacht sind und bei denen andererseits auch bei bakteriellen Infektionen in zahlreichen Studien der Nutzen einer Antibiotika-Therapie nicht gezeigt werden konnte, ist von vorhandenem Potential für eine weitere Reduzierung der Antibiotikaverordnungen ohne Nachteile für Therapieergebnis

und Patientenzufriedenheit auszugehen [21-29]. Vorrangiges Ziel sollte daher sein, die Umsetzung nachhaltig wirksamer Verhaltensänderung im Sinne einer leitliniengerechten Verordnung von Antibiotika hinsichtlich der gewählten Wirkstoffgruppen und der Ordnungsqualität zu fördern.

Ende 2008 wurde in Deutschland die erste Auflage einer nationalen Antibiotika-Resistenzstrategie („DART“) mit einem ehrgeizigen Fünfjahresplan verabschiedet [30]. Die Strategie wurde 2013 für einen weiteren Fünfjahresplan überarbeitet und inzwischen als zweite Auflage „DART 2020“ der Öffentlichkeit vorgestellt [31]. Ein wichtiges Ziel von DART war und ist eine repräsentative Surveillance von Antibiotikaresistenzen sowohl aus dem stationären als auch ambulanten Sektor. Weiterhin wird die Verfügbarkeit und Auswertung entsprechender Daten zum Antibiotikaeinsatz in diesen Bereichen als Grundlage für zukünftige Strategien und Interventionen zur Minimierung der Resistenzprobleme angestrebt. Von entscheidender Bedeutung sind in diesem Zusammenhang außerdem wiederholte Analysen der länder- und vor allem auch regionspezifischen Verordnungsmuster, da sich diese bzgl. der Versorgungsstrukturen, Patientenpopulationen und Bevölkerungscharakteristika sehr unterscheiden können, was wiederum die Indikationen für die Verordnung von Antibiotika beeinflussen kann, und zwar sowohl bezüglich der eingesetzten Wirkstoffe als auch der Verordnungsdichte.

Für die vorliegende Arbeit des Versorgungsatlas wurden zunächst die bevölkerungsbezogenen Antibiotikaverbrauchsdaten für 2013 und 2014 ausgewertet und als Ergänzung zur Voruntersuchung [1] interaktiv dargestellt. Außerdem wurde der Zeitraum für die Trendanalysen des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Versorgungssektor in Deutschland und seinen Regionen von 2008 auf 2014 ausgedehnt. Die Trends für diesen nunmehr siebenjährigen Zeitraum werden erstmals nach Regionen und Altersgruppen interaktiv kartografisch dargestellt. Außerdem wurde der Entwicklung bei der Verordnung der beiden aus infektionsepidemiologischer Sicht wichtigen Wirkstoffgruppen Cephalosporine und Fluorchinolone besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Die Daten stellen einen substantiellen Beitrag zur Diskussion der quantitativen Ziele im Rahmen von DART dar. Sie können eine zielgerichtete Hilfe für Interventionen zur Optimierung der ambulanten Antibiotikaverordnungsqualität darstellen und ergänzen bereits vorliegende Daten aus dem Bereich der stationären Antibiotikaverbrauchssurveillance, bei denen wiederholt ebenfalls auf die anhaltend häufige, partiell sogar ansteigende Verordnung vor allem von Cephalosporinen hingewiesen wurde [32-34].

Methoden

Datengrundlagen

Es wurden die vertragsärztlichen bundesweiten und kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V der Jahre 2008 bis 2014 verwendet. Die Daten basieren auf allen Arzneimittelrezepten ohne zahnärztliche Verordnungen, die von den Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei Apotheken im Untersuchungszeitraum eingelöst wurden. Nicht enthalten sind entsprechende Daten aus der Privaten Krankenversicherung (PKV). Die pseudonymisierten Daten enthalten Angaben zu folgenden Parametern:

- zum verordneten Arzneimittel, u. a. die Pharmazentralnummer (PZN), Abgabedatum und Preis;
- zum Arzt, u. a. die pseudonymisierte lebenslange Arztnummer (LANR), die Kassenärztliche Vereinigung (KV) und die Facharztgruppe; sowie
- zum Patienten, u. a. die pseudonymisierte Versichertennummer, das Institutskennzeichen des Kostenträgers (Krankenkassen-IK), Geburtsjahr und -monat, KV-Bereich des Wohnorts.

Berücksichtigt werden alle Verordnungen von Fertigarzneimitteln, deren ATC-Codes (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, ATC) der Gruppe J01 (Antibiotika zur systemischen Anwendung) zugeordnet sind. Für die unterschiedlichen antibiotischen

Wirkstoffe werden jeweils definierte mittlere Tagesdosen (defined daily doses, DDD) festgelegt. Die amtliche Fassung wird als ATC-Klassifikation mit DDD seit 2004 einmal jährlich vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlicht und steht auch über das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) zur Verfügung [35,36]. Die Zuweisung der ATC-Codes erfolgt über die PZN mittels der jeweils gültigen WIdO-Stammdatei. Die Wirkstoffe der ATC-Gruppe J01 werden für die Analysen unter pharmakologischen Gesichtspunkten in insgesamt zehn verschiedene Antibiotikawirkstoffklassen unterteilt [1]. Die Wirkstoffgruppe Metronidazol wurde ausgeschlossen, da dieser Wirkstoff im ambulanten Bereich oral nicht über die Gruppe J01 sondern als antiparasitäres Mittel kodiert ist. Die in die Untersuchung einbezogenen oral verfügbaren Cephalosporine und die Fluorchinolone sind mit ATC-Codes und Gruppierung unter pharmakotherapeutischen Gesichtspunkten in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die in diese Auswertung nicht eingeschlossenen zahnärztlichen Verordnungen machen gemäß den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht ganz 10 % aller im Bereich der GKV verordneten Antibiotika aus [37]. Das Verordnungsspektrum unterscheidet sich stark vom ärztlichen Bereich. Es überwiegt mit 50 % deutlich Clindamycin gefolgt von Penicillin und Aminopenicillinen mit 42 %. Andere Antibiotika, insbesondere Fluorchinolone und Cephalosporine, spielen nur eine sehr untergeordnete Rolle [37].

Referenzpopulation

Als Referenzpopulation wurde jahresbezogen für den Untersuchungszeitraum 2008 bis 2014 die Grundgesamtheit aller GKV-Versicherten gemäß KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [38] definiert. Die Studienpopulation lässt sich u. a. nach bestimmten in dieser Statistik vorgegebenen Altersbereichen und Regionen (Bundesland, KV-Bereich) stratifizieren. Die den Berechnungen zugrunde liegende Referenzpopulation ist nach Jahren, Bundesländern und den für diese Studie gewählten drei Altersbereichen (<15 Jahre, 15-69 Jahre und ≥70 Jahre) in einer Tabelle im Anhang verfügbar (Tabelle A-2).

Auswertung und Statistik

Die AVD-Daten und die Daten der Referenzpopulation bilden die Berechnungsgrundlage für den bevölkerungsbezogenen Antibiotikaverbrauch. Diese können als regionale Verordnungsprävalenzen direkt altersstandardisiert sowie insgesamt altersspezifisch berechnet werden. Aus einer Reihe pharmakoepidemiologischer Maßzahlen, wie z. B. Anzahl der Verordnungen, DDD oder Patienten mit Antibiotikaverordnung pro 1.000 GKV-Versicherte [1], wurden in dieser Studie ausschließlich DDD untersucht.

Trendanalysen zur Beurteilung der Entwicklung der Verordnungsprävalenzen über die Zeit wurden mittels der so genannten Joinpoint Regression berechnet. Diese Art der Regressionsanalyse findet vorrangig bei der Trendanalyse von Inzidenz-/Mortalitätsraten

von Krebserkrankungen Anwendung. Die Raten werden hierbei als Funktion der Zeit modelliert. Die Modellanpassung basiert auf der kleinsten Quadrate-Methode. Bei hinreichend langen Zeitreihen können Trendumkehrpunkte (so genannte „joinpoints“) geschätzt werden. Die Joinpoint Software bestimmt also die Zeitpunkte und Intervalle der „joinpoints“ sowie die dazugehörigen Anstiege bzw. die jährlichen prozentualen Veränderungsrate („annual percent change“, APC). Aufgrund der relativ kurzen Zeitreihe in der vorliegenden Studie wurde auf die Bestimmung von „joinpoints“ verzichtet und für das betrachtete Zeitintervall von 2008 bis 2014 nur die APC-Werte (insgesamt und nach Bundesländern) ausgegeben. Als Signifikanzniveau wurde in allen Analysen $\alpha=0,05$ verwendet. Für die Berechnungen wurde das Joinpoint Regression Program Version 4.1.0 (vom 25.04.2014) verwendet [39,40].

Wirkstoffgruppe bzw. Einzelwirkstoff	ATC-Codes	Untergruppen
Cephalosporine		
Cefalexin	J01DB01	1. Generation
Cefadroxil	J01DB05	1. Generation
Cefuroxim	J01DC02	2. Generation
Cefaclor	J01DC04	2. Generation
Cefixim	J01DD08	3. Generation
Cefpodoxim	J01DD13	3. Generation
Ceftibuten	J01DD14	3. Generation
Fluorchinolone		
Ciprofloxacin	J01MA02	Gruppe 1(*)
Levofloxacin	J01MA12	Gruppe 2(*)
Moxifloxacin	J01MA14	Gruppe 2(*)
Ofloxacin(**)	J01MA01	Gruppe 3(*)
Enoxacin	J01MA04	Gruppe 3(*)
Norfloxacin	J01MA06	Gruppe 3(*)

Tabelle 1: Wirkstoffe und ATC-Codes der in die Untersuchung einbezogenen Cephalosporine und Fluorchinolone mit Untergruppen

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

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

Ergebnisse

Entwicklung der Antibiotika-Verordnungen insgesamt

Der ambulante Antibiotikaverbrauch blieb zwischen 2008 und 2014 insgesamt weitgehend stabil (Abbildung 1). 2014 betrug die Verbrauchsdichte 4.740 DDD pro 1.000 GKV-Versicherte und Jahr (ohne zahnärztliche Verordnungen). Über alle Altersgruppen hinweg war der Trend im Untersuchungszeitraum zwar minimal rückläufig (jährlicher Trend mit einem APC-Wert von -0,5 %). Dieser Trend war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,46$), unabhängig auch vom jeweiligen Ausgangsniveau 2008, das regional sehr unterschiedlich hoch gelegen hatte. Bei Betrachtung der Altersgruppen zeigten sich allerdings unterschiedliche Entwicklungen (Abbildung 1).

Bei Kindern wurde ein deutlicher Rückgang des jährlich verordneten Antibiotikagesamtvolumens beobachtet. Der bisherige Höchststand lag in 2009 bei fast 6.000 DDD pro 1.000 GKV-Versicherte in diesem Altersbereich und sank bis 2014 auf knapp unter 4.000 DDD/1.000 (Abbildung 1). Der Rückgang wurde in allen Regionen gesehen, wiederum unabhängig von der jeweils unterschiedlichen Ausgangssituation. Die Trendanalyse mittels Joinpoint Regression zeigte in allen 16 Bundesländern einen signifikanten Rückgang der Antibiotikaverordnungen bei den Kindern. Der jährliche Rückgang betrug bundesweit -6,7 % ($p<0,01$) und lag in den Bundesländern zwischen -4,4 % in Bremen und -9,8 % in Thüringen (Tabelle A-3 im Anhang).

Im Altersbereich ≥ 70 Jahre fand sich ebenfalls ein rückläufiger Trend, der aber sehr viel schwächer und im Bundesdurchschnitt statistisch nicht signifikant war (-1,6 %; $p=0,18$). Hier fanden sich regionale Besonderheiten: Der Trend bei den Älteren in Sachsen-Anhalt und Thüringen war deutlicher und statistisch signifikant rückläufig (jährlicher Trend -3,7 % bzw. -13,3 %; jeweils $p<0,01$). Für den Altersbereich 15-69 Jahre fand sich insgesamt ein geringer Anstieg in der Verbrauchsdichte (+0,6 %; $p=0,42$). Nur in zwei Bundesländern, Bremen und Thüringen, waren diese Aufwärtstrends signifikant (Tabelle A-3).

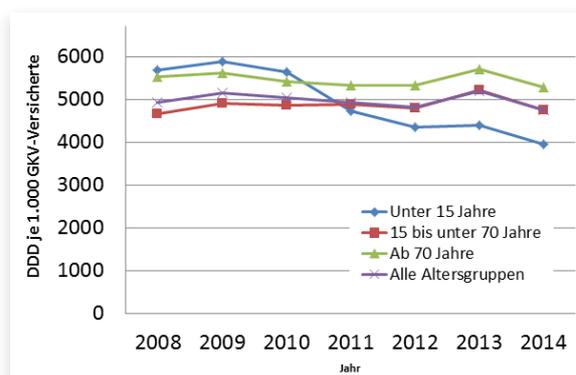


Abbildung 1: Entwicklung der jährlich in der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung bundesweit verordneten Antibiotika in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte insgesamt und in drei Altersbereichen über den Zeitraum 2008 bis 2014

Entwicklung der Verordnungsvolumina nach Antibiotikawirkstoffgruppen

Die Anteile der verschiedenen Antibiotikawirkstoffgruppen unterschieden sich deutlich in den drei Alterssegmenten, was zum einen durch altersspezifische Kontraindikationen bedingt ist, aber auch mit altersspezifisch unterschiedlichen Erkrankungshäufigkeiten assoziiert sein dürfte. Die Anteile von Tetracyklinen, Sulfonamiden/Trimethoprim, Makroliden/Clindamycin und den Basispenicillinen lagen 2014 niedriger als 2008. Der Anteil von Cephalosporinen ist dagegen im gleichen Zeitraum gestiegen (Abbildung 2).

Der Anteil der Fluorchinolone am Antibiotikagesamtverordnungsvolumen zeigte sich im Alterssegment der 15-69-Jährigen stabil (jährlicher Trend -0,6 %; $p=0,38$), während er bei den Älteren leicht zurückging (jährlicher Trend -2,9 %; $p<0,001$) (Tabelle A-3).

Auffällig ist der deutlich größere Anteil der Cephalosporine am Verordnungsvolumen in allen drei Alterssegmenten in 2014 im Vergleich zu 2008 (Abbildung 2). Für die Verordnungsdichte der Cephalosporine errechnete sich über alle Alterssegmente ein mittlerer Anstieg pro Jahr von +7,6 % (signifikant mit $p<0,01$) (Tabelle A-3). Dieser Trend erwies sich auch bei Betrachtung der Verordnungsraten anstelle der Verordnungsvolumina (DDD) in einer vergleichbaren Größenordnung, sodass diese Entwicklung nicht durch Verwendung von höheren Dosen als früher üblich bedingt sein dürfte.

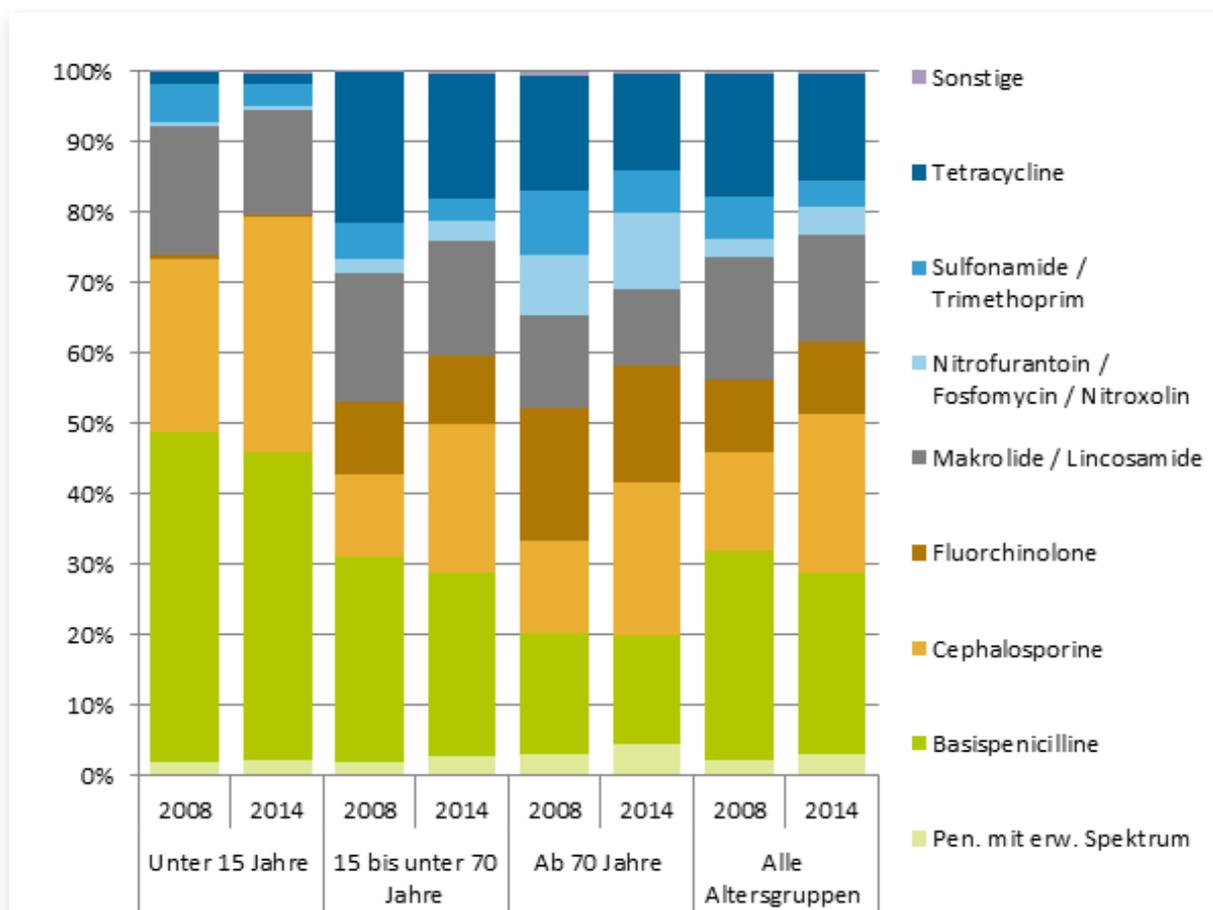


Abbildung 2: Entwicklung des jeweiligen Anteils von neun Antibiotikawirkstoffgruppen am jährlich in der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung bundesweit verordneten Antibiotikagesamtvolumen in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte insgesamt und in drei Altersbereichen im ersten und letzten Jahr des Beobachtungszeitraums 2008 bis 2014

Wirkstoffgruppe	DDD (%)		Verordnungen (%)	
	2008	2014	2008	2014
Basispenicilline	29,7	25,7	20,8	17,9
Penicilline mit erweitertem Spektrum	2,1	3,1	3,2	4,8
Cephalosporine	14,0	22,6	16,0	21,9
Fluorchinolone	10,3	10,1	18,1	17,3
Makrolide/Clindamycin	17,4	15,1	22,6	19,4

Tabelle 4: Vergleich der Anteile (in %) der Verordnungen versus Anteile (in %) der Tagesdosen (in DDD) für Basispenicilline, Penicilline mit erweitertem Spektrum (Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen und Flucloxacillin), Cephalosporine, Fluorchinolone und Makrolide/Clindamycin zwischen 2008 und 2014 (an 100 % fehlende Anteile entfallen auf weitere Wirkstoffgruppen)

2014 waren Cephalosporine in der Tat die am häufigsten ambulant verordnete Antibiotikawirkstoffgruppe. Auch ihr Verordnungsvolumen hat sich seit 2008 nahezu verdoppelt und erreichte mit 22,6 % fast den Anteil der Basispenicilline von 25,7 %. In 2008 lag der Anteil für die Cephalosporine noch bei 14 % und für die

Basispenicilline bei 29,7 % (Tabelle 4). Für die Gruppe der unter 15-Jährigen ist die Vergrößerung des Anteils der Cephalosporine an der Gesamtverordnung bei deutlicher Reduktion des absoluten Gesamtverordnungsvolumens und gleichzeitig geringer Reduktion der Verordnungen insgesamt hervorzuheben.

Regionale Besonderheiten bei der Verordnung von Fluorchinolonen und Cephalosporinen

Die regionalen Unterschiede der Fluorchinolonverordnung waren 2008 vor allem durch einen etwas höheren Verbrauch im Südwesten (Saarland, Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg) und einen vergleichsweise geringen Verbrauch in den meisten neuen Bundesländern (Thüringen, Sachsen, Brandenburg einschließlich Berlin) gekennzeichnet. Eine Besonderheit war der ungewöhnlich hohe Verbrauch bei den Älteren in Thüringen. Die Entwicklung des Verbrauchs bis 2014 zeigte über alle Altersbereiche ab 15 Jahren in einigen Regionen leicht rückläufige Trends, die in Baden-Württemberg (APC von -1,7; $p < 0,01$), Brandenburg (-2,72; $p = 0,04$) und Bayern (-1,4; $p = 0,04$) signifikant waren. Vor allem bei den GKV-Versicherten ab 70 Jahre waren die Trends dagegen in fast allen Bundesländern außer Schleswig-Holstein, Hamburg und Bremen signifikant. Die APC-Werte mit rückläufigen Jahrestrends lagen dabei zwischen -1,1 % in Hamburg und -10,3 % in Thüringen, lediglich in Bremen war ein zunehmender, aber nicht signifikanter Trend erkennbar (Tabelle A-3).

Bei der Betrachtung der Untergruppen wurde erkennbar, dass der Anteil der Fluorchinolone der Gruppe 3 (im wesentlichen Norfloxacin) sowohl 2008 als auch 2014 sehr niedrig und in der Tendenz 2014 sogar weiter rückläufig war. Dafür hat Ciprofloxacin (Gruppe 1) in den meisten Regionen zugenommen (Tabelle A-5 im Anhang und interaktive Karten im Versorgungsatlas). Das Verordnungsvolumen der Fluorchinolone der Gruppe 2 (Indikation bei Atemwegsinfektionen) ist bundesweit relativ und absolut in beiden Altersbereichen zurückgegangen, ein Trend, der sich auch in allen Bundesländern unabhängig von unterschiedlich hohen Ausgangsniveaus findet (Tabelle A-5).

Ein etwas anderes Bild ergibt sich bei den Cephalosporinen (Tabellen A-3 und A-6 im Anhang). Der beobachtete Anstieg im Verordnungsvolumen bundesweit findet sich auch in allen Bundesländern, wobei die Spanne der jährlichen APC-Trendwerte zwischen +5,6 % in Sachsen und +9,1 % in Rheinland-Pfalz liegt. In den Alterssegmenten der 15-69-Jährigen und der Älteren findet sich ein ähnliches Bild

mit signifikanten Steigerungen in allen Bundesländern, wobei die Trends im Mittel bei +10,7 % bzw. +8,1 % pro Jahr liegen (Tabelle A-3). Bei den Kindern und Jugendlichen beobachtet man dagegen in 14 von 16 Bundesländern leicht negative Trends, der in Sachsen sogar statistisch signifikant war (-8,5 %; $p = 0,02$). Hier stieg wie auch bundesweit der relative Anteil von Cephalosporinen am Gesamtverordnungsvolumen dennoch an.

Darüber hinaus lässt sich erkennen, dass die Bedeutung der Cephalosporine der ersten Generation in 2014 im Vergleich zu 2008 weiter zurückgegangen ist (Tabelle A-6 und interaktive Karten im Versorgungsatlas). Sie spielen lediglich in der Kinder- und Jugendmedizin noch eine geringe Rolle. Der Anteil der Cephalosporine der zweiten Generation (hier ist es in erster Linie Cefuroximaxetil) hat gegenüber denen der ersten und dritten Generation in allen Alterssegmenten und allen Bundesländern in 2014 im Vergleich zu 2008 teilweise deutlich zugenommen (siehe auch Tabelle A-6). Die Drittgenerationscephalosporine wurden von denen der zweiten Generation auch in den neuen Ländern zurückgedrängt, wo in 2008 die Wirkstoffe der dritten Generation noch Anteile von deutlich über 50 % hatten (z. B. Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt).

Differenzierte interaktive Darstellung der Verordnungsentwicklung nach Bundesländern und Altersbereichen unter www.versorgungsatlas.de

Im Versorgungsatlas unter www.versorgungsatlas.de werden die erzielten Ergebnisse dieser Studie differenziert nach Altersbereichen und Bundesländern bzw. KV-Bereichen dargestellt. Die Daten werden aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit dieser komplexen Untersuchung in drei Themenblöcken angeboten:

1. Die Fortschreibung des bevölkerungsbezogenen Antibiotikagesamtverbrauchs wird als Update 2013/2014 unter dem Thema „Entwicklung der ambulanten vertragsärztlichen Antibiotikaverordnungen in Deutschland seit 2008 im regionalen Vergleich. [2] Update 2013/2014“ veröffentlicht (Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=50>).

2. Die Trendanalysen der Verordnungsentwicklung für den Zeitraum 2008 bis 2014 werden unter dem Thema „Regionalisierte Trendanalysen zum Antibiotikaverbrauch in der ambulanten Versorgung 2008 bis 2014“ dargestellt (Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=1&uid=65>).
3. Die Ergebnisse des Schwerpunkts zur Verordnungsentwicklung bei den Cephalosporinen und Fluorchinolonen sind unter dem Thema „Verordnung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen in der ambulanten Versorgung in Deutschland 2008 bis 2014“ im Versorgungsatlas eingestellt (Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=1&uid=66>).

Diskussion

Im Rahmen dieser Studie konnten die bundesweiten, ambulanten vertragsärztlichen Arzneiverordnungsdaten der in der GKV versicherten Bevölkerung für einen Zeitraum von insgesamt sieben Jahren genutzt werden. Die Auswertung der Daten zeigt, dass es in diesem Zeitraum zwischen 2008 und 2014 nicht zu einer signifikanten Änderung des ambulanten Antibiotika-Verbrauchsvolumens gekommen ist. Dies ist positiv angesichts der Ergebnisse einer Untersuchung der europäischen Gesundheitsbehörde ECDC für den Zeitraum 2008 bis 2012, in der immerhin fünf von 22 diesbezüglich beurteilbaren Staaten einen signifikanten Aufwärtstrend und nur ein Staat einen Abwärtstrend verzeichneten [14].

Es wurden jedoch wesentliche Änderungen bei Wirkstoffgruppen, Altersgruppen und Regionen in Deutschland beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen <15 Jahre wurde in allen Bundesländern ein signifikanter Rückgang der Antibiotikaverordnungen beobachtet, während das Verbrauchsvolumen in der mittleren Altersgruppe insgesamt stabil blieb oder leicht anstieg. Bei den Älteren zeigte sich ein leichter Trend zum Verbrauchsrückgang in wenigen Regionen ab, vor allem bei der Verordnung von Fluorchinolonen. Am auffälligsten war das

über den gesamten Zeitraum und in allen Regionen einschließlich der neuen Bundesländer ansteigende Verordnungsvolumen von Cephalosporinen, relativ im Kindesalter und absolut im Erwachsenenalter. Dieser Trend dürfte ganz überwiegend Atemwegsinfektionen betreffen. Dies zeigen eigene indikationsspezifische Verordnungsdaten [23,24]. Die Beobachtung, dass im gleichen Zeitraum entsprechend weniger Basispenicilline, Makrolide und Tetrazykline eingesetzt wurden, Antibiotika mit überwiegender Indikation bei Atemwegsinfektionen, sowie schließlich ergänzende, saisonale Analysen und die speziellen Verordnungsdaten 2009 und 2013, beides Jahre, in denen eine besonders ausgeprägten Häufigkeit von grippeähnlichen Atemwegserkrankungen und Influenza selbst gemeldet wurde [41], wobei die Verordnungshäufigkeit von Oralcephalosporinen gleichermaßen variierte, bestätigt ebenfalls diese Entwicklung. Ein Trend in Deutschland zur vermehrten Verschreibung von Cephalosporinen zuungunsten von Makroliden, Basispenicillinen und Tetrazyklinen wurde auch bereits für den Zeitraum 2003 bis 2008 beobachtet [42]. Die oben zitierte Untersuchung der ECDC zeigt darüber hinaus, dass neben Estland Deutschland das einzige Land in Europa war, dessen Cephalosporinverbrauch zwischen 2008 bis 2012 signifikant anstieg – bei acht Ländern mit signifikantem Abwärtstrend [14].

Ursachen und Konsequenzen des nunmehr über mehr als zehn Jahre ansteigenden Verbrauchs von Cephalosporinen sind nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Einen Anstieg lediglich der DDD aufgrund höherer Dosierungen, d. h. einen Pseudoanstieg bei in ähnlicher Größenordnung verbleibenden Verordnungszahlen, können wir weitgehend ausschließen. Oralcephalosporine sind in keiner aktuellen Praxisleitlinie Mittel der Wahl bei Atemwegsinfektionen und Pneumonie. In der nationalen Pneumonie-Leitlinie von 2009 [43], den europäischen Pneumonie-Leitlinien von 2011 [44] und in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 2013 (AKdÄ) [45], in denen auch obere Atemwegsinfektionen adressiert werden, sind sie nicht erwähnt bzw. nur als Alternative bei Unverträglichkeit gegenüber Amoxicillin genannt. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

zu „Husten“ von 2008 und 2014 [46,47] und „Rhinosinusitis“ aus 2008 [48] sind sie ebenfalls nicht Mittel der Wahl, sondern lediglich Alternative bei Unverträglichkeit in Einzelfällen. Unverträglichkeitsprobleme bei Behandlung mit Amoxicillin, vor allem Arzneimittelexantheme, werden in Deutschland oft als Grund für die Verordnung von Oralcephalosporinen anstelle von Penicillinderivaten bei Atemwegsinfektionen angegeben. Die Inzidenz von Hauterscheinungen bei Amoxicillin ist jedoch lediglich in der Größenordnung von 10 %, und lediglich bei 10-20 % dieser Patienten kann wiederum eine Allergie gesichert werden [49]. Bemerkenswert ist auch, dass Dänemark und die Niederlande sowie Schweden und Norwegen im niedergelegenen Bereich nahezu komplett ohne Oralcephalosporine auskommen [14]. Möglicherweise müssen entsprechende Leitlinieninhalte und Daten zu Allergien und anderen Unverträglichkeitsreaktionen zielgerichteter als bisher auch in der ambulant tätigen Ärzteschaft verbreitet werden. Die zunehmend bevorzugte Substanz Cefuroxim wurde als oral anwendbare Substanz erst Anfang der 80er Jahre patentiert, dann Ende der 80er Jahre zugelassen und vermarktet, und wird inzwischen von vielen Generika-Herstellern angeboten. Sie ist von den Tagestherapiekosten nicht günstiger als Amoxicillin. Die möglicherweise nachteiligen Folgen eines vermehrten Cephalosporinverbrauchs im Vergleich zur Verordnung von Penicillin-Derivaten sind für den ambulanten Sektor wissenschaftlich relativ gut belegt, vor allem bezüglich antibiotika-assoziiertes Clostridium difficile-Infektionen [15-17,50,51]. Weniger gesichert, aber plausibel sind die Daten bezüglich der Selektion von ESBL-positiven und anderen Cephalosporin-resistenten gram-negativen Bakterien [18,19,52,53].

Über die Ursachen der zurückgehenden Antibiotikaverbrauchsdichte bei Kindern kann ebenfalls nur spekuliert werden. Am ehesten spielt die 2006 eingeführte Pneumokokken-Konjugatvakzine eine Rolle. Hinweise hierfür gibt es aus anderen Ländern [54]. Bemerkenswert bleibt die niedrigere Cephalosporin-Verordnungsrate in den neuen Bundesländern vor allem im Vergleich zum Südwesten einschließlich Hessen, die in einigen der östlichen Bundesländer zwischen 2008 und 2014 zudem noch deutlich reduziert wurde. Inwieweit dies

mit der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Kinderärzten und mit unterschiedlich verteilten soziodemographischen Charakteristika wie Alleinerziehenden, Arbeitslosigkeit und Verfügbarkeit von Kindertagesstätten zu tun hat, ist unklar. Warum dieser Effekt erst 2011/2012 eingesetzt hat, kann hier ebenfalls nicht geklärt werden. Die Impfraten waren bis 2009 noch nicht wesentlich über 70 % angestiegen [55,56]. Hier könnten weitere statistische Auswertungen und Modellierungen eine detailliertere Einschätzung der Wirkungen der Impfung erlauben.

Von großer Bedeutung ist die Beobachtung, dass es in den letzten Jahren in Deutschland nicht mehr zu einer weiteren Zunahme der Fluorchinolonverordnungen gekommen ist. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen wurden die Substanzen in den entsprechenden allgemeinmedizinischen und urologischen Leitlinien [57,58] seit 2009 bzw. 2010 nicht mehr empfohlen. Stattdessen wurde die orale Gabe von Fosfomycin und Nitrofurantoin propagiert, die nach unseren Daten im Vergleich zu früheren Erhebungen [1,42,59] auch vermehrt verwendet wurden. Die sonstigen Indikationen für Fluorchinolone sind im Wesentlichen komplizierte Harnwegsinfektionen und ausgewählte spezielle Atemwegsinfektionen sowie unter bestimmten Umständen auch die ambulant erworbene Pneumonie. Frühere Auswertungen haben ergeben, dass Atemwegsinfektionen in Deutschland vor allem in den neuen Bundesländern relativ häufig mit Fluorchinolonen behandelt werden [23,24]. Die genauen Indikationen sind jedoch nicht bekannt. Es ist durchaus möglich, dass eine weitere Reduktion der Fluorchinolonverordnungen ohne Verlust von Behandlungsqualität möglich ist und somit die Position von Fluorchinolonen als Reserveantibiotika gestärkt werden könnte. Ein Hinweis hierauf ist auch ein noch immer deutliches Ost-West-Gefälle. Der Rückgang der im Altersbereich ab 70 Jahren verordneten Fluorchinolone ist auch unter dem Aspekt der Komplikation durch Clostridium difficile-Infektionen, die mit schwerem Verlauf fast ausschließlich im höheren Lebensalter auftritt, positiv zu werten.

Limitationen

Die aktuelle Studie hat einige Limitationen. Dazu gehört die Beschränkung auf die GKV-Versicherten. Etwa 15 % der Bevölkerung sind damit nicht erfasst worden, womit eine Restunsicherheit bezüglich der Gültigkeit der Ergebnisse für die Gesamtbevölkerung bestehen bleibt. Der Anteil der privat Versicherten zeigt ein Ost-West-Gefälle und kann darüber hinaus regional stark schwanken [60], sodass diese Unsicherheit auf regionaler Ebene unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es die gleichen Ärzte sind, die in ihren Regionen bei gesetzlich und privat Krankenversicherten Antibiotika verordnen, wobei ein versichertenartabhängiges Verschreiben, nicht zuletzt auf Grund unterschiedlicher sozio-ökonomischer Merkmale, von Antibiotika eher unwahrscheinlich erscheint, aber nicht auszuschließen ist. Eine gewisse Einschränkung stellt auch die Nichtberücksichtigung der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen dar. Hier handelt es sich bundesweit um etwa 10 % aller Antibiotikaverordnungen, unter denen vor allem Clindamycin eine dominante Rolle einnimmt, und Cephalosporine und Fluorchinolone kaum eine Rolle spielen [37].

Eine zweite Limitation ist das Fehlen von diagnosespezifischen und arztgruppenspezifischen Verordnungsdaten in dieser Untersuchung. Regionale Variationen könnten so auch durch Morbiditätsunterschiede erklärt sein. Mit der durchgeführten Altersstandardisierung können Morbiditätsunterschiede analytisch nur indirekt und unvollständig kontrolliert werden. Insbesondere Verordnungsdaten für Kinder können sich zwischen Allgemeinmedizinerinnen und Fachärztinnen für Kinder- und Jugendmedizin unterscheiden. Wir können nicht ausschließen, dass einige der Beobachtungen in dieser Studie durch regional unterschiedliche Facharztverteilung mitbedingt sind. Schließlich ist als weitere Einschränkung zu berücksichtigen, dass nicht alle Rezepte eingelöst werden und nicht alle bei Rezepteinlösung erhaltenen Antibiotika tatsächlich eingenommen bzw. vollständig aufgebraucht werden. Daher dürfte das tatsächliche ambulante ärztliche Antibiotikaverordnungsvolumen über, das populationswirksame Antibiotikavolumen aber unter den Werten liegen, die gemäß der Datenquelle dieser Studie genutzt wurden.

Zusammenfassung / Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Analyse der in Deutschland umfangreich vorliegenden Routinedaten aus der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung einen an der Versorgungsrealität orientierten Beitrag zur Surveillance des ambulanten Antibiotikaverbrauchs leisten kann. Die Trendanalysen erlauben eine bundesweite und auch regionale Betrachtung der längerfristigen Verbrauchsentwicklungen und bestätigen die ungewöhnliche Entwicklung hin zum Mehrverbrauch von Cephalosporinen bei gleichbleibendem Gesamtverbrauch und rückläufigen Verordnungen bei Kindern. Die enorm wichtigen altersspezifischen Ergebnisse und die regionalen Variationen und Besonderheiten sollten die Planung und erfolgreiche Umsetzung zielgerichteter, an die jeweiligen regionalen Verhältnisse angepassten Maßnahmen der Qualitätssicherung in der ambulanten Antibiotikatherapie erlauben. Zukünftig könnten Morbiditätsfaktoren und weitere potenzielle Einflussfaktoren auf den Antibiotikaverbrauch in Querschnittsuntersuchungen und weiteren Längsschnittanalysen einbezogen werden.

Literatur

1. Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/50/VA_50_2014_Antibiotika_imZeitverlauf_2008bis2012_Bericht.pdf (last access on 28 July 2015)
2. de With K, Schröder H, Meyer E et al. Antibiotic use in Germany and European comparison. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1987-92.
3. Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, Schröder H. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006; 34:269-73.
4. Koller D, Hoffmann F, Maier W, Tholen K, Windt R, Glaeske G. Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany. *Infection* 2013; 41:121-7.
5. Augustin J, Mangiapane S, Kern WV. A regional analysis of outpatient antibiotic prescribing in Germany in 2010. *Eur J Public Health* 2015; 25:397-9.
6. Gallini A, Taboulet F, Bourrel R. Regional variations in quinolone use in France and associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2911-8.
7. van Eldere J, Mera RM, Miller LA, Poupard JA, Amrine-Madsen H. Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3491-7.
8. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:855-61.
9. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, de Rosa M, Bonati M: Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr* 2009; 168:173-80.
10. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechte Versorgung - Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Bundesministerium für Gesundheit. Berlin, 2014. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf (last access on 28 July 2015)
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union 2012. Stockholm, Sweden, 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotic-consumption-ESAC-Net-2014-EAAD.pdf> (last access on 28 July 2015)
12. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6:71-7.
13. Kern WV, Schulz M, Mangiapane S. Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting – welche Qualitätsindikatoren sind geeignet? In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (Hrsg.) GERMAP2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. *Antiinfectives Intelligence*. Rheinbach 2014, pp. 18-22. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf;jsessionid=68A999D664BB4E26FF2BF07717B31221.2_cid332?__blob=publicationFile&v=4 (last access on 28 July 2015)
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm, Sweden, 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/>

- antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf (last access on 28 July 2015)
15. Søres L, Mølbak K, Strøbaek S, Truberg Jensen K, Torpdahl M, Persson S, Kemp M, Olsen KE. The emergence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Denmark - a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? *Euro Surveill* 2009; 14:1917.
 16. Pereira JB, Farragher TM, Tully MP, Cooke J. Association between *Clostridium difficile* infection and antimicrobial usage in a large group of English hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:896-903.
 17. Dubberke ER, Reske KA, Seiler S, Hink T, Kwon JH, Burnham CA. Risk factors for acquisition and loss of *Clostridium difficile* colonization in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:4533-43.
 18. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD et al. Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2650-7.
 19. Knudsen JD, Andersen SE. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* 2014; 9:e86457.
 20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm, Sweden, 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf> (last access on 28 July 2015)
 21. Chahwakilian P, Huttner B, Schlemmer B, Harbarth S. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2872-9.
 22. Tonkin-Crine S, Yardley L, Little P. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and meta-ethnography. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2215-23.
 23. Schulz M, Kern WV, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionskrankungen. Teil 1 - Hintergrund, Methode und Hauptergebnisse einer Analyse von Qualitätsindikatoren. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Hauptbericht.pdf (last access on 28 July 2015)
 24. Schulz M, Kern WV, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionskrankungen. Teil 2 - Krankheitsspezifische Analyse von Qualitätsindikatoren auf regionaler Ebene. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Nebenbericht.pdf (last access on 28 July 2015)
 25. Altiner A, Wilm S, Wegscheider K, et al. Fluoroquinolones to treat uncomplicated acute cough in primary care: predictors for unjustified prescribing of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1521-5.
 26. Hernandez-Santiago V, Marwick CA, Patton A, Davey PG, Donnan PT, Guthrie B. Time series analysis of the impact of an intervention in Tayside, Scotland to reduce primary care broad-spectrum antimicrobial use. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2397-404.
 27. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P et al. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2013; 63:e445-54.

28. Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4: No. CD004417.
29. Altiner A, Berner R, Diener A et al. Converting habits of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in German primary care – the cluster-randomized controlled CHANGE-2 trial. *BMC Fam Pract* 2012; 13:124.
30. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin 2011. http://mobile.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf (last access on 28 July 2015)
31. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). DART 2020 - Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Berlin, 2015. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf (last access on 17 September 2015)
32. Kern WV, de With K. Rationale Antibiotikaverordnung - mehr Herausforderungen als Erfolge. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55:1418-26.
33. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M. Antibiotikaverbrauch im stationären Bereich. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (Hrsg.) GERMAMP2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach 2014, pp. 23-7. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf;jsessionid=68A999D664B4E26FF2BF07717B31221.2_cid332?__blob=publicationFile&v=4 (last access on 28 July 2015)
34. Kern WV, Steib-Bauert M, Först G, Fellhauer M, de With Katja. An analysis of recent antibiotic use in acute care hospitals in Germany - persistently intense use of cephalosporins. 25th European Congress of Clinical Microbiology, Copenhagen, April 2015, abstract EP214.
35. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. Köln, 2014. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/> (last access on 28 July 2015)
36. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr [2005 - 2014]. Berlin, 2014. <http://www.wido.de/amt/atc-code.html> (last access on 28 July 2015)
37. Halling F. Antibiotika in der Zahnmedizin. *Zahnmedizin up2date* 2014; 8(1): 67-82.
38. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung - Mitglieder und Versicherte. Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Berlin. <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> (last access on 28 July 2015)
39. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program (Version 4.1.0). Bethesda MA, USA, 2014. <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> (last access on 7 October 2014)
40. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335-51 (correction: 2001; 20: 655).
41. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0*, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 15.04.2015.

42. Kern WV, Nink K. Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (Hrsg.) GERMAP2010 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Antinfectives Intelligence, Rheinbach 2011, pp. 11-16. http://www.bvl.bund.de/Shared-Docs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf;jsessionid=E09D3E8FC2FEAFB301424C4296B7DE35.2_cid340?__blob=publicationFile&v=2 (last access on 28 July 2015)
43. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H. Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie - Update 2009. *Pneumologie* 2009; 63:e1-68.
44. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract Infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl 6):E1-59.
45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie (3. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis*, Band 40; Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen). Berlin, 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf> (last access on 28 July 2015)
46. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Husten - DEGAM-Leitlinie Nr. 11 (Stand Juni 2008). omikron publishing. Düsseldorf, 2008. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-11_Langfassung_TJ_03_ZD_01.pdf (last access on 28 July 2015)
47. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Husten - DEGAM-Leitlinie Nr. 11 (Stand Februar 2014). Frankfurt a. M., 2014. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140320.pdf (last access on 28 July 2015)
48. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Rhinosinusitis - DEGAM-Leitlinie Nr. 10 (Stand Juni 2008). omikron publishing. Düsseldorf, 2008. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-10_Langfassung_Rhinosinusitis-005B.pdf (last access on 28 July 2015)
49. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15:308-13.
50. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1951-61.
51. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2326-3.
52. Han JH, Bilker WB, Nachamkin I, Tolomeo P, Mao X, Fishman NO, Lautenbach E. Impact of antibiotic use during hospitalization on the development of gastrointestinal colonization with *Escherichia coli* with reduced fluoroquinolone susceptibility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1070-6.
53. Vibet MA, Roux J, Montassier E, Corvec S, Juvin ME, Ngohou C, Lepelletier D, Batard E. Systematic analysis of the relationship between antibiotic use and extended-spectrum beta-lactamase resistance in *Enterobacteriaceae* in a French hospital: a time series analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print]

54. Gefenaite G, Bijlsma MJ, Bos HJ, Hak E. Did introduction of pneumococcal vaccines in the Netherlands decrease the need for respiratory antibiotics in children? Analysis of 2002 to 2013 data. *Euro Surveill* 2014; 19:20948.
55. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009, 27:4136-41.
56. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2015; 20:21057.
57. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekt. omikron publishing. Düsseldorf, 2009. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01_Langfassung_mit_KV_ZD.pdf (last access on 28 July 2015)
58. Wagenlehner FME, Hoyme UB, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Klinische Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 415-23.
59. Kern WV, Zeidan R, Telschow C, Schröder H. Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting – welche Qualitätsindikatoren sind geeignet? In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Freiburg (IF) (Hrsg.) GERMAP2012 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. *Antiinfectives Intelligence*. Rheinbach, 2014, pp. 9-17. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf;jsessionid=68A999D664BB4E26FF2BF07717B31221.2_cid332?__blob=publicationFile&v=4 (last access on 28 July 2015)
60. Sundmacher L, Ozegowski S. Bedarfsplanung - Ziehen Privatpatienten Ärzte an? *Gesundheit und Gesellschaft* 2013; 16:32-6.

Anhang

Zeitraum 2008-2011	2008				2009	2010				2011
Bundesland	alle Altersbereiche	<15 Jahre	15-69 Jahre	>69 Jahre	alle Altersbereiche	alle Altersbereiche	<15 Jahre	15-69 Jahre	>69 Jahre	alle Altersbereiche
Schleswig-Holstein	2.405.780	343.847	1.698.988	362.945	2.408.143	2.409.094	332.487	1.684.094	392.513	2.407.939
Hamburg	1.410.844	185.263	1.027.043	198.538	1.420.252	1.423.588	185.549	1.029.307	208.732	1.424.554
Bremen	566.314	72.761	404.981	88.572	564.415	564.732	71.422	400.350	92.960	563.589
Niedersachsen	6.861.292	1.002.204	4.825.902	1.033.186	6.838.914	6.810.379	955.574	4.753.230	1.101.575	6.799.543
Nordrhein-Westfalen	15.409.152	2.167.255	10.925.721	2.316.176	15.348.520	15.290.744	2.075.697	10.763.460	2.451.587	15.249.009
Hessen	5.088.105	709.872	3.632.249	745.984	5.077.977	5.064.751	686.941	3.584.017	793.793	5.065.768
Rheinland-Pfalz	3.408.252	467.052	2.412.391	528.809	3.389.552	3.371.755	444.064	2.368.902	558.789	3.358.634
Baden-Württemberg	8.915.535	1.301.200	6.324.430	1.289.905	8.894.513	8.864.462	1.243.134	6.240.953	1.380.375	8.849.728
Bayern	10.415.393	1.472.703	7.448.067	1.494.623	10.407.978	10.395.910	1.413.975	7.380.024	1.601.911	10.405.795
Berlin	2.746.886	338.870	2.024.277	383.739	2.763.647	2.780.457	349.803	2.014.469	416.185	2.783.877
Saarland	880.912	108.137	626.776	145.999	873.597	866.576	101.754	611.334	153.488	860.880
Mecklenburg-Vorpommern	1.507.588	159.748	1.100.272	247.568	1.494.861	1.480.184	164.647	1.044.801	270.736	1.468.393
Brandenburg	2.250.704	238.673	1.638.972	373.059	2.235.037	2.221.598	245.672	1.563.839	412.087	2.205.026
Sachsen-Anhalt	2.210.858	219.917	1.599.769	391.172	2.181.969	2.154.972	223.795	1.510.007	421.170	2.128.419
Thüringen	2.066.636	214.606	1.497.254	354.776	2.045.031	2.025.752	219.843	1.420.198	385.711	2.010.640
Sachsen	3.807.881	401.676	2.698.125	708.080	3.774.736	3.748.684	417.775	2.569.757	761.152	3.729.535
Bund	69.952.132	9.403.784	49.885.217	10.663.131	69.719.142	69.473.638	9.132.132	48.938.742	11.402.764	69.311.329

Zeitraum 2012-2014	2012				2013	2014			
Bundesland	alle Altersbereiche	<15 Jahre	15-69 Jahre	>69 Jahre	alle Altersbereiche	alle Altersbereiche	<15 Jahre	15-69 Jahre	>69 Jahre
Schleswig-Holstein	2.394.147	316.763	1.669.155	408.229	2.398.322	2.414.213	308.983	1.685.239	419.991
Hamburg	1.459.367	187.151	1.052.418	219.798	1.469.808	1.489.077	190.463	1.076.037	222.577
Bremen	564.459	70.110	398.696	95.653	565.739	570.375	70.077	403.721	96.577
Niedersachsen	6.802.706	910.102	4.753.414	1.139.190	6.806.667	6.843.675	885.600	4.805.941	1.152.134
Nordrhein-Westfalen	15.231.701	1.987.961	10.734.334	2.509.406	15.239.781	15.297.403	1.948.461	10.828.447	2.520.495
Hessen	5.116.797	674.389	3.618.151	824.257	5.119.870	5.174.634	670.689	3.672.155	831.790
Rheinland-Pfalz	3.326.874	420.080	2.341.980	564.814	3.331.498	3.344.263	410.533	2.368.317	565.413
Baden-Württemberg	8.864.938	1.191.064	6.245.765	1.428.109	8.912.462	8.978.433	1.168.270	6.359.527	1.450.636
Bayern	10.455.371	1.366.197	7.436.081	1.653.093	10.514.104	10.626.669	1.351.951	7.597.988	1.676.730
Berlin	2.836.610	361.434	2.029.800	445.376	2.871.131	2.921.913	379.113	2.077.566	465.234
Saarland	857.807	96.630	605.123	156.054	850.695	850.832	93.142	602.563	155.127
Mecklenburg-Vorpommern	1.458.672	166.950	1.007.680	284.042	1.451.476	1.454.908	170.467	993.932	290.509
Brandenburg	2.198.804	250.162	1.510.216	438.426	2.196.953	2.202.300	256.523	1.491.900	453.877
Sachsen-Anhalt	2.113.547	225.628	1.448.493	439.426	2.097.109	2.085.406	227.595	1.410.863	446.948
Thüringen	1.993.467	222.996	1.369.899	400.572	1.980.068	1.977.205	227.159	1.339.410	410.636
Sachsen	3.723.424	432.354	2.497.633	793.437	3.716.229	3.723.260	446.082	2.462.804	814.374
Bund	69.398.691	8.879.971	48.718.838	11.799.882	69.521.912	69.954.566	8.805.108	49.176.410	11.973.048

Tabelle A-2: Anzahl der GKV-Versicherten (nur mit Wohnsitz im Inland) gemäß KM6-Statistiken des BMG nach Jahren, Bundesländern und partiell nach Altersgruppen [43] (Stand: 13.05.2015)

Alter	APC der DDD je 1.000 GKV-Versicherte (Antibiotika insgesamt)								APC der DDD je 1.000 GKV-Versicherte (Cephalosporine)								APC der DDD je 1.000 GKV-Versicherte (Fluorchinolone)					
	<15 Jahre		15-69 Jahre		>69 Jahre		gesamt		<15 Jahre		15-69 Jahre		>69 Jahre		gesamt		15-69 Jahre		>69 Jahre		gesamt	
	Bundes- land (*)	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC	p-Wert	APC
SH	-4,97	<0,001	1,32	0,05	-0,29	0,85	0,63	0,23	0,52	0,66	9,34	<0,01	8,86	<0,001	7,39	<0,01	-0,25	0,80	-1,49	0,08	-0,19	0,83
HH	-6,53	<0,001	1,39	0,10	0,39	0,75	0,42	0,52	-2,73	0,15	11,98	<0,001	9,43	<0,001	7,93	<0,01	-0,25	0,73	-1,05	0,12	-0,04	0,95
HB	-4,40	0,01	2,64	<0,05	2,06	0,17	1,84	0,12	0,39	0,50	8,65	<0,001	8,22	<0,001	6,45	<0,001	2,64	0,05	1,18	0,24	2,62	0,03
NI	-7,20	<0,001	0,47	0,51	-1,41	0,37	-0,51	0,45	-1,54	0,22	9,34	<0,01	8,00	<0,01	6,93	<0,01	-0,15	0,80	-2,17	<0,01	-0,35	0,52
NW	-6,52	<0,01	0,40	0,59	-0,63	0,54	-0,57	0,41	-1,02	0,53	10,25	<0,01	8,31	<0,01	7,33	<0,01	-0,62	0,39	-2,61	<0,01	-0,63	0,39
HE	-6,30	<0,01	0,04	0,96	-2,27	0,10	-0,80	0,31	0,57	0,68	11,73	<0,01	8,04	<0,01	8,89	<0,01	0,12	0,89	-2,11	<0,01	-0,16	0,84
RP	-5,93	<0,01	1,24	0,20	-0,73	0,53	0,19	0,82	-0,16	0,92	12,13	<0,01	9,95	<0,001	9,13	<0,01	0,52	0,67	-1,92	<0,05	0,14	0,90
BW	-5,64	<0,01	0,08	0,91	-1,89	0,20	-0,64	0,41	-0,50	0,73	9,22	<0,01	7,54	<0,01	6,63	<0,01	-1,66	<0,01	-3,14	<0,001	-1,70	<0,01
BY	-6,19	<0,01	0,27	0,73	-1,47	0,28	-0,52	0,49	-0,84	0,47	10,63	<0,01	9,07	<0,001	8,04	<0,01	-1,42	0,06	-2,76	<0,0001	-1,40	0,04
BE	-6,83	<0,001	0,48	0,48	-0,34	0,64	-0,53	0,41	-3,90	0,09	12,56	<0,01	11,39	<0,001	8,36	<0,01	-0,42	0,57	-2,13	0,02	-0,56	0,46
SL	-5,20	<0,01	1,19	0,21	0,14	0,86	0,01	0,99	-0,12	0,93	9,20	<0,01	7,72	<0,001	6,10	<0,01	0,54	0,53	-1,78	<0,01	0,23	0,76
MV	-8,27	<0,01	1,20	0,27	-0,07	0,96	-0,25	0,80	-5,53	<0,10	12,83	<0,01	12,63	<0,001	8,10	0,01	-1,38	0,23	-3,12	<0,01	-1,51	0,16
BB	-7,99	<0,001	-0,86	0,49	-2,52	0,11	-1,95	0,12	-4,16	0,13	10,55	0,01	8,25	0,01	6,84	0,04	-2,20	0,07	-3,98	<0,01	-2,72	0,04
ST	-8,43	<0,001	1,14	0,25	-3,69	<0,01	-1,27	0,18	-5,70	0,08	12,41	<0,01	5,59	0,01	6,37	0,02	-0,23	0,79	-4,61	<0,0001	-1,39	0,07
TH	-9,79	<0,01	5,56	0,03	-13,34	<0,01	-1,32	0,22	-4,00	0,18	18,39	<0,01	-2,54	0,35	8,11	0,01	4,12	0,10	-10,34	<0,001	-2,14	0,05
SN	-8,84	<0,01	0,15	0,89	-1,57	0,20	-1,35	0,22	-8,45	0,02	11,23	<0,01	7,49	<0,01	5,59	0,04	-1,50	0,09	-3,28	<0,001	-1,67	0,06
Bund	-6,68	<0,01	0,60	0,42	-1,60	0,18	-0,52	0,46	-1,52	0,31	10,74	<0,01	8,05	<0,01	7,57	<0,01	-0,60	0,38	-2,89	<0,001	-0,95	0,16

Tabelle A-3: APC-Werte der DDD je 1.000 GKV-Versicherten (engl. „annual percent change“; prozentuale jährliche Änderung) für den Zeitraum 2008 bis 2014 mit jeweiligen p-Werten nach Altersbereichen und Bundesländern (Antibiotika insgesamt, Cephalosporine und Fluorchinolone)

(*) SH = Schleswig-Holstein; HH = Hamburg; HB = Bremen; NI = Niedersachsen; NW = Nordrhein-Westfalen; HE = Hessen; RP = Rheinland-Pfalz; BW = Baden-Württemberg; BY = Bayern; BE = Berlin; SL = Saarland; MV = Mecklenburg-Vorpommern; BB = Brandenburg; ST = Sachsen-Anhalt; TH = Thüringen; SN = Sachsen.

Anmerkung zur Farbgebung: APV-Werte mit signifikanten Rückgang ($p < 0,05$) sind grün und APC-Werte mit signifikantem Anstieg ($p < 0,05$) sind orange markiert.

Fluor- chinolone	2008								2014							
	15-69 Jahre (DDD in Tsd.)				>70 Jahre (DDD in Tsd.)				15-69 Jahre (DDD in Tsd.)				>70 Jahre (DDD in Tsd.)			
	Bundes- land (**)	gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
SH	437,2	226,9	145,6	64,7	977,5	505,5	284,5	187,5	415,8	267,6	109,3	39,0	856,4	544,9	212,4	99,1
HH	470,4	249,7	139,6	81,1	965,9	521,1	241,3	203,6	438,7	300,1	99,1	39,5	879,6	597,8	180,7	101,1
HB	399,7	224,2	108,7	66,8	870,5	501,4	178,6	190,6	436,4	301,5	78,2	56,7	885,7	610,0	140,2	135,5
NI	483,5	225,2	180,1	78,3	1.065,7	499,9	354,2	211,7	468,4	270,9	145,1	52,4	918,4	537,0	265,8	115,6
NW	498,5	264,7	165,1	68,8	1.029,3	546,3	296,1	186,9	471,4	302,9	128,4	40,1	871,1	556,0	221,3	93,8
HE	508,6	225,9	194,8	87,9	1.083,9	487,7	378,5	217,6	519,1	300,5	169,6	49,0	971,2	574,3	293,5	103,4
RP	592,4	242,6	259,8	90,0	1.195,6	491,1	486,1	218,3	608,5	301,3	248,1	59,0	1.062,7	536,1	403,7	122,9
BW	561,5	215,7	272,5	73,2	1.192,3	468,9	548,3	175,1	501,5	261,1	198,9	41,6	977,6	508,8	382,1	86,7
BY	502,8	209,0	221,5	72,3	1.062,1	446,1	443,1	173,0	465,8	258,2	166,2	41,3	901,6	503,9	311,9	85,8
BE	393,4	207,7	127,1	58,6	814,1	436,8	229,9	147,4	385,6	258,0	95,4	32,2	714,9	474,7	176,1	64,1
SL	632,5	266,4	247,1	119,0	1.172,7	496,8	431,7	244,2	672,8	358,0	239,6	75,2	1.076,9	572,6	375,8	128,4
MV	477,7	192,9	205,4	79,5	1.062,9	426,8	445,5	190,6	444,9	231,4	172,2	41,2	885,7	462,4	331,2	92,1
BB	365,8	164,5	160,9	40,5	821,6	376,5	338,8	106,3	313,2	164,4	128,1	20,7	640,0	355,7	238,3	46,0
ST	452,0	222,6	177,4	52,0	1.060,8	534,4	377,0	149,4	454,0	263,1	157,7	33,2	806,2	483,0	248,9	74,4
TH	297,3	138,9	111,4	46,9	1.391,4	656,0	503,5	231,9	384,4	235,7	110,8	37,9	766,1	458,5	230,8	76,8
SN	391,7	188,0	157,6	46,2	828,2	400,3	317,3	110,6	356,6	201,6	133,2	21,8	678,2	379,0	252,8	46,5
Bund	7.464,9	3.464,6	2.874,6	1.125,7	16.594,6	7.795,5	5.854,3	2.944,8	7.337,0	4.276,3	2.379,8	680,8	13.892,3	8.154,7	4.265,3	1.472,3

Tabelle A-5: In 2008 und 2014 verordnete absolute DDD (in Tsd.) von Fluorchinolonen insgesamt sowie drei unter pharmakologisch-infektiologischen Gesichtspunkten gewählten Untergruppen von Fluorchinolonen (*) nach zwei Altersbereichen und Bundesländern

(*) Gruppe 1 = Ciprofloxacin; Gruppe 2 = Levofloxacin und Moxifloxacin; Gruppe 3 = Ofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin.

(**) SH = Schleswig-Holstein; HH = Hamburg; HB = Bremen; NI = Niedersachsen; NW = Nordrhein-Westfalen; HE = Hessen; RP = Rheinland-Pfalz; BW = Baden-Württemberg; BY = Bayern; BE = Berlin; SL = Saarland; MV = Mecklenburg-Vorpommern; BB = Brandenburg; ST = Sachsen-Anhalt; TH = Thüringen; SN = Sachsen.

Cephalosporine	2008											
	<15 Jahre (DDD in Tsd.)				15-69 Jahre (DDD in Tsd.)				>70 Jahre (DDD in Tsd.)			
Alter												
Bundesland	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.
Schleswig-Holstein	1.201,3	217,7	776,4	207,3	539,0	26,2	386,7	126,1	721,2	20,7	523,0	177,5
Hamburg	1.465,2	217,7	1.091,4	156,1	492,2	18,2	377,3	96,8	594,0	20,4	450,9	122,7
Bremen	1.498,5	22,0	1.380,3	96,2	542,9	6,1	445,1	91,7	729,2	9,2	595,4	124,6
Niedersachsen	1.448,6	138,7	989,7	320,2	656,8	31,7	492,9	132,3	862,8	35,3	658,7	168,9
Nordrhein-Westfalen	1.386,1	162,2	1.040,7	183,2	547,0	18,3	410,6	118,2	733,8	16,7	561,4	155,7
Hessen	1.505,2	104,0	1.209,4	191,8	695,7	24,0	565,0	106,7	1.016,5	27,1	848,7	140,8
Rheinland-Pfalz	1.533,4	155,7	1.124,6	253,2	636,8	20,2	466,1	150,6	830,5	17,1	626,6	186,8
Baden-Württemberg	1.378,7	177,4	1.015,6	185,7	547,8	18,3	400,9	128,6	712,1	16,7	536,2	159,1
Bayern	1.272,6	201,5	758,8	312,3	575,3	26,2	420,2	128,9	718,7	23,1	546,1	149,5
Berlin	1.101,9	78,7	762,0	261,2	359,4	24,4	254,4	80,6	431,7	30,5	302,8	98,4
Saarland	1.854,4	209,3	1.346,2	298,8	548,6	22,8	357,6	168,2	628,3	14,9	418,6	194,7
Mecklenburg-Vorpommern	1.515,5	94,6	621,5	799,4	464,8	11,2	314,1	139,5	467,5	6,7	320,4	140,5
Brandenburg	1.023,5	82,8	463,4	477,4	366,4	13,7	263,5	89,2	443,3	15,7	321,5	106,0
Sachsen-Anhalt	1.376,4	136,3	477,5	762,5	369,2	13,9	219,1	136,2	551,9	15,9	327,7	208,3
Thüringen	1.236,0	141,2	525,0	569,8	315,9	9,5	223,9	82,6	1.078,2	48,7	734,2	295,3
Sachsen	1.492,3	116,2	717,0	659,0	421,4	13,3	305,2	103,0	509,1	9,4	381,5	118,2
Bund	22.289,6	2.256,1	14.299,6	5.734,0	8.079,5	297,9	5.902,4	1.879,2	11.028,7	328,1	8.153,7	2.546,9

Cephalosporine	2014											
	<15 Jahre (DDD in Tsd.)				15-69 Jahre (DDD in Tsd.)				>70 Jahre (DDD in Tsd.)			
Alter	<15 Jahre (DDD in Tsd.)				15-69 Jahre (DDD in Tsd.)				>70 Jahre (DDD in Tsd.)			
Bundesland	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.	gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.
Schleswig-Holstein	1.238,1	143,7	965,5	128,9	921,5	16,9	769,0	135,6	1.150,0	13,6	938,5	197,9
Hamburg	1.264,6	100,0	1.063,6	101,0	941,2	8,3	836,8	96,2	1.016,5	7,9	876,6	132,0
Bremen	1.581,8	16,3	1.529,4	36,1	867,9	3,7	799,2	65,0	1.139,9	6,9	1.040,8	92,2
Niedersachsen	1.367,2	83,8	1.100,4	183,0	1.130,5	23,6	997,0	109,9	1.353,6	25,4	1.180,9	147,3
Nordrhein-Westfalen	1.360,4	84,0	1.201,6	74,7	976,2	10,3	881,7	84,3	1.198,3	10,0	1.075,3	113,0
Hessen	1.631,9	45,4	1.479,8	106,6	1.381,0	12,0	1.271,1	97,8	1.625,4	11,4	1.485,4	128,6
Rheinland-Pfalz	1.601,9	81,8	1.369,3	150,8	1.268,2	12,9	1.119,7	135,6	1.449,2	9,7	1.274,9	164,5
Baden-Württemberg	1.415,2	114,5	1.202,3	98,4	928,9	11,2	816,7	101,1	1.087,3	11,8	954,3	121,3
Bayern	1.262,3	133,9	922,9	205,5	1.064,6	19,5	948,8	96,4	1.194,2	17,6	1.065,0	111,6
Berlin	914,0	33,3	793,6	87,1	747,0	17,8	658,0	71,2	817,7	21,9	690,2	105,5
Saarland	1.916,2	65,1	1.771,2	79,9	941,2	20,6	747,2	173,5	993,8	11,2	772,0	210,6
Mecklenburg-Vorpommern	1.167,7	43,6	745,5	378,6	982,0	7,5	840,6	133,9	957,2	6,9	816,1	134,2
Brandenburg	845,0	43,8	520,2	281,0	702,5	11,5	610,4	80,7	741,3	15,7	644,4	81,2
Sachsen-Anhalt	1.104,5	91,9	610,2	402,4	770,5	11,0	594,8	164,8	787,6	6,3	610,8	170,5
Thüringen	1.067,1	63,8	730,4	272,8	870,4	10,5	774,8	85,1	993,0	6,3	894,4	92,3
Sachsen	966,6	69,2	666,4	231,0	808,8	9,4	709,7	89,6	805,4	5,4	694,8	105,2
Bund	20.704,1	1.214,2	16.672,2	2.817,7	15.302,4	206,4	13.375,5	1.720,5	17.310,3	188,0	15.014,4	2.107,8

Tabelle A-6: In 2008 und 2014 verordnete absolute DDD (in Tsd.) von Cephalosporinen insgesamt sowie der Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation nach drei Altersbereichen und Bundesländern