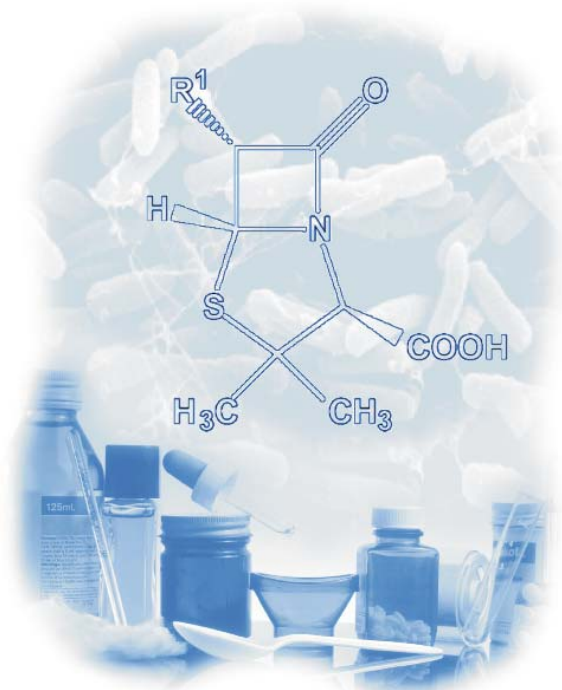


Judith Günther
Winfried V. Kern
Katrin Nink
Helmut Schröder
Katja de With

Solange sie noch wirken . . .

Analysen und Kommentare
zum Antibiotikaverbrauch
in Deutschland



**Wissenschaftliches Institut der AOK
Universitätsklinikum Freiburg**

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und des Klinikums der Universität Freiburg und keine Meinungsäußerung des AOK-Bundesverbandes.

Solange sie noch wirken ...

Kommentare und Analysen zum Antibiotikaverbrauch
in Deutschland

Bonn und Freiburg Januar 2003
ISBN 3-922093-30-2

Herausgeber:	Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) Kortrijker Straße 1 53177 Bonn
	Universitätsklinikum Freiburg Hugstetter Straße 55 79106 Freiburg
Autoren:	Dr. Judith Günther Prof. Dr. Winfried V. Kern Katrin Nink Helmut Schröder Dr. Katja de With
Grafik:	Ulla Mielke
Layout:	Heidi Klinger
Redaktionelle Bearbeitung:	Susanne Sollmann Hans-Peter Metzger

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung (gleich welcher Art), auch von Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	7
2 Allgemeines zur Antibiotikatherapie	11
2.1 1 x 1 der Antibiotikaverschreibung	11
2.2 Resistenzentwicklung.....	17
2.2.1 Resistenzentwicklung weltweit	18
2.2.2 Resistenzarten.....	23
2.3 Zusammenfassung.....	27
3 Antibiotika: Substanzklassen, Wirkprofile und Risiken.....	29
3.1 Tetrazykline	31
3.2 Basispenicilline	35
3.3 Staphylokokken-Penicilline und orale Cephalosporine	38
3.4 Folsäureantagonisten.....	43
3.5 Makrolide.....	46
3.6 Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure.....	51
3.7 Chinolone	53
3.8 Nitroimidazole	56
4 Antibiotikaverbrauch in Deutschland im europäischen Vergleich.....	59
5 Antibiotikaverordnung in Deutschland.....	63
5.1 Überblick über den deutschen Arzneimittelmarkt und die Verordnung von Antibiotika	65

5.2	Entwicklung der Antibiotikaverschreibung zwischen 1991 und 2001 unter Berücksichtigung der verschiedenen Antibiotikaklassen.....	70
5.3	Analyse der Antibiotikaverordnungen 2001	72
5.4	Antibiotikaverbrauch nach Facharztgruppen	74
5.5	Antibiotikaverbrauch in Abhängigkeit vom Alter	81
5.6	Antibiotikaverbrauch in den Regionen	87
6	Fazit	103
7	Methoden und Datenquelle	109
8	Literatur	113
9	Glossar	119
10	Autoren.....	125

Vorwort

Noch Anfang dieses Jahrhunderts waren Infektionskrankheiten oft lebensbedrohliche Erkrankungen, weil nur die Symptome behandelbar waren und der Organismus mit dem Bakterium selbst fertig werden musste. Dies änderte sich mit der Entwicklung von Antibiotika. Seitdem galten Antibiotika lange Zeit als Wundermittel. Heute stehen zweihundert verschiedene Antibiotikawirkstoffe für die Therapie zur Verfügung. Diese Vielfalt ist teilweise notwendig, da nicht jedes Antibiotikum gegen jeden Erreger eingesetzt werden kann. Das bedeutet, dass der Arzt wissen muss, welcher Erreger für die Infektion verantwortlich ist, um gezielt therapieren zu können.

Heute hat das „Wundermittel“ Antibiotikum jedoch mit großen Problemen zu kämpfen. Immer mehr Bakterienstämme bilden Resistenzen aus mit der Folge, dass Antibiotika in vielen Fällen nicht mehr ausreichend wirken. Die grundsätzliche Frage bei jeder Arzneimitteltherapie nach Nutzen und Risiken stellt sich bei der Gabe von Antibiotika in einem doppelten Sinne, da hierbei das Nutzen/Risiko-Verhältnis nicht nur in einem konkreten Patientenfall beantwortet werden muss, sondern eine Fehlbehandlung, wie beispielsweise die nicht indizierte antibiotische Behandlung viraler Infektionen, einer Resistenzentwicklung Vorschub leistet. Für jeden Antibiotikaeinsatz gilt daher die „goldene Regel“: So wenig wie nötig und so gezielt wie möglich. Nur so kann verhindert werden, dass die hohe Wirksamkeit eines antibiotischen Wirkstoffs für die Zukunft leichtfertig aufs Spiel gesetzt wird.

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) hat sich aus diesem Grunde zusammen mit Professor Dr. Winfried V. Kern von der Universität Freiburg entschlossen, die ambulante Verschreibungspraxis für Antibiotika in Deutschland zu analysieren. Die Chancen und Risiken der Antibiotikatherapie nach dem jetzigen Erkenntnisstand werden beschrieben und mit dem faktischen Verordnungsverhalten niedergelassener Kassenärzte gegenübergestellt. Unbeantwortet bleibt in dieser Publikation die Frage, ob jede Behandlung mit Anti-

biotika in Deutschland auch wirklich erforderlich ist. Die Beantwortung dieser Frage würde voraussetzen, dass neben den Rezept- auch zuverlässige Diagnosedaten zur Analyse vorlägen. Dieses Informationsdefizit ist jedoch momentan nicht behebbar und kann nur über verstärkte Forschungsanstrengungen verringert werden.

Wie bei allen Büchern war die Erstellung und Fertigstellung dieses Werks nicht nur eine Herausforderung für die Autoren, sondern auch für weitere Beteiligte. An erster Stelle möchten wir den MitarbeiterInnen des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Frau Gudrun Billesfeld, Frau Gabi Brückner, Herrn Kai Bungarz, Frau Sylvia Ehrle, Frau Andrea Hall, Frau Sandra Heric, Frau Manuela Steden, Herrn Izzet Tunc, Frau Marie-Luise Watty und Frau Anette Zawinell danken, ohne deren Mitwirkung die vorliegende Publikation undenkbar gewesen wäre. Weiterhin danken wir denen, die uns bei der Fertigstellung des Buches tatkräftig unterstützt haben. Dank gebührt insbesondere Heidi Klinger und Ulla Mielke im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), die durch das Erfassen und Gestalten der Texte und Abbildungen zum Gelingen dieses Buchprojektes beigetragen haben. Ebenso danken wir Susanne Sollmann sowie Hans-Peter Metzger im WIdO für die redaktionelle Betreuung.

Bonn und Freiburg, im Januar 2003

1 Einleitung

Die Entdeckung der Antibiotika zu Beginn des 20. Jahrhunderts hat für die Behandlung von Infektionskrankheiten eine neue Ära eingeleitet. Dabei ist es einem Zufall zu verdanken, dass Alexander Fleming 1928 die bakterienhemmende Wirkung des Schimmelpilzes *Penicillium* erstmals dokumentierte und daraus die antibiotisch wirkende Substanz Penicillin extrahierte. Nachdem seit Anfang der 40er Jahre Verfahren zur Herstellung größerer Penicillinmengen zur Verfügung standen, konnten die Antibiotika ihren Siegeszug rund um den Erdball antreten. Klassischerweise versteht man unter Antibiotika Stoffwechselprodukte bestimmter Schimmelpilze oder Bakterien, die schon in geringen Mengen das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten. Mittlerweile existiert eine Vielzahl von Substanzen unterschiedlicher Herkunft, die auf verschiedene Art und Weise hergestellt werden. Da die klassische Definition nicht alle diese Wirkstoffe einschließt, werden die antibiotisch wirkenden Substanzen auch häufig als Antiinfektiva bezeichnet.

Probleme des Antibiotikaeinsatzes

Die Entdeckung antibiotisch wirkender Substanzen sowie deren Herstellung in ausreichendem Umfang revolutionierten die Behandlungsmöglichkeiten bakterieller Infektionen beim Menschen. Aber mit dem Einsatz dieser Mittel lassen sich nicht nur beeindruckende Heilungsraten dokumentieren, sondern auch eine ansteigende Unempfindlichkeit (Resistenz) der Bakterien.

Der intensive Einsatz von Antibiotika in der ärztlichen Therapie, aber auch in anderen Bereichen wie Veterinärmedizin und Tiermast, führt früher oder später unweigerlich zu Resistenzentstehung und -ausbreitung der zu bekämpfenden Bakterienstämme. Nach kaum mehr als 50 Jahren Antibiotikaeinsatz bei Mensch und Tier haben sich bakterielle Resistenzen zu einem ernsthaften klinischen Problem entwickelt; mancherorts wird bereits von einer postantibiotischen Ära gesprochen.

Folgende Entwicklungen geben Anlass für eine kritische Analyse des Gebrauchs von Antibiotika:

1. Das Spektrum vornehmlich im Krankenhaus-Bereich vorkommender Krankheitserreger (nosokomiale Erreger) hat sich gewandelt und wird dies weiterhin mit zunehmender Geschwindigkeit tun. Epidemien werden immer unberechenbarer und schwerer kontrollierbar. Nosokomiale Erreger sind oft die ersten, die Resistenzen zeigen. Sie reagieren damit rasch auf demographischen Wandel, Krankheitswandel, Mobilität und auf Art und Umfang des Antibiotikaeinsatzes.
2. Zweitens ist die Auswahl der noch wirksamen Substanzen in bestimmten Situationen tatsächlich klein geworden, da nicht zuletzt durch den intensiven Antibiotikaeinsatz mittlerweile Krankheitserreger vorkommen, die gegen eine Vielzahl antibiotischer Wirkstoffe Resistenzen entwickelt haben (multiresistente Erreger). Auch sogenannte Reserveantibiotika sind nicht mehr in allen Fällen wirksam.
3. Drittens sind es inzwischen nicht mehr nur die Erreger von im Krankenhaus erworbenen Infektionen, bei denen vermehrt Resistenzen beobachtet werden, sondern auch Erreger von ambulant erworbenen Infektionen entwickeln vermehrt Resistenzen, wie beispielsweise durch das Bakterium *Escherichia coli* ausgelöste Harnwegsinfektionen oder durch bestimmte Bakterien verursachte Lungenentzündungen (Pneumokokken). Der Bereich außerhalb des Krankenhauses, die ambulante Medizin, ist also mitbetroffen.
4. Schließlich scheint auch der erhebliche Einsatz von Antibiotika in der Tiermast und Tiermedizin eine sehr viel größere Rolle für die Resistenzentwicklung relevanter Erreger in der Humanmedizin zu spielen als bisher angenommen.

Die Gefahr eines Teufelskreises ist unübersehbar: Intensiver Einsatz von Antibiotika führt zu vermehrten Resistenzproblemen, die ihrerseits einen zunehmenden Einsatz von Reservemedikamenten zur

Folge haben. Damit entstehen wiederum vermehrt Resistenzen gegenüber Reserveantibiotika. In dieser Situation ist ein umsichtiger, sehr verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika notwendig. Es sind daher auch politische Entscheidungen notwendig, um den Einsatz von Antibiotika ohne therapeutischen Nutzen zu beschränken.

Mehrere Konsequenzen sind zu erwägen: Die Situation erfordert mehr als bisher eine kritische Indikationsstellung in der therapeutischen Praxis. Im Bereich der Qualitätssicherung ist die Bereitstellung von Hilfen zur optimierten Auswahl von Substanzen sowie deren angemessener Dosis und Behandlungsdauer notwendig. Und letztlich ist die Verbesserung des Wissensstandes der Bevölkerung zu Nutzen und Risiken der Antibiotikatherapie ein wichtiger Schritt hin zu einem rationalen Antibiotikaeinsatz.

Handlungsbedarf läßt sich am Beispiel der Atemwegsinfektionen verdeutlichen. Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitiden (Entzündungen der Bronchien) sind für die ärztliche Praxis besonders relevant im Hinblick auf die Entscheidung zur Antibiotikatherapie. Mehr als 80 % aller akuten Bronchitiden sowie die meisten Rachenentzündungen (Pharyngitiden) sind durch Viren verursacht, bei denen die Behandlung mit Antibiotika unwirksam ist (*Koch 1999; Macfarlane et al. 2002*). Nach vorliegenden Studien scheinen dennoch in 80 % der Erkältungsfälle Antibiotika verschrieben zu werden (*Gonzales et al. 1999, Koch 1999*). Als Ursachen für diese Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis werden Wissensdefizite bei Ärzten und Patienten, diagnostische Unsicherheit, aber auch eine enorme Erwartungshaltung hinsichtlich einer Arzneimittelverschreibung seitens der Patienten diskutiert. So erhielten über 90 % der Patienten, die eine Antibiotikaverschreibung wünschten, ein Rezept, z. T. sogar wider besseren Wissens des verschreibenden Arztes (*Macfarlane et al. 1997*). Demgegenüber konnte eine spezielle Fortbildung und Schulung der Ärzte und die intensive Aufklärung der Patienten die Nachfrage nach Antibiotika bei Erkältungen z. T. drastisch senken (*Gonzales et al. 1999, Macfarlane et al. 2002*).

Ziel der Untersuchung

Die grundlegende Voraussetzung für eine sachliche und differenzierte Diskussion des Antibiotikagebrauchs in Deutschland – insbesondere auch im internationalen Vergleich – ist eine detaillierte Analyse der Arzneiverordnungen in der ambulanten Praxis. Mit einer eingehenden Untersuchung dieses Marktes kann ermittelt werden, wie sich das Verordnungsverhalten der deutschen Ärzte bei Antibiotika im Vergleich zu ihren internationalen Kollegen darstellt, ob es regionale Unterschiede in der Verordnungspraxis innerhalb von Deutschland gibt und ob es beispielsweise bestimmte Arztgruppen gibt, die "Häufigverordner" sind. Vor dem Hintergrund dieser Analysen besteht dann die Möglichkeit, sowohl weiteren Forschungsbedarf zu formulieren als auch gegebenenfalls erste Hinweise für Interventionen zu geben. Auf politischer Ebene wurde die Notwendigkeit einer Analyse der Antibiotikaverordnungspraxis kürzlich von der EU-Kommission erkannt und in entsprechenden Empfehlungen an die Mitgliedsstaaten fixiert (*Kommission der Europäischen Gemeinschaft 2001a; Kommission der Europäischen Gemeinschaft 2001b*). Auf der wissenschaftlichen Ebene gibt es einen enormen Bedarf an Daten, mit denen exakter als bisher die Beziehung zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung abgeschätzt werden kann.

Die vorliegende Arbeit möchte im Sinne der oben skizzierten Bedürfnisse von Praxis, Wissenschaft und Politik eine erste Diskussionsgrundlage zur Verfügung stellen. Antibiotikaeinsatz und -verbrauch (im englischsprachigen Bereich wird unschön vom Antibiotikakonsum gesprochen) sollen für den Bereich der Humanmedizin in Deutschland in kompakter Weise dargestellt und kritisch hinterfragt werden. Schwerpunkt ist dabei die Verordnungspraxis in der ambulanten Medizin. Praktische Ärzte sind ebenso angesprochen wie niedergelassene Fachärzte, interessierte Verbraucher und Patienten, journalistische Fachkreise und Entscheidungsträger im Bereich der Gesundheits- und Sozialpolitik.

2 Allgemeines zur Antibiotikatherapie

2.1 1 x 1 der Antibiotikaverschreibung

Wirkungen und Nebenwirkungen von Antibiotika sind wie bei allen Arzneimitteln von verschiedenen Faktoren abhängig. Antibiotika unterscheiden sich in ihrem Wirkungsmechanismus, ihrem Erregerspektrum und ihren Besonderheiten bei der Verteilung und Verstoffwechslung im menschlichen Organismus. All diese Faktoren spielen für eine effektive Anwendung bei bestimmten Indikationen eine große Rolle und müssen bei einer rationalen und erfolgreichen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden

Unerwünschte Wirkungen

Antibiotika werden im Allgemeinen gut vertragen. Unverträglichkeitsreaktionen kommen in der Praxis mit einer Häufigkeit von bis zu 5 % vor. Meistens handelt es sich um milde Reaktionen an der Haut. Ernste, lebensbedrohliche Nebenwirkungen können jedoch in seltenen Fällen ebenfalls auftreten. Das Spektrum reicht von allergischen Reaktionen im Sinne von Hautausschlag, Gefäßentzündungen (Vaskulitis), Nierenentzündungen (Nephritis), Leberentzündungen (Hepatitis), Blutbildveränderungen, Lungenentzündungen (Pneumonie) bis hin zu Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen, Taubheit, Achillessehnenruptur, Neuropathie u. a. (*siehe Kapitel 3*). Arzneimittelinteraktionen (Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten) können komplex sein und zu unvorhergesehenen Wirkungen führen. Dosismodifikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion werden oft nicht vorgenommen – eine mögliche Ursache für die im Alter häufiger auftretenden Nebenwirkungen. Nach Krankenhausdaten kann durch optimierte Auswahl von Antibiotika die Häufigkeit von Nebenwirkungen um mehr als 50 % reduziert werden (Evans *et al.* 1998).

Eine Besonderheit der Antibiotika bezüglich Wirkung und Nebenwirkung stellt das sich verändernde Erregerspektrum durch Resistenzentwicklung dar. In der Tat kann Resistenzentwicklung als eine Art spezieller Nebenwirkung von Antibiotika betrachtet werden. Intensiver Einsatz von Antibiotika führt stets zu Resistenzbildung und Wirkverlust. Wie schnell sich Resistenzen bilden und Antibiotika ihre Wirksamkeit verlieren, ist jedoch von mehreren Faktoren abhängig. Die Gesamtverordnungsmenge ist wichtig, die Art des Antibiotikums wie auch die Anwendungsart (Dosis, Dauer, Verabreichungsform, Darreichungsform) scheinen ebenfalls relevant. Um eine vorzeitige Resistenzbildung zu vermeiden, sind bei einer Antibiotikabehandlung bestimmte Regeln zu beachten. Einige dieser Regeln sind grundsätzlicher Art und unumstritten, andere sind Thema zum Teil heftiger wissenschaftlicher Debatten.

Nachfolgend werden wichtige Grundregeln der Antibiotikatherapie von der Indikationsstellung über die Auswahl des richtigen Wirkstoffs bis hin zur Behandlungsdauer dargestellt, die als Basis für eine rationale und erfolgreiche Antibiotikatherapie unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzproblems dienen können.

Indikationsstellung

Nicht jeder Infektionserreger spricht auf eine Antibiotikatherapie an. Die Domäne der Antibiotika liegt in der Therapie bakterieller Infektionen, nicht jedoch bei Infektionen durch virale Erreger. Dieser auf den ersten Blick banale Sachverhalt ist dennoch einen expliziten Hinweis wert, da Untersuchungen nach wie vor zeigen, dass Antibiotika beispielsweise im Rahmen von Erkältungskrankheiten zur Therapie von Virusinfektionen eingesetzt werden. Aber auch bei bakteriellen Infektionen sind nicht in jedem Fall Antibiotika nötig. Beispiel ist die Durchfallerkrankung durch Salmonellen, *Campylobacter* und andere Durchfallerreger. Eine symptomatische Therapie genügt hier in vielen Fällen. Bei jeder Indikationsstellung von Antibiotika ist daher kritisch der Nutzen für den Patienten gegenüber einem potenziellen Schaden zu prüfen.

Wahl des Antibiotikums

Bei der Auswahl des Wirkstoffs müssen verschiedene Aspekte wie die Wirkungsweise, das Wirkungsspektrum, der Ort der Wirkung, aber auch die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. Grundsätzlich wird zwischen der ungezielten oder kalkulierten Antibiotikatherapie und der gezielten Antibiotikatherapie unterschieden. Der gezielte Einsatz von Antibiotika nach Erregeridentifizierung und Analyse der wirksamen Substanz (Antibiogramm) ist zweifellos die beste Form der Antibiotikabehandlung. Allerdings dauern diese Analysen in der Regel zwei bis drei Tage. Außerdem ist diese Methodik nicht überall verfügbar und die Kosteneffektivität ist bei vielen Indikationen nicht dokumentiert. Es lassen sich auch keineswegs bei allen Infektionen die Infektionserreger sicher nachweisen. Bei akuten Infektionen wird daher meistens die kalkulierte Antibiotikatherapie angewendet. Dabei werden nach eingehender Anamnese und aufgrund des klinischen Bildes Antibiotika verabreicht, die aufgrund des erwarteten Erregerspektrums und Resistenzmusters mit großer Wahrscheinlichkeit bei der vorliegenden Infektion wirksam sind. Auf Erregerisolierung und Erregertestung kann in diesen Fällen verzichtet werden. Hierzu zählt beispielsweise die Gabe von Penicillin V bei eitrigen Infektionen des Rachens. Die Gabe von Cotrimoxazol bei Harnwegsinfektionen der Frau, welche derzeit als Standardtherapie gilt, zeigt jedoch bereits das Dilemma: Das Risiko für Therapieversagen bei kalkulierter Therapie beträgt aufgrund der aktuellen Resistenzsituation der Erreger von Harnwegsinfektionen bereits 20 %.

Bei subakuten und chronischen Infektionen bzw. beim Therapieversagen ist die Erstellung eines Antibiogramms notwendig. Hierbei werden Erreger entnommen und im Labor mit verschiedenen Antibiotika behandelt. Nach der Analyse eines Antibiogramms ist ein gezielter Einsatz des wirksamen Antibiotikums möglich. Hierbei wird dem Antibiotikum mit dem schmalsten Wirkspektrum der Vorzug gegeben.

Dem Einsatz von gut erprobten, ausreichend wirksamen Standardtherapeutika ist gegenüber der Verschreibung neuartiger, aber weniger gut erprobter Substanzen in der Regel der Vorzug zu geben. In Deutschland wurden im Jahr 2001 aus dem in dieser Studie insgesamt untersuchten Marktsegment 78 verschiedene antibiotische Wirkstoffe für die ambulante Versorgung bakterieller Infektionen benötigt. Einige dieser Wirkstoffe bieten dem Arzt keine klinisch relevanten Vorteile in seinen Therapieoptionen. Beispiel hierfür sind die Oralcephalosporine: Innerhalb dieser Wirkstoffgruppe sind in Deutschland 16 Wirkstoffe zugelassen. Ihre Indikationsgebiete sind jedoch ähnlich und unterscheiden sich nur marginal. Im Vergleich zu den 78 verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen kommt Norwegen im Jahr 2001 mit 39 verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen aus (*Folkehelseinstituttet 2002*).

Wirkungsweise

In üblichen Dosen wirken bestimmte Antibiotika rasch bakterizid (Bakterien abtötend), langsam bakterizid oder nur bakteriostatisch (die Bakterienvermehrung verhindernd). Bei Patienten mit Abwehrschwäche sind bakterizide Antibiotika bei den meisten Infektionen bakteriostatisch wirkenden Antibiotika überlegen. Bestimmte Organe im menschlichen Körper (z. B. Glaskörper des Auges, Herzklappen) sind für die körpereigene Abwehr auch unter normalen Bedingungen kaum zugänglich. Bakterizide Antibiotika müssen daher in bestimmten Situationen eingesetzt werden, ohne dass eine Abwehrschwäche im engeren Sinn vorliegt. Sogenannte bakterizide Antibiotika wirken nicht auf alle Erregerarten bakterizid. Sie wirken auch nicht in jedem Milieu gleich bakterizid. Beispiel hierfür sind die hauptsächlich in der Klinik eingesetzten Aminoglykoside (wie Gentamicin, Tobramycin), die vor allem auf gramnegative Stäbchenbakterien rasch bakterizid wirken, jedoch nicht im sauerstoffarmen oder sauren Milieu, wie es z. B. in Wundabszessen herrschen kann. Beta-laktame (wie Penicilline und Cephalosporine) gehören zu den in der Regel bakterizid wirkenden Antibiotika, ebenso Fluorochinolone (*siehe Tabelle 3, Kapitel 3*).

Darüber hinaus ist bei der Auswahl des Wirkstoffs der **Ort der Wirkung** zu berücksichtigen. Antibiotika müssen an den Ort der Infektion gelangen und den Erreger erreichen. Je nach Wirkmechanismus müssen sie in die Bakterienzelle eindringen, bevor sie ihre Wirkung entfalten können, oder aber sie wirken bei oberflächlichem Kontakt mit der Zellwand. Antibiotika unterscheiden sich in diesen Eigenschaften erheblich. Bestimmte Substanzen (z. B. Makrolide) sind ungeeignet zur Behandlung von Hirnhautentzündung, da sie die sogenannte Blut-Hirn-Schranke schlecht überwinden und deshalb am Infektionsort nicht wirken können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Auswahl ist das **Wirkungsspektrum** des Antibiotikums. Dieses ist abhängig vom jeweiligen Wirkmechanismus sowie von der Verbreitung der natürlichen und erworbenen Resistenzen der Erreger (*siehe Kapitel 2.2*). Betalaktame (wie Penicilline und Cephalosporine, *siehe Kapitel 3*) hemmen die bakterielle Zellwandsynthese und können daher nicht bei zellwandlosen Bakterien wirken. Ebenso wirken sie nicht gegenüber Bakterien, deren Zellwandsynthese sehr stark reduziert ist. Breit-spektrumantibiotika wirken zwar auf mehr Infektionserreger als Schmalspektrumantibiotika, damit jedoch auch "breiter" auf Bakterien, die im betreffenden Fall gar keine Infektionserreger sind, z. B. auf die natürliche Haut- und Schleimhautflora. Die natürliche Barrierefunktion dieser körpereigenen Flora kann erheblich gestört werden. Folgen können vermehrte Nebenwirkungen wie Durchfall oder aber auch so genannte Superinfektionen (Zweitinfektionen) sein. Die Förderung der Resistenzentwicklung bei der körpereigenen Flora und Ausbreitung dieser resistenten Bakterien mit krankmachendem Potenzial ist eines der Hauptprobleme der Anwendung von Breit-spektrumantibiotika. Ganz grundsätzlich gilt daher die Regel: „So schmal wie möglich, so breit wie nötig“.

Art der Anwendung

Bei schweren Infektionen, die im Krankenhaus behandelt werden müssen, werden Antibiotika vor allem in der Anfangsphase der Behandlung meist parenteral (als Infusion) verabreicht, um schneller

ausreichende Wirkkonzentrationen erreichen zu können. In der ambulanten Therapie, aber auch zur Nachbehandlung in der Klinik, werden überwiegend orale Zubereitungsarten (Tabletten, Kapseln, Dragees, Säfte, Granulate etc.) eingesetzt. Rektale Zubereitungen sind aufgrund der schwankenden bzw. schlechten Aufnahme in den Körper nicht zu empfehlen. Die Anwendung von Lokalanthibiotika ist in der Regel aufgrund unzureichender Eindringtiefe in die Haut bzw. Schleimhaut abzulehnen.

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Infektion und von der Schwere dieser Infektion. Zudem ist sie abhängig vom Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche des Patienten. So werden die Wirkstoffmengen bei der Behandlung von Kindern bis 6 Jahren in der Regel nach dem Körpergewicht des Kindes und nicht nach dessen Alter berechnet. Bei älteren Kindern wird die Körperoberfläche zur Dosisberechnung herangezogen. Bei wirkstarken und verträglichen Substanzen ist eine Dosiserhöhung möglich, die gleichzeitig mit einer Reduktion der Behandlungsdauer einhergehen kann (z. B. Eintaagesbehandlung von Harnwegsinfektionen bei Frauen, Kurzzeitbehandlung einer Trichomonadeninfektion bei Frauen etc.)

Bei bestimmten Antibiotika wird darüber hinaus zu Beginn mit höheren Dosen therapiert, um rascher zu geeigneten Wirkkonzentrationen im Körper zu gelangen.

Des Weiteren muss bei der Dosierung eine möglicherweise eingeschränkte Nierentätigkeit – wie sie häufig bei älteren Patienten zu finden ist – berücksichtigt werden, um unerwünschte Wirkungen durch eine verzögerte Ausscheidung zu vermeiden. Das Dosierungsintervall von Antibiotika ist abhängig von ihrer Halbwertszeit, d. h. es gibt Wirkstoffe, die man mehrfach am Tag einnehmen muss (z. B. Erythromycin).

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer ist abhängig von Art und Schwere der Infektion (*siehe Tabelle 1*). In jedem Fall darf die Anwendungsdauer nicht zu kurz gewählt werden. Nach Auswahl des Antibiotikums, der Wirkstärke und der Behandlungsdauer ist die antibiotische Behandlung z. B. nach Wirkeintritt und deutlicher Besserung der Symptomatik in keinem Fall ohne Rücksprache mit dem Arzt vorzeitig abzubrechen. Die Patienten sollten hierauf entsprechend hingewiesen werden. Aufgrund von Neuentwicklungen ist bei bestimmten Infektionen (beispielsweise bei Harnwegsinfektionen weiblicher Patientinnen und auch bei Darmentzündungen) eine Kurzzeitbehandlung bzw. die hoch dosierte Einmalgabe bakterizider Antibiotika möglich.

Tabelle 1

Beispiele für Kurz- und Langzeittherapie

Kurzzeittherapie (< 7 Tage)	Unkomplizierte Harnwegsinfektionen Tripper (Gonorrhoe) Bakterielle Ruhr (Shigellose)
Langzeittherapie (> 4 Wochen)	Knochenentzündung (Osteomyelitis) Herzklappenentzündung durch Enterokokken Hirnabszess

2.2 Resistenzentwicklung

Die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen Antibiotika ist ein weltweites Problem. Von Resistenz wird immer dann gesprochen, wenn ein Erreger unempfindlich gegen ein Antibiotikum geworden ist und es trotz ausreichender Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort keine abtötende oder vermehrungshemmende Wirkung mehr auf den Erreger hat. Dabei können einerseits verschiedene Arten von Resistenzen unterschieden werden und andererseits zeigt der Umfang der Resistenzentwicklung regionale Unterschiede. Eine isolierte Betrachtungsweise einzelner bzw. regional begrenzter Aspekte in der Resistenzentwicklung bakterieller Erreger wird jedoch aufgrund

der Globalisierung und steigenden Mobilität der Bevölkerung zwangsläufig ineffektiv bleiben. Mögliche Lösungsansätze zur Bekämpfung steigender Resistenzraten müssen daher aus einer über-regionalen und vielleicht sogar globalen Perspektive entwickelt und lokal umgesetzt werden.

2.2.1 Resistenzentwicklung weltweit

Die Problematik lässt sich an einigen Beispielen verdeutlichen: Der in den Tropen und Subtropen vorkommende Durchfallerreger *Shigella dysenteriae* ist inzwischen zu mehr als 90 % resistent gegenüber Cotrimoxazol und Nalidixinsäure (Sack *et al.* 1997). Nalidixinsäureresistenz ist eine Art Vorstufe zur Fluorochinolonresistenz, d. h. einer Resistenz gegenüber den in reichen Ländern verfügbaren, „verbesserten“ Chinolonen (*siehe Kapitel 3*). Infektionen mit Nalidixinsäure-resistenten Erregern bzw. ihre Übertragung während Urlaubsreisen in die betroffenen Gebiete können auch vermehrte Resistenzen gegenüber den hierzulande wichtigen Fluorochinolonen wie Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin provozieren (*siehe Kapitel 3*).

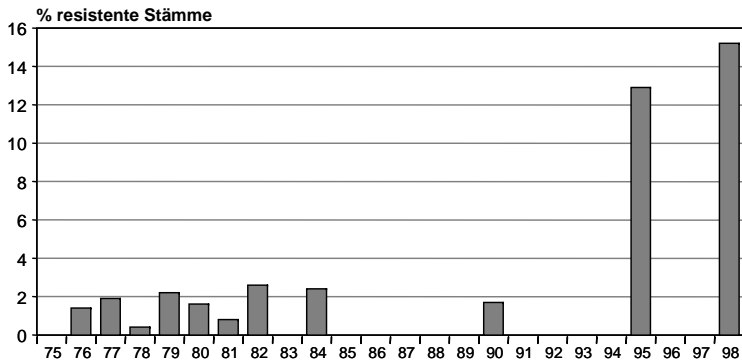
Allein seit 1989 wurden in 11 Ländern Typhus-Epidemien mit multi-resistenten Stämmen des Bakteriums *Salmonella typhi* registriert (Rowe *et al.* 1997). Auch diese Erreger können durch den ansteigenden Tourismus importiert werden. Es ist dann die Anwendung von Reserveantibiotika notwendig.

Zu den wichtigsten Erregern von Lungenentzündungen gehört das normalerweise gut penicillinempfindliche Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken). In bestimmten Ländern ist Penicillin gegen mehr als 50 % der Pneumokokken-Stämme nicht mehr wirksam. Resistente Pneumokokken können in ihrem „Wirt“, dem Menschen, mittels Auto, Bahn, Schiff oder gar Flugzeug Hunderte bis Tausende von Meilen „reisen“. Penicillin wirkt darüber hinaus seit vielen Jahren nicht mehr zuverlässig gegen *Staphylococcus aureus*, einem der wichtigsten Erreger von eitrigen Wundinfektionen. Resis-

tenzen gegen das Reservemedikament Oxacillin nehmen in fast allen Ländern der Welt zu (*siehe Abbildung 1 und Abbildung 2*). Eine Resistenz gegenüber Oxacillin bei Staphylokokken bedeutet wiederum Kreuzresistenz gegenüber allen anderen Betalaktam-Antibiotika wie den Penicillinen, die hierzulande zu den Standardtherapeutika bakterieller Infektionen zählen. Aufgrund von Mobilität und Globalisierung, aber auch aufgrund spezifischer biologischer und epidemiologischer Besonderheiten ist es schwer, diese zunehmende Resistenzentwicklung zu verlangsamen oder umzukehren.

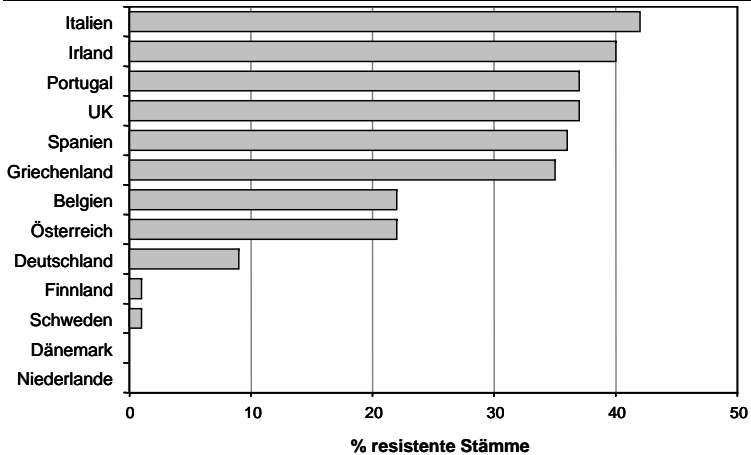
Abbildung 1

Zeitliche Entwicklung der Resistenzlage von *Staphylococcus aureus* gegenüber Oxacillin in Deutschland



Quelle: nach Kresken und Hafner, 1999 und 2000

Abbildung 2

Häufigkeit der Resistenz von Staphylococcus aureus gegenüber Oxacillin in verschiedenen europäischen Ländern

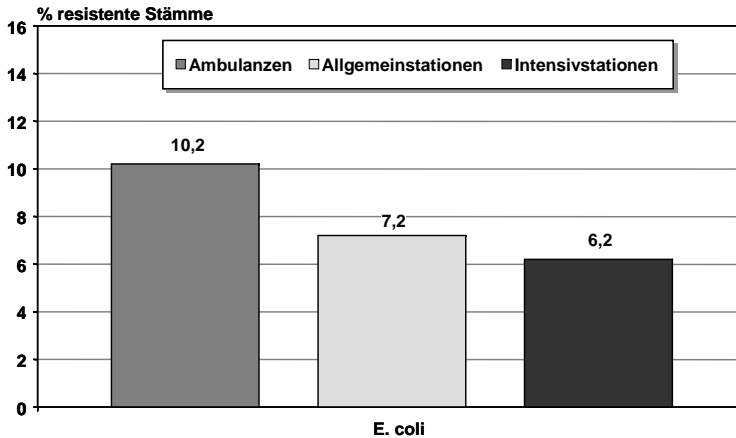
Quelle: nach EARSS 2001

Die Situation innerhalb der Grenzen Deutschlands ist weniger dramatisch als in vielen anderen Ländern. Dennoch ist ein Anstieg der Prävalenz (Häufigkeit) von antibiotikaresistenten Bakterien in Deutschland durch die überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie gut dokumentiert (*Kresken und Hafner 1999, Kresken und Hafner, 2000*). In dem Zeitraum von 1975 bis 1998 wurden 22 Datenerhebungen durchgeführt. Interessanterweise bestand im Zeitraum 1975 bis 1984 zunächst bei fast allen untersuchten Bakteriengruppen ein nahezu unverändertes Resistenzniveau. Bei *Staphylococcus aureus*, einem wichtigen Erreger von Wundinfektionen, war die Resistenz gegenüber Erythromycin sogar rückläufig. Bei *Klebsiellen*, einem häufigen Erreger von Harnwegsinfektionen und Lungenentzündungen in der Klinik, nahm die Resistenz gegenüber mehreren Substanzen ab. Aufgrund dieser Datenlage wurde Mitte der achtziger Jahre festgestellt, dass trotz

lokaler Resistenzepidemien die großen Resistenzprobleme in Mitteleuropa überwunden seien.

Entgegen dieser Erwartungen und trotz der Einführung neuer Antibiotikaklassen mit neuartigen Wirkmechanismen kam es jedoch nach 1984 bei vielen Bakterienarten auch in Deutschland zu einem Anstieg der Resistenzhäufigkeit (*Kresken und Hafner 1999, Kresken und Hafner, 2000*). Im Zeitraum 1990 bis 1995 gab es einen deutlichen Anstieg der Oxacillinresistenz bei *Staphylococcus aureus* von 1 % auf 9 % und seither einen weiteren Anstieg auf inzwischen nahezu 15 % (*siehe Abbildung 1*). Im gleichen Zeitraum wurde auch ein Anstieg der Häufigkeit der Antibiotikaresistenz bei koagulase negativen Staphylokokken beobachtet, einem vor allem in der Klinik vorkommenden Erreger. Bei *Escherichia coli*, im menschlichen Darm vorkommende Bakterien, die jedoch in bestimmten Situationen auch Krankheiten auslösen können, ist eine zum Teil deutliche Resistenzzunahme gegenüber älteren Antibiotika wie z. B. Ampicillin sowie gegenüber den neuen Fluorochinolonen zu beobachten. Dabei ist erstaunlicherweise der Anteil der fluorochinolonresistenten *Escherichia coli* aus dem Krankenhaus niedriger als aus dem ambulanten Bereich (*siehe Abbildung 3*). Insbesondere neuere Fluorochinolone gelten in der Behandlung bakterieller Infektionen derzeit als Reservetherapeutika. Dies könnte auf einen inadäquaten Einsatz dieser Verbindungen bei Harnwegsinfektionen in der ambulanten Praxis hinweisen.

Abbildung 3

Resistenz gegen Fluorochinolone (Ciprofloxacin)

Quelle: nach Kresken und Hafner, 2000

In Deutschland liegt der Anteil hochgradig penicillinresistenter Pneumokokken, einem Erreger von Lungenentzündungen, zwar noch unter 1 Prozent (*Reinert et al. 2002*). Die Rate der Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit liegt jedoch bereits bei etwa 5 bis 10 Prozent. Auch stellt in Deutschland der Anstieg erythromycin-resistenter Pneumokokken ein zunehmendes Problem dar. Bei invasiven Infektionen von Kindern betragen die Resistenzraten für Erythromycin im Jahr 2000 mehr als 28 Prozent, bei Erwachsenen 17 Prozent. Diese Resistenzraten gelten auch für die neuartigen Verbindungen dieser Wirkstoffgruppe.

Aber nicht nur im humanmedizinischen Bereich, sondern auch in der Tierzucht lassen sich steigende Resistenzraten beobachten. Daten aus einer deutschen Studie zur Resistenz bei Salmonellen und *Escherichia coli*-Isolaten von Nutztieren zeigen dramatische Steigerungen der Resistenzraten. 72 % der Salmonellen waren resistent, die Hälfte davon multiresistent. Antibiotikaresistenz wurde bei 42 %

der *Escherichia coli*-Isolate beobachtet (*Sorum und Sunde 2001; Bager, Helmuth 2001*).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem intensivierten Antibiotikaeinsatz und zunehmender Antibiotikaresistenz. Dieser Zusammenhang ist jedoch aufgrund der Komplexität der beteiligten Faktoren nicht linear. Es werden je nach Antibiotikum, Mikroorganismus, Resistenzmechanismus und Übertragungsweg unterschiedliche Schwellenwerte und unterschiedliche Dynamiken der Resistenzentwicklung beobachtet. So hat es beispielsweise sehr lange gedauert, bis erstmals penicillinresistente Pneumokokken auftraten, obwohl Penicillin das am längsten eingesetzte Antibiotikum ist und Pneumokokken in niedriger Keimzahl auch bei Gesunden den Nasen-Rachenraum besiedeln und somit bei jeder Penicillingabe exponiert werden. Die Ausbreitung der resistenten Pneumokokken wird u. a. mit der Antibiotikagabe im frühen Kindesalter, aber auch mit besonderen epidemiologischen Gegebenheiten im Kleinkindesalter (Kinderkrippen) in Verbindung gebracht. Dagegen scheint sich die Entwicklung der Cotrimoxazolresistenz bei *Escherichia coli* und der Fluorochinolonresistenz bei vielen Bakterien rascher vollzogen zu haben (*Wiedemann und Heisig 1999*). Die Dynamik der Resistenzentwicklung wird durch das Auftreten von Multiresistenzen weiter verkompliziert. So kann beispielsweise in einer Population durch Einsatz des Antibiotikums A die Resistenz nicht nur gegen A, sondern auch gegen B und eventuell C gefördert werden.

2.2.2 Resistenzarten

Grundsätzlich wird zwischen der so genannten *erworbenen* und der *natürlichen Antibiotikaresistenz* unterschieden. Für die *erworbene Antibiotikaresistenz* sind im Wesentlichen drei Phänomene verantwortlich. Einmal sind es spontane Veränderungen im Erbgut (Gene) der Bakterien durch Mutationen, die an nachfolgende Generationen weitergegeben werden, zum zweiten ist es die rasche Weitergabe der veränderten Erbinformationen untereinander und zum dritten die

Übertragung der veränderten Erbinformation auch auf nicht-verwandte Arten.

Spontane Mutationen treten mit einer Häufigkeit von $\sim 10^{-7}$ bis -9 auf. Dadurch kann einer unter Milliarden von Erregern zufällig gegen ein Antibiotikum resistent werden. In Anwesenheit des entsprechenden Antibiotikums kann dieses Bakterium nun im Gegensatz zu seinen Artgenossen überleben und sich ausbreiten: Es hat einen Selektionsvorteil (Selektionsdruck). Durch die massenhafte Anwendung von Antibiotika wird diese Zufallsauslese beschleunigt. Resistenzgene können unter bestimmten Bedingungen unter diesem Selektionsdruck auch horizontal auf verwandte und nicht verwandte Bakterienarten weitergegeben werden. Diese Resistenzgene sind entweder im Chromosom (Träger des Erbguts), z. B. als chromosomales Fragment (Transposon), oder – häufiger – in für Bakterien typischen extrachromosomalen Erbinformationen, den Plasmiden, gespeichert. Nichtresistente Bakterien werden in dieser Situation zurückgedrängt. Schließlich werden resistente Bakterien unter bestimmten ungünstigen Hygienebedingungen von Mensch zu Mensch übertragen – direkt oder indirekt (z. B. über direkten Körperkontakt, Pflegepersonal oder Ärzte im Krankenhaus).

Unter der *natürlichen Antibiotikaresistenz* versteht man, dass eine antibiotisch wirkende Substanz nicht gegen die Vielzahl aller Bakterienarten wirksam ist, d. h. manche Bakterienspezies sind primär gegen ganz bestimmte Stoffe resistent. Sie gehören damit nicht zum Wirkungsspektrum dieses Antibiotikums. Beispielsweise sind viele Antibiotika im Rahmen der Anwendung beim Menschen primär unwirksam gegen das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Ein zweites Beispiel sind die Cephalosporine, die in therapeutisch üblichen Dosierungen wirkungslos sind gegen Enterokokken, einem Erreger von Gallenwegs-, Harnwegs- und gelegentlich Herzklappeninfektionen.

Resistenzmechanismen

Antibiotika wirken auf unterschiedliche Weise. Manche hemmen den Aufbau der Bakterienzellwand, andere hemmen für das Bakterium lebenswichtige Enzyme. Je nach chemischer Struktur und Wirkprinzip werden sie verschiedenen Klassen zugeordnet. Insgesamt werden mehr als 20 verschiedene Antibiotikaklassen unterschieden, unter anderem Penicilline, Aminoglykoside, Tetrazykline, Makrolide oder Sulfonamide (siehe *Kapitel 3*). Entsprechend vielfältig sind Resistenzmechanismen, die man in drei Gruppen zusammenfassen kann:

- **Target-Modifikation (engl. target; Ziel):** Bei der Target-Modifikation verändern Resistenzgene die Zielstruktur und damit den Angriffspunkt eines Antibiotikums. Das Antibiotikum kann nicht mehr oder nur sehr viel schlechter wirken, da es sich entweder nicht mehr an seinen Wirkungsort heften kann oder dadurch, dass die Bakterienzelle alternative, resistenzfördernde Stoffwechselwege beschreitet. Beispiele hierfür sind die Veränderung der penicillinbindenden Proteine an der Bakterienzellwand (Zielmolekül von Penicillinen) oder die Veränderung des bakteriellen Enzyms Gyrase (Zielmolekül der Fluorochinolone).
- **Inaktivierung:** Hierunter wird die Bildung inaktivierender Enzyme in der Bakterienzelle verstanden. Bakterien sind beispielsweise in der Lage, bestimmte Enzyme wie Penicillinase und Cephalosporinasen zu produzieren, die Betalaktam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) spalten. Diese so genannten Betalaktamasen verändern den Wirkstoff, indem sie den Lactam-Ring – das aktive Zentrum der Betalaktam-Antibiotika – öffnen und den Wirkstoff damit unwirksam machen. 70-80 % der *Staphylococcus-aureus*-Stämme produzieren eine Betalaktamase, die Penicillin inaktiviert. Gramnegative Bakterien produzieren unterschiedliche Klassen und Spezifität. Manche inaktivieren nur Penicilline, manche Cephalosporine, andere können beide Antibiotika-Familien unwirksam machen. Die Resistenz gegen Aminoglykoside wird ebenfalls meist

durch Enzyme ausgelöst, die das Antibiotikum durch bestimmte chemische Veränderungen unwirksam machen.

- **Target-Zugänglichkeit:** Hierbei verändert der Erreger die Durchlässigkeit seiner Membran (Bakterienhülle) und verhindert damit das Eindringen der Antibiotika. Dieser Mechanismus beeinträchtigt häufig mehrere Antibiotikaklassen zugleich.

Durch Blockade des Zugangs wird verhindert, dass Antibiotika ihr „Ziel“ erreichen. Bakterien können aber auch in der Lage sein, Antibiotika äußerst schnell durch eine Art Pumpenmechanismus direkt nach dem Eindringen in die Bakterienzelle wieder aktiv aus der Zelle auszuschleusen (Effluxpumpen).

Bakterien können gleichzeitig verschiedene Resistenzmechanismen gegen ein Antibiotikum entwickeln. *Tabelle 2* gibt einen Überblick, welche Wirkstoffe von welchen Resistenzmechanismen betroffen sind.

Tabelle 2

Die verschiedenen Resistenzmechanismen im Überblick

Resistenzart	Resistenzmechanismus	Auswahl betroffener Wirkstoffgruppen
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Zielortes (Target-Modifikation) 	<ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Bindeproteine in der Zellwand/in der Zelle - Veränderung bakterieller Enzyme 	<ul style="list-style-type: none"> - Penicilline - Aminoglykoside - Chinolone - Sulfonamide
<ul style="list-style-type: none"> • Inaktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> - Bildung inaktivierender Enzyme 	<ul style="list-style-type: none"> - Penicilline - Cephalosporine - Aminoglykoside
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Zugänglichkeit (Target-Zugänglichkeit) 	<ul style="list-style-type: none"> - Verminderte Penetration durch Veränderung der Bakterienhülle - Aktiver Rücktransport aus der Zelle (Effluxpumpen) 	<ul style="list-style-type: none"> - Penicilline - Aminoglykoside - Sulfonamide - Tetrazykline - Chinolone - Tetrazykline - Chinolone

2.3 Zusammenfassung

Antibiotika-Resistenzen stellen ein natürliches Phänomen dar, wobei einige Erreger von vornherein schon gegen bestimmte Antibiotikaklassen resistent sind. Darüber hinaus haben alle Bakterien die Fähigkeit, Resistenzen zu entwickeln und zu erwerben. Erst der Gebrauch von Antibiotika erzeugt den selektiven Druck, der die Resistenzbildung begünstigt.

Faktoren, die eine Resistenzbildung begünstigen, sind insbesondere in einer sorglosen Anwendung (z. B. Anwendung bei nicht-bakteriellen Erkrankungen oder unangemessene Prophylaxe), einem intensiven unangemessenen Einsatz in Krankenhäusern oder in einer unangemessenen Anwendung (falsche Wahl des Antibiotikums, falsche Dosis oder Behandlungsdauer) zu suchen.

Einflüsse, die die Resistenzausbreitung begünstigen, sind länger andauernde Krankheiten (sie erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung auf andere Menschen), schlechte Hygiene und Überbevölkerung, internationaler Reise- und Handelsverkehr, Migrationsbewegungen sowie unzureichende Infektionsbekämpfung in Krankenhäusern und Gesundheitszentren.

3 Antibiotika: Substanzklassen, Wirkprofile und Risiken

An dieser Stelle sollen die in Deutschland verfügbaren Antibiotika dargestellt werden, es wird dabei kurz auf Pharmakologie, Indikationsgebiete, unerwünschte Wirkungen, Resistenzlage bei den wichtigsten Zielorganismen sowie auf Verordnungshäufigkeiten eingegangen. Ausgewiesen sind die verordnungstärksten Arzneimittel (Standardaggregate mit mehr als 50.000 Verordnungen) mit Verordnungen, Umsatz und Tagesdosen des Jahres 2001 getrennt nach den einzelnen Wirkstoffen der verschiedenen Antibiotikagruppen. Unterschieden werden in der vorliegenden Studie Tetrazykline, Basispenicilline, Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine, Folsäureantagonisten, Makrolide, Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure, Chinolone und Nitroimidazole. Nicht weiter betrachtet werden Breitspektrum-Betalaktame (z. B. Piperacillin), da deren Bedeutung und Verordnungsvolumen in der ambulanten Therapie vernachlässigbar sind.

Die folgenden Ausführungen zu den Wirkstoffgruppen basieren auf der aktuellen Standardliteratur zur Antibiotikatherapie (*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2000, Arzneimittelkursbuch 2002/03, Fricke und Klaus verschiedene Jahrgänge, Schwabe 2002, Simon und Stille 1999, Scholz und Schwabe 2000, Rosin und Henschler 1996, Gilbert et al. 2002, Cunha 2002*). Die Beschreibung der einzelnen Wirkstoffgruppen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Detaillierte Informationen finden sich in den Fachinformationen zu den einzelnen Produkten.

Tabelle 3

Vereinfachte Darstellung der Eigenschaften und Indikationsbereiche der in der ambulanten Therapie angewandten antibiotischen Wirkstoffgruppen

Antibiotikagruppe	Wirkenspektrum	Wirkungsart	Reservetherapeutika	Hauptindikation
Tetrazykline	Breitspektrum (incl. sog. atypischer Pneumonieerreger)	bakteriostatisch		Atypische Pneumonie, Akne, Erythema migrans nach Zeckenbiss, Harnröhrenentzündung, akute Verschlechterungen einer chronischen Bronchitis, Aktinomykose
Basipenicilline				
- Phenoxypenicilline	Schmalspektrum (Streptokokken inkl. Pneumokokken und Meningokokken)	bakterizid		Angina tonsillaris, Scharlach
- Aminopenicilline	Erweitertes Spektrum (Haemophilus)	bakterizid		Ambulant erworbene Pneumonie, Mittelohrentzündung
Staphylokokkenpenicilline/ Oralcephalosporine				
- Flucloxacillin, Oxacillin	Schmalspektrum (Staphylokokken)	bakterizid	✓	Wundinfektionen durch Staphylokokken
- Aminopenicillin / Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen	Breitspektrum (incl. Anaerobier, teilweise Enterobacteriaceae)	bakterizid	✓	Mischinfektionen (HNO-Bereich, Lunge, Bauchraum)
- Orale Cephalosporine	Erweitertes Spektrum	bakterizid	✓	bei Penicillinallergie
Folsäureantagonisten	Erweitertes Spektrum	bakteriostatisch		Harnwegsinfektion
Makrolide/Azalide/Ketolide				
- Erythromycin und andere ältere Makrolide	Erweitertes Spektrum (inkl. sog. atypischer Pneumonieerreger)	bakteriostatisch	(✓)	bei Penicillinallergie, bei Gegenanzeigen für Tetrazykline, Campylobacter-Enteritis
- Neuere Makrolide	Erweitertes Spektrum (inkl. sog. atyp. Pneumonieerreger)	bakteriostatisch	✓	Helicobacter pylori-Infektionen
- Ketolide	Erweitertes Spektrum (inkl. sog. atyp. Pneumonieerreger)	bakteriostatisch	✓	
Lincosamide/Steptogramine/Fusidinsäure	Schmalspektrum bis erweitertes Spektrum	bakteriostatisch/ bakterizid	✓	Infektionen durch resistente Harnwegsinfektionen grampositive Bakterien
Chinolone	Erweitertes bis breites Spektrum (teilweise inkl. sog. atyp. Pneumonieerreger)	bakterizid	✓	Harnwegsinfektion
Nitroimidazole	Schmalspektrum (Anaerobier, Protozoen)	bakteriostatisch/ bakterizid		Vaginale Infektion mit Gardnerella, Darminfektion mit Clostridium difficile

3.1 Tetrazykline

Tabelle 4

Verordnungen von Tetrazyklinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Doxy Wolff	Doxycyclin	513,6	2,3	7,4
Doxy-ratiopharm	Doxycyclin	496,2	2,1	8,2
Doxyhexal	Doxycyclin	349,9	1,5	5,6
Doxycyclin-ratiopharm	Doxycyclin	311,0	1,1	3,6
Doxycyclin Stada	Doxycyclin	275,0	1,3	4,7
doxy von ct	Doxycyclin	272,6	1,0	3,9
Doxycyclin Heumann	Doxycyclin	245,9	1,1	4,2
Doxycyclin AL	Doxycyclin	230,0	0,8	3,7
Azodoxat	Doxycyclin	214,8	1,0	2,9
Doxymono	Doxycyclin	190,4	0,7	2,8
Doxy-1A Pharma	Doxycyclin	146,6	0,5	2,3
Supracyclin	Doxycyclin	127,6	0,8	1,8
Doxyderma	Doxycyclin	93,0	0,5	1,9
Doxy Komb	Doxycyclin	89,0	0,4	0,8
Doxy-Tabliten	Doxycyclin	63,5	0,2	0,9
Skid	Minocyclin	183,2	2,8	2,1
Doxam	Doxycyclin mit Ambroxol	506,5	2,2	5,4
Ambrodoxy	Doxycyclin mit Ambroxol	325,9	1,4	3,5
Sigamuc	Doxycyclin mit Ambroxol	255,9	1,7	2,8
Doximucol	Doxycyclin mit Ambroxol	162,2	0,9	1,7
Mucotectan	Doxycyclin mit Ambroxol	138,4	0,9	1,5

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verordnungen von Tetrazyklinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
doxy comp. von ct	Doxycyclin mit Ambroxol	126,5	0,5	1,3
Ambroxol comp.- ratiopharm	Doxycyclin mit Ambroxol	115,4	0,7	1,3
Doxysolvat	Doxycyclin mit Ambroxol	97,6	0,4	1,0
Azudoxat comp.	Doxycyclin mit Ambroxol	90,0	0,5	1,0
Ambroxol AL comp.	Doxycyclin mit Ambroxol	88,5	0,4	1,0
Doxy-Wolff Mucolyt.	Doxycyclin mit Ambroxol	60,6	0,4	0,7
Doxy Lindoxyl	Doxycyclin mit Ambroxol	56,9	0,2	0,6
Doxy plus Stada	Doxycyclin mit Ambroxol	51,6	0,3	0,6
Tetra-Gelomyrtol	Oxytetracyclin, Kombinationen	301,8	3,8	1,7
Summe hier		6.180,1	32,5	80,9
Summe aller Tetracycline		7.020,6	42,7	92,5

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Tetrazykline gehören zu den sogenannten Breitband-Antibiotika, d. h. sie sind nicht nur gegen eine bestimmte Gruppe von Bakterien wirksam (Schmalspektrum), sondern entfalten ihre antimikrobielle Wirkung gegenüber einer Vielzahl von Erregern. In therapeutischen Dosen wirken Tetrazykline wachstumshemmend auf Tetrazyklinempfindliche Erreger wie z. B. Haemophilus, Mykoplasma und Chlamydia. Tetrazykline hemmen die Proteinsynthese (Aufbau lebenswichtiger Eiweiße). In den üblichen Konzentrationen werden die Keime nicht abgetötet (bakteriostatische Wirkung). In der ambulanten Therapie werden derzeit hauptsächlich Doxycyclin, Minocyclin

und in Kombination mit einem schleimlösenden Mittel auch Oxytetracyclin verwendet (*siehe Tabelle 3*). Obwohl an sich Breitspektrumantibiotika, sind Tetrazykline aufgrund erhöhter Resistenzraten heute nur noch mit Einschränkung wirksam und einsetzbar. Resistenzraten bei *E. coli* betragen 40-50 %, bei Pneumokokken ca. 30 %. Indikationen sind u. a. akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis mit eitrigem Auswurf, Sinusitis, atypische Lungenentzündung, Erythema migrans (eine Hautinfektion nach einem Zeckenbiss), Akne und Chlamydien-bedingte Infektionen. In den meisten anderen Fällen ist der Nachweis der Empfindlichkeit der Tetrazykline vor ihrem Einsatz notwendig (Antibiogramm).

Das am häufigsten verordnete Doxycyclin wird gut im Körper aufgenommen und gut vertragen. Die Verbindung gilt daher als Leitsubstanz der Gruppe und sollte bevorzugt eingesetzt werden. Minocyclin reichert sich besonders in fettreicher Umgebung an. Die Substanz wird daher vor allem für die orale Aknebehandlung angeboten, besitzt aber aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften auch spezielle Risiken. Oxytetracyclin wird nur schlecht resorbiert und ist aufgrund der erforderlichen hohen Dosierung häufiger mit unerwünschten Wirkungen assoziiert.

Unerwünschte Wirkungen

Die Substanzen werden im Allgemeinen von Erwachsenen gut vertragen. Bei Kindern unter 7 Jahren kann es zu Wachstumsstörungen der Knochen und zu einer Gelbfärbung der Zähne kommen. Daher ist die Verwendung dieser Substanzklasse bei Kindern bis 7 Jahren außer bei lebensbedrohlichen Infektionen, für die keine therapeutischen Alternativen bestehen, kontraindiziert. Da Minocyclin besonders fettlöslich ist, kann es sich im Zentralnervensystem anreichern. Unter der Behandlung mit Minocyclin wurden zu Behandlungsbeginn Schwindelanfälle beobachtet, die zu einer Beeinträchtigung der Verkehrsfähigkeit führten. In seltenen Fällen kann Minocyclin ein schwerwiegendes Krankheitsbild des Autoimmunsystems auslösen (Lupus erythematodes). In hohen Dosen wurden unter der Behandlung mit Tetrazyklinen Leber- und Bauchspeicheldrüsenschäden

beobachtet. Alle Verbindungen können gegenüber Sonnenlicht sensibilisieren. Daher sollte unter der Behandlung mit Tetrazyklinen auf Sonnenbäder verzichtet werden.

Kontraindikationen

Alle Tetrazykline dürfen aufgrund der Beeinträchtigung des Knochen- und Zahnwachstums nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit verabreicht werden. Bei einigen Verbindungen ist bei Vorliegen schwerer Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen

Die Einnahme von Tetrazyklinen darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten wie Joghurt, Quark und Käse erfolgen. Zusammen mit dem Calcium dieser Nahrungsmittel bilden sich unlösliche Komplexe, so dass das Antibiotikum nicht mehr in den Körper aufgenommen werden kann.

Wie bei nahezu allen Antibiotika kann es unter der Therapie mit Tetrazyklinen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen. Hierzu zählen unter anderem Kontrazeptiva (Mittel zur Empfängnisverhütung), Herzglykoside wie Digoxin (Lanicor, Digacin u. a.), orale Antidiabetika wie Glibenclamid (Euglucon, Glibenclamid ratiopharm u. a.), Antikoagulantien (Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung) wie Phenprocoumon (Marcumar u. a.), verschiedene Antiepileptika, Theophyllin (Euphyllin, Bronchoretard u. a.) und Ciclosporin A (Sandimmun, Cicloral u. a.).

Fazit

Aufgrund hoher Resistenzraten zählen Tetrazykline heutzutage nur noch bei einigen ausgewählten Erkrankungen zu den Mitteln der ersten Wahl. Hierzu sind u. a. bestimmte Atemwegsinfektionen, Akne, die Behandlung der Lyme-Borreliose in bestimmten Stadien nach einem Zeckenbiss und die Behandlung Chlamydien-bedingter Infektionen zu nennen. Wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen der Knochen und Gelbfärbung der Zähne dürfen Tetrazykline bei

Kindern unter 7 Jahren nur in lebensbedrohlichen Ausnahmesituationen ohne Therapiealternative eingesetzt werden.

3.2 Basispenicilline

Tabelle 5

Verordnungen von Basispenicillinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Penicillin V-ratiopharm	Phenoxymethylpenicillin	964,4	7,5	7,1
Isocillin	Phenoxymethylpenicillin	777,8	6,9	5,4
Megacillin oral	Phenoxymethylpenicillin	573,0	4,6	4,1
Penhexal	Phenoxymethylpenicillin	470,2	3,8	3,7
Penicillat	Phenoxymethylpenicillin	378,2	2,7	2,8
Infectocillin	Phenoxymethylpenicillin	355,0	2,9	2,7
Penicillin V Stada	Phenoxymethylpenicillin	304,7	2,7	2,4
Penbeta Mega	Phenoxymethylpenicillin	221,9	1,5	1,6
Arcasin	Phenoxymethylpenicillin	221,4	1,8	1,5
Penicillin V AL	Phenoxymethylpenicillin	200,5	1,2	1,4
Penicillin V Heumann	Phenoxymethylpenicillin	160,1	1,3	1,3
Penicillin V Wolff	Phenoxymethylpenicillin	89,5	0,7	0,5
P-Mega-Tablinen	Phenoxymethylpenicillin	86,1	0,5	0,6
Baycillin	Propicillin	225,8	6,6	2,8
InfectoBicillin	Phenoxymethylpenicillin- Benzathin	120,0	2,6	1,0
Ampicillin-ratiopharm	Ampicillin	70,2	1,0	0,6
Amoxicillin-ratiopharm	Amoxicillin	1.214,3	15,2	16,3
Amoxyphen	Amoxicillin	687,0	6,8	7,5
Amoxihexal	Amoxicillin	481,2	5,6	6,1
Amoxi-Wolff	Amoxicillin	445,7	4,4	5,0

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Verordnungen von Basispenicillinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Infectomox	Amoxicillin	443,1	3,6	5,1
Amoxicillin AL	Amoxicillin	299,4	3,4	4,2
Amoxibeta	Amoxicillin	224,3	2,6	3,0
amoxi von ct	Amoxicillin	205,6	2,9	3,0
Amoxicillin Heumann	Amoxicillin	196,8	2,8	2,9
Amoxicillin Stada	Amoxicillin	153,7	1,9	2,1
Amoxi Lichtenstein	Amoxicillin	102,1	1,3	1,5
Amoxillat	Amoxicillin	93,0	1,2	1,3
Amoxi Hefa	Amoxicillin	64,0	0,8	0,9
Amoxi-Diolan	Amoxicillin	54,8	0,7	0,7
Amoxi-1A Pharma	Amoxicillin	52,1	0,6	0,8
Summe hier		7.620,8	83,3	83,4
Summer aller Basispenicilline		10.495,9	108,9	106,1

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Die Basispenicilline werden unter therapeutisch-pharmakologischen Gesichtspunkten in zwei Untergruppen eingeteilt: Verbindungen wie Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), Phenylpenicillin-Benzathin und Propicillin gehören zu den Schmalspektrum-Antibiotika. Sie sind hochwirksam vor allem im grampositiven Bereich gegenüber Streptokokken, inkl. Pneumokokken. Aminopenicilline (wie Amoxicillin, Ampicillin) haben demgegenüber ein erweitertes Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, bei bestimmten Proteus-Arten und Haemophilus. Aminopenicilline sind heute jedoch bei Escherichia-coli-Infektionen nicht mehr gut wirksam (Resistenzrate 40-50 %).

In therapeutischer Dosierung wirken Basispenicilline in gewissen Phasen der bakteriellen Zellvermehrung abtötend (bakterizid). Als Indikationen gelten Angina tonsillaris, Borreliose, leichtere Wund- und Zahninfektionen. Aminopenicillinen werden zudem bei Hämophilus-Infektionen der Atemwege und in Kombination bei Helicobacter-pylori-Infektionen des Magens eingesetzt. Penicillin gilt nach wie vor als Mittel der Wahl bei Pneumokokken-Infektionen. Damit behaupten ältere und gleichzeitig gut erprobte Wirkstoffe ihren therapeutischen Stellenwert bei den traditionellen Indikationen der Basispenicilline. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt ausdrücklich, bei Verordnungen von Betalaktamantibiotika stets den therapeutischen Nutzen der älteren in Frage kommenden Verbindung gegenüber den neueren Breitspektrumpräparaten abzuwägen.

Nicht geeignet sind Basispenicilline zur ungezielten Behandlung schwerer Sepsis ("Blutvergiftung") und bei im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Unwirksam sind alle genannten Verbindungen bei Infektionen mit Betalaktamase bildenden Erregern. Betalaktamase ist ein Enzym, welches von derzeit von mehr als 80 % aller Staphylokokken gebildet wird und die chemische Grundstruktur der in dieser Gruppe zusammengefassten Penicilline zerstört, so dass die Wirkstoffe bei diesen Erregern ihre bakterizide Wirkung verlieren (*siehe Kapitel 2*).

Unerwünschte Wirkungen

Als wichtigste unerwünschte Wirkung neben den gastrointestinalen Beschwerden wie Verdauungsbeschwerden und Durchfall kann bei einer Penicillinanwendung die Sensibilisierung gegenüber dem Wirkstoff angesehen werden. Es kann zur Ausbildung eines Hautausschlags kommen und in sehr seltenen Fällen auch zu anaphylaktischen Schockreaktionen.

Kontraindikationen

Als Gegenanzeige für die Anwendung von Penicillinen gilt eine schwere allergische Reaktion auf Penicillin in der Vorgeschichte.

Hier muss auch beim Einsatz anderer Betalaktamantibiotika wie Cephalosporine mit einer Kreuzallergie gerechnet werden.

Wechselwirkungen

Bei der Therapie sind Interaktionen mit Kontrazeptiva (Mittel zur Empfängnisverhütung), Herzglykosiden wie Digoxin (Lanicor, Digacine u. a.), Antikoagulantien (Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung) wie Phenprocoumon (Marcumar u. a.) zu beachten.

Fazit

Angestammte Indikationen der Basispenicilline sind Streptokokkeninfektionen inkl. Pneumokokken. Dies umfasst leichtere Erkrankungen wie z. B. Angina tonsillaris bis hin zur gezielten Therapie von schweren Infektionen wie Hirnhaut- und Herzklappenentzündungen.

Ältere und gleichzeitig gut erprobte Verbindungen wie Amoxicillin und Penicillin V gelten hier immer noch als Mittel der Wahl.

3.3 Staphylokokken-Penicilline und orale Cephalosporine

Tabelle 6

Verordnungen von Staphylokokken-Penicillinen und oralen Cephalosporinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Staphylex	Flucloxacillin	70,8	2,8	0,3
Augmentan	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	180,2	11,2	1,8
Amoclav/ -forte	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	107,1	3,7	0,8
Amoxicillin-ratiopharm comp.	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	80,8	2,8	0,6

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Verordnungen von Staphylokokken-Penicillinen und oralen Cephalosporinen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Amoxi Clavulan Stada	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	67,4	2,5	0,5
Unacid PD oral	Sultamicillin	163,6	5,7	0,6
Cephalexin-ratiopharm	Cefalexin	72,9	1,7	0,4
CEC	Cefaclor	383,4	7,4	2,3
Cefaclor-ratiopharm	Cefaclor	340,2	6,3	2,0
Cefa Wolff	Cefaclor	123,8	2,0	0,7
Infectocef	Cefaclor	98,1	1,8	0,6
Panoral	Cefaclor	72,4	2,1	0,5
Grüncef	Cefadroxil	446,5	11,0	3,0
Suprax	Cefixim	447,6	15,9	2,5
Cephoral	Cefixim	202,5	7,7	1,2
Orelox	Cefpodoxim	314,7	10,7	1,6
Podomexef	Cefpodoxim	275,8	8,7	1,3
Lorafem	Loracarbef	112,7	4,9	0,6
Keimax	Ceftibuten	472,5	17,3	2,7
Elobact	Cefuroximaxetil	299,7	18,1	2,7
Cefuroxim-ratiopharm	Cefuroximaxetil	143,9	6,6	1,2
Cefuhexal	Cefuroximaxetil	132,0	5,8	1,1
Zinnat	Cefuroximaxetil	89,5	5,5	0,9
Summe hier		3.955,2	132,0	24,5
Summe aller Staphylokokken-Penicilline und oralen Cephalosporine		5.345,5	182,4	34,0

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Oxacillin (InfectoStaph) und Flucloxacillin (Staphylex, Flucloxacillin Curasan u. a.) besitzen aufgrund ihrer Resistenz gegenüber der Staphylokokken-Penicillinase neben der Wirksamkeit gegenüber Streptokokken auch eine hohe Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken. Man bezeichnet diese Verbindungen daher auch als Staphylokokken-Penicilline. Eine Verbesserung der Aktivität gegenüber Staphylokokken wird auch durch eine Kombination von Aminopenicillinen wie Amoxicillin oder Ampicillin mit Hemmstoffen der Betalaktamase (wie Clavulansäure (in: Augmentan, Amoxiclav u. a.) und Sulbactam (in Unacid) erreicht (*siehe Tabelle 6*). Diese Kombinationen haben zudem eine Wirksamkeit gegen Anaerobier sowie eine erweiterte Wirksamkeit bei gramnegativen Bakterien (Klebsiellen und Moraxella bei Atemwegsinfektionen) und gelten als Breitbandantibiotika.

Als Indikationen für Oxacillin und Flucloxacillin gelten Haut- und Weichteilinfektionen durch Staphylokokken. Kombinationen aus Aminopenicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren können eingesetzt werden bei Infektionen der Atemwege, der Lunge, des Bauchraumes und der Haut, sofern mit bakteriellen Mischinfektionen zu rechnen ist, z. B. bei schwerer eitriger Sinusitis mit hohem Fieber. Staphylokokken-Penicilline bzw. die fixen Kombinationen aus Mittelspektrumpenicillinen mit Betalaktamase-Hemmstoffen gelten durch die Ausweitung des Erregerspektrums als Alternative zu Cephalosporinen mit mittlerem Wirkspektrum.

Die Klasse der Cephalosporine umfasst eine Vielzahl von Verbindungen, die wie die oben beschriebenen Verbindungen auch bei vielen Betalaktamase-bildenden-Stämmen wirksam sind. Man unterscheidet – ähnlich wie bei den Penicillinen – Basiscephalosporine, intermediäre Cephalosporine und Cephalosporine mit breitem Wirkspektrum. Basiscephalosporine zeigen eine gute Wirkung auf grampositive Erreger wie Staphylokokken (Wundinfektionen), Pneumokokken (Lungenentzündung) und Streptokokken (Angina tonsillaris) sowie eine Ausweitung auf das gramnegative Erregerspektrum,

vergleichbar mit Ampicillin und Amoxicillin. Vertreter dieser Gruppe sind Cefalexin, Cefaclor und Cefadroxil. Intermediäre Cephalosporine wie Cefuroximaxetil, Cefotaxim und Ceftriaxon zeigen eine verstärkte Wirkung auf gramnegative Erreger. Breitbandcephalosporine besitzen eine zusätzliche Wirksamkeit im gramnegativen Bereich teilweise auch bei Problemkeimen wie *Pseudomonas aerogenosa*. Insbesondere die beiden letztgenannten Gruppen besitzen vor allem für die klinische Therapie eine große Bedeutung. Bei Verabreichung bestimmter Cephalosporine in Tablettenform wird jedoch wenig Wirkstoffmenge tatsächlich im Körper aufgenommen, sodass in gewissen klinischen Situationen besser eine parenterale Behandlung (z. B. als Infusion) durchgeführt wird.

Cephalosporine hemmen wie die Penicilline die Bildung der Bakterienzellwand und wirken daher in den Wachstumsphasen der Bakterien bakterizid. Ihre Anwendung sollte vorwiegend der Klinik vorbehalten bleiben. In der ambulanten Therapie sind sie bei Vorliegen einer Penicillinallergie oder bei unzureichender Wirksamkeit der Standardmedikation indiziert. Ungeeignete Anwendungsgebiete sind unkomplizierte Infektionen, die auf Standardantibiotika ansprechen.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Oxacillin, Flucloxacillin und Kombinationen aus Aminopenicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren sind allergische Reaktionen. Gastrointestinale Störungen sind bei Kombinationen aus Aminopenicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren häufig. Bei Behandlung mit Clavulansäure-haltigen Kombinationen besteht das Risiko einer Leberschädigung. Schwere Leberfunktionsstörungen oder Einschränkungen der Leberfunktion während einer früheren Behandlung mit Clavulansäure gelten als absolute Kontraindikation. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Substanz mit Vorsicht eingesetzt werden. Sulbactam ist als Hemmstoff der Betalaktamase vergleichsweise schwach wirksam.

Das Nebenwirkungsspektrum der Cephalosporine ähnelt dem der Penicilline. Auch bei diesen Verbindungen stehen gastrointestinale Beschwerden sowie allergische Reaktionen im Vordergrund. Beim Einsatz von Cephalosporinen ist die Möglichkeit der Kreuzallergie zu Penicillinen zu achten.

Kontraindikationen

Als Gegenanzeige für die Anwendung der genannten Betalaktame gilt eine schwere allergische Reaktion auf diese Verbindungen in der Vorgeschichte.

Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen der genannten Betalaktame sind bei gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva (Mittel zur Empfängnisverhütung), Antikoagulantien (wie Phenprocoumon) und anderen blutgerinnungshemmenden Substanzen (Heparine; in Fraxiparin, Clexane u. a.), Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS ratiopharm u. a.), Ticlopidin (Tikylid, Ticlopidin ratiopharm u. a.) zu beachten.

Fazit

Oxacillin und Flucloxacillin sind Schmalspektrumantibiotika bei Infektionen mit Staphylokokken. Kombinationen aus Aminopenicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren haben ein breiteres Wirkspektrum und sind insbesondere zur Behandlung bakterieller Mischinfektionen geeignet. Auf leberschädigende Wirkung ist zu achten.

In der ambulanten Therapie sind Oralcephalosporine bei Vorliegen einer Penicillinallergie oder bei unzureichender Wirksamkeit der Standardmedikation eine geeignete Alternative. Ungeeignete Anwendungsgebiete sind unkomplizierte Infektionen, die auf Standardantibiotika ansprechen.

3.4 Folsäureantagonisten

Tabelle 7

Verordnungen von Folsäureantagonisten im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
TMP-ratiopharm	Trimethoprim	93,8	0,5	0,6
Infectotrimet	Trimethoprim	72,1	0,7	0,5
Urospasmon Tabl.	Sulfadiazin, Kombinationen	178,3	3,8	1,4
Cotrim-ratiopharm	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	1.316,5	4,0	8,6
Kepinol	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	684,9	2,8	4,7
cotrim forte von ct	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	426,9	0,9	2,6
Bactoreduct	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	308,2	0,8	2,1
Cotrimoxazol AL	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	150,6	0,3	1,0
Cotrimstada	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	117,0	0,4	0,8
Cotrim Hexal	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	115,4	0,3	0,7
TMS Tabletten/ Kindersaft	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	95,2	0,4	0,6
Cotrim Heumann	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	88,9	0,3	0,5
Eusaprim	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	74,2	0,3	0,5
Cotrimox-Wolff	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	62,8	0,3	0,5
Cotrim Diolan	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	58,4	0,2	0,5
Supracombin	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	53,0	0,2	0,4
Berlocombin	Sulfamerazin und Trimethoprim	108,5	0,5	0,7
Summe hier		4.004,8	16,8	26,8
Summe aller Folsäureantagonisten		4.179,6	18,4	28,3

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise zur Anwendung

Aus dieser Gruppe werden derzeit vor allem Trimethoprim oder Kombinationstherapeutika aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol bzw. Sulfamerazin und Trimethoprim in der Praxis verordnet (*siehe Tabelle 7*). Trimethoprim wirkt wachstumshemmend (bakteriostatisch), indem es die Synthese einer für den bakteriellen Stoffwechsel notwendigen Substanz verhindert. Die Kombination mit dem Sulfonamid wirkt teilweise zusätzlich abtötend (bakterizid) auf empfindliche Erreger. Das Sulfonamid wird hierbei als "falscher Baustein" anstelle der biochemisch korrekten Verbindung bei enzymatischen Vorgängen verwendet und legt so den bakteriellen Stoffwechsel lahm. Die Wirkungssteigerung durch die Kombination der verschiedenen Wirkstoffe ist nur dann voll ausgeprägt, wenn die Erreger noch auf beide Wirkprinzipien ansprechen. Als Indikationsgebiete gelten Harnwegsinfektionen, Prostatitis (Entzündungen der Vorstehdrüse), eitrige Sinusitis (Entzündung der Nasennebenhöhlen), und eine akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis (Entzündungen der Bronchien). Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau gelten Folsäureantagonisten als Mittel der ersten Wahl. Hier scheint eine fixe Kombination von Trimethoprim/Sulfamethoxazol offenbar keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Trimethoprim zu bieten. Daher wird seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen, bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen und zur Rezidivprophylaxe (in bestimmten Fällen) ausschließlich Trimethoprim einzusetzen. Resistenzraten gegenüber *Escherichia coli*, dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen, liegen in Deutschland zwischen 15 und 25 %.

Bei akuter Verschlechterung einer chronischen Bronchitis und bei bestimmten Magen-Darm-Infektionen können Folsäureantagonisten als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Bei Infektionen mit Staphylokokken und *Pseudomonas*-Arten sowie Angina tonsillaris, Wundinfektionen und Sepsis ("Blutvergiftung") wirken Folsäureantagonisten dagegen nicht ausreichend.

Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen können bei langfristiger Anwendung Veränderungen bei der Blutbildung und Schädigungen des Knochenmarks (Knochenmarksdepressionen) festgestellt werden. Insbesondere bei älteren Patienten kann die Gabe von Folsäureantagonisten zusammen mit der Einnahme von harntreibenden Mitteln eine Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen durch Schädigung des Knochenmarks) mit Purpura (Hautblutungen) hervorrufen. Während einer längerfristigen Therapie sind daher regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig. Gegen Sulfonamide können Allergien bestehen oder auftreten, die sich selten in Form von gefährlichen Hautveränderungen zeigen (Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom).

Kontraindikationen

Als Gegenanzeigen gelten schwere Lebererkrankungen, das erste Schwangerschaftsdrittel und die letzten 4 Wochen vor der Geburt sowie bestimmte Blutbildanomalien.

Wechselwirkungen

Arzneimittelinteraktionen mit blutgerinnungshemmenden Wirkstoffen (wie Phenprocoumon u. a.), mit oralen Antidiabetika (wie Glibenclamid u. a.), mit Antiepileptika (Phenytoin) und dem Herzglykosid Digoxin sind zu beachten. Es kann zu einer Wirkverstärkung der genannten Arzneimittel kommen. Die gleichzeitige Einnahme von Antacida sollte vermieden werden, da ansonsten die antibiotischen Wirkstoffe nicht ausreichend in den Körper aufgenommen werden können. Insbesondere bei älteren Patienten sollte die Gabe von Folsäureantagonisten zusammen mit harntreibenden Mitteln vermieden werden, da die Gefahr von schwerwiegenden Blutbildveränderungen (Thrombozytopenien) steigt.

Fazit

Folsäureantagonisten gelten trotz nicht unproblematischer Resistenzsituation als Standardtherapeutika bei der antibiotischen Behandlung von unkomplizierten Infektionen der Harnwege. Sie haben auch einen gewissen Stellenwert bei der Behandlung der Sinusitis,

akuten Verschlechterung einer chronischen Bronchitis und bestimmten Darmentzündungen. Während einer längerfristigen Therapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.

3.5 Makrolide

Tabelle 8

Verordnungen von neueren Makroliden im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Zacpac	Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin	126,3	15,2	0,9
Rulid	Roxithromycin	623,8	15,6	4,4
Roxigrün	Roxithromycin	552,8	13,0	3,8
Roxithromycin-ratiopharm	Roxithromycin	521,9	9,5	3,6
Roxithromycin STADA	Roxithromycin	424,9	7,7	2,9
Roxidura	Roxithromycin	403,8	7,2	2,7
Roxithromycin AZU	Roxithromycin	211,6	3,8	1,4
Roxi Puren	Roxithromycin	126,4	2,3	0,9
Roxithro Lich	Roxithromycin	121,3	2,2	0,8
Klacid	Clarithromycin	1.533,5	48,1	11,3
Blaxin HP	Clarithromycin	63,2	4,7	0,9
Zithromax	Azithromycin	1.737,1	41,9	8,0
Ketek	Telithromycin	54,0	2,3	0,3
Summe hier		6.500,7	173,6	42,0
Summe aller Makrolide		6.546,2	175,0	42,4

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Die äußerst komplex aufgebauten Makrolide zählen zu den Antibiotika mit erweitertem Wirkspektrum. Man unterscheidet ältere Makrolide wie Erythromycin und dessen Derivate (z. B. Erythromycin, Erythromycinosteinoprat etc.) und neuere Makrolide wie Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin (ein sog. Azalid) sowie Telithromycin (ein sog. Ketolid) (*siehe Tabelle 8*). Die Verbindungen greifen in die Proteinbiosynthese (Aufbau lebenswichtiger Eiweiße) der Bakterien ein und verhindern damit die Vermehrung der Bakterien, ohne sie abzutöten. Das Wirkungsspektrum hat einen Schwerpunkt im grampositiven Bereich und ist damit dem der Basispenicilline vergleichbar. Makrolide sind zudem aktiv gegen viele Erreger sogenannter atypischer Pneumonien sowie u. a. gegen Legionella (bei schwere Lungenentzündungen), Campylobacter jejuni (bei Darmentzündungen) und Helicobacter pylori (bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren). Bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken sind sie bei der derzeitigen Resistenzsituation in Deutschland den Basispenicillinen unterlegen (Resistenzrate bei Makroliden zwischen 10 % und 20 %). Die Resistenzraten bei A-Streptokokken, wie z. B. Angina tonsillaris, Scharlach, Erysipel-Wundrose, sind in Deutschland günstig, jedoch bei gehäuften Einsatz rasch ansteigend (*Horn et al. 1998, Kataja et al. 2000*).

Makrolide sind Mittel der Wahl bei leichten Hautinfektionen wie Erythrasma oder Rosacea. Sie können Basispenicilline bzw. Tetracykline bei vielen Infektionen ersetzen, bei denen diese nicht angewendet werden können (z. B. Angina tonsillaris, Sinusitis, ambulant erworbene Pneumonie und akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis). Nicht angewendet werden sollen die Makrolide bei septischen Allgemeininfektionen und Osteomyelitis (Knochenentzündung) und Infektionen des Zentralnervensystems.

Tabelle 9

Verordnungen von Erythromycin und anderen älteren Makroliden im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Erythromycin-ratiopharm	Erythromycin	457,5	4,6	2,6
Eryhexal	Erythromycin	437,7	4,3	2,8
Infectomycin	Erythromycin	213,0	4,1	1,1
Paediathrocin	Erythromycin	127,4	1,5	0,7
Erythromycin Wolff	Erythromycin	124,5	1,2	0,7
Erythromycin Stada	Erythromycin	101,0	0,9	0,7
Monomycin	Erythromycin	98,4	0,9	0,4
Erybeta	Erythromycin	88,7	0,8	0,6
Summe hier		1.648,1	18,3	9,6
Summe aller Erythromycine und andere ältere Makrolide		1.968,8	23,8	11,7

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Leitsubstanz der Makrolide ist Erythromycin. Die Aufnahme der Substanz aus dem Magen-Darm-Trakt ist abhängig von der gewählten Arzneiform und dem vorliegenden Derivat der Erythromycin-Base und unterliegt starken interindividuellen Schwankungen. Dennoch liegen keine ausreichenden Erkenntnisse für die Überlegenheit einer bestimmten Arzneiform vor. Es ist derzeit davon auszugehen, dass bei den verschiedenen Erythromycin-haltigen Präparaten die für eine erfolgreiche antiinfektive Therapie notwendigen Serumspiegel erreicht werden. Die neueren Verbindungen werden im menschlichen Organismus etwas anders verstoffwechselt als die Standardsubstanz Erythromycin. Aufgrund ihres hohen Verteilungsvolumens und ihrer verlängerten Wirkdauer können einige der neueren Substanzen niedriger dosiert werden bzw. einmalig pro Tag verabreicht werden. Zusätzlich ist die Wirksamkeit bestimmter neuerer Makrolide bei Infektionen mit *Helicobacter pylori* besser als die der Leitsubstanz Erythromycin.

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung: Neuere Makrolide

Die neueren Verbindungen wie Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin sind der Leitsubstanz Erythromycin in ihrer klinischen Wirksamkeit bei Standardindikationen nicht überlegen (*Fricke und Klaus 1991, 1992 und 1995*). Als vorteilhaft in der Therapie können die im Vergleich zu Erythromycin seltenere Einnahme und die bessere Magen-Darm-Verträglichkeit angesehen werden. Bei Erythromycin-Unverträglichkeit und wenn der Einsatz anderer etablierter Antibiotika nicht möglich ist, können daher neuere Makrolide als Alternative eingesetzt werden. Es gibt eine Reihe spezieller Indikationen, bei denen neuere Makrolide empfohlen werden, z. B. Clarithromycin in der Tripeltherapie zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation sowie Azithromycin bei Gonorrhoe-Urethritis. Roxithromycin muss im Vergleich zu Erythromycin zwar seltener eingenommen werden, ist bezüglich seiner klinischen Wirksamkeit ansonsten aber mit Erythromycin zu vergleichen. Telithromycin, die neueste Verbindung dieser Wirkstoffgruppe, zeigt nach bisherigen Studienergebnissen keinen klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem Makrolidderivat Clarithromycin und dem Standardtherapeutikum Amoxicillin.

Unerwünschte Wirkungen

Als unerwünschte Wirkungen einer Behandlung mit Makroliden stehen seltene Hörstörungen und leberschädigende Eigenschaften bis hin zur cholestatischen Hepatitis (Leberentzündung) im Vordergrund. Zudem können bei anfälligen Personen gefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten. Bei Telithromycin wurde kürzlich eine Häufung von Sehstörungen berichtet (*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2002*).

Kontraindikationen

Bei vorbestehenden Leberfunktionsstörungen sollten Makrolide nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Als absolute Kontraindikation gilt der gleichzeitige Gebrauch von Ergotamin und Dihydroergotamin (in Migränemitteln), Terfenadin und Astemizol (in Heuschnupfenmitteln) und von Cisaprid (in Magenmitteln).

Wechselwirkungen

Aufgrund der Verstoffwechslung der Makrolide (außer Azithromycin) kann es bei der Anwendung zu einer Vielzahl von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen. Hierzu zählen Digoxin (Lanicor u. a.), Triazolam (Halcion), Carbamazepin (Tegretal, Carbi-um u. a.), Phenytoin (Zentropil, Phenhydan u. a.), Barbiturate und Ciclosporin A (Sandimmun, Cicloral u. a.), Cimetidin (Tagamet, Cimetidin von ct u. a.), Methylprednisolon (Urbason, Methypred u. a.), Theophyllin (Solosin, Bronchoretard u. a.) und Warfarin (Coumadin). Die Anwendung von mineralischen Antacida (z. B. Maalox, Talcid u. a.) kann die Wirkspiegel der Makrolide stark herabsetzen. Diese Mittel sollten daher zeitlich versetzt eingenommen werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die ebenfalls ein arrhythmogenes Potenzial aufweisen (z. B. Astemizol und Terfenadin, Hisfedin, Terfenadin ratiopharm u. a.) ist in jedem Fall zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika ist Vorsicht geboten.

Fazit

Makrolide können bei einer Reihe von Indikationen Basispenicilline und Tetrazykline ersetzen. Der Einsatz neuerer Vertreter dieser Gruppe ist bei Unverträglichkeit oder in bestimmten Indikationen (z. B. Eradikationstherapie beim Magenulcus) gerechtfertigt. Neuere Makrolide werden häufig aufgrund ihres komfortablen Einnahmemodus eingesetzt. Aufgrund steigender Resistenzraten innerhalb der Gruppe ist der Einsatz von Makroliden bei Standardindikationen sowie der Austausch gegen Standardtherapeutika wie Basispenicilline zu überdenken.

3.6 Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure

Tabelle 10

Verordnungen von Lincosamiden/ Streptograminen/ Fusidinsäure im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Clindahexal	Clindamycin	365,2	8,5	1,6
Sobelin	Clindamycin	363,0	12,8	1,7
Clindastad	Clindamycin	179,8	3,9	0,7
Clinda-saar	Clindamycin	171,9	6,3	1,2
Clin-Sanorania	Clindamycin	145,1	3,1	0,6
Clindamycin-ratiopharm	Clindamycin	56,0	1,5	0,3
Summe hier		1.282,0	36,0	6,1
Summe aller Lincosamide/ Streptogramine/Fusidinsäure		1.456,5	40,7	6,9

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung: Lincosamide

Lincosamide greifen in die Biosynthese von Eiweißstoffen der empfindlichen Erreger ein und hemmen deren Wachstum. Die Mittel gelten als gut wirksame Wirkstoffe bei Anaerobier- und Staphylokokken-Infektionen (Abszesse, Wundinfektionen). Wichtigster Vertreter der Lincosamide ist Clindamycin (*siehe Tabelle 10*). Es ist ein wertvolles Antibiotikum bei Lungenabzessen, Mischinfektionen im Halsbereich, Ovarialabszess, Haut und Weichteilinfektionen. In der Klinik wird es auch in Kombination mit Betalaktamen oder anderen Antibiotika eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen: Lincosamide

Als Nebenwirkung einer Therapie mit Lincosamiden tritt häufiger die pseudomembranöse Kolitis (eine spezielle Entzündung des Dickdarms) auf. Aufgrund einer Wirklücke der Lincosamide auf Clostri-

dien können diese sich im Darm anreichern und eine Kolitis auslösen. Die Kolitis ist charakterisiert durch schwere Durchfälle und krampfartige Leibschmerzen zusammen mit blutigem und schleimigem Stuhlgang.

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung: Streptogramine und Fusidinsäure

Streptogramine sind für den deutschen Arzneimittelmarkt eine relativ neue Wirkstoffgruppe. Zugelassen ist hierzulande die fixe Kombination aus Quinopristin und Dalfopristin, welche eine gute Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken und anderen grampositiven Kokken besitzt. Die Kombination gilt hier als Reservemittel in der Klinik. Nur die parenterale Applikationsform ist zugelassen.

Fusidinsäure wirkt im therapeutischen Dosisbereich bakteriostatisch (wachstumshemmend auf Bakterien). Die Verbindung hat oberflächenaktive Eigenschaften und stört die Eiweißsynthese der Bakterien. Fusidinsäure wirkt auf Staphylokokken, einschließlich Betalaktamase-bildende Stämme, einen Teil Methicillin-resistenter Stämme sowie auf Diphtheriebakterien, Gonokokken, Meningokokken und Clostridien. Bei Streptokokken und Pneumokokken wirkt Fusidinsäure nur sehr schwach. Gramnegative Stämme sind vollkommen resistent. Als Indikationen gelten daher Staphylokokken-Infektionen, wenn andere Substanzen versagen oder nicht eingesetzt werden können.

Unerwünschte Wirkungen: Streptogramine und Fusidinsäure

Unter Streptograminen werden häufig Schmerzen an Muskeln und Gelenken beobachtet, die insbesondere bei multimorbiden Patienten stark ausgeprägt sein können. Darüber hinaus kann es zu Veränderungen der Leberwerte und zu Beeinträchtigung der Herzfunktion bis hin zu Herzrhythmusstörungen kommen.

In seltenen Fällen kommt es unter Fusidinsäure zu Blutbildveränderungen und gastrointestinalen Beschwerden.

Fazit

Für die ambulante Medizin hat in erster Linie Clindamycin eine Bedeutung in ausgewählten Indikationen, bei Penicillinallergien oder ansonsten resistenten Bakterienstämmen.

3.7 Chinolone

Tabelle 11

Verordnungen von Chinolonen im Jahr 2001

Präparat	Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	DDD in Mio.
Tarivid	Ofloxacin	609,2	17,1	2,6
Ciprobay	Ciprofloxacin	1.126,6	55,8	4,4
Ciprohexal	Ciprofloxacin	130,4	5,0	0,5
Ciprobeta	Ciprofloxacin	68,5	2,6	0,3
Ciprofloxacin STADA	Ciprofloxacin	55,6	1,7	0,2
Ciprofloxacin-ratiopharm	Ciprofloxacin	54,4	2,1	0,2
Enoxor	Enoxacin	193,5	2,4	0,6
Firin	Norfloxacin	286,2	3,0	1,5
Norfloxacin Stada	Norfloxacin	144,2	1,7	0,9
Norflosal	Norfloxacin	108,1	1,3	0,6
Norflox-AZU	Norfloxacin	104,7	1,0	0,5
Barazan	Norfloxacin	71,0	1,7	0,5
Tavanic	Levofloxacin	877,8	30,6	9,6
Avalox	Moxifloxacin	816,6	29,7	4,9
Summe hier		4.646,9	155,6	27,4
Summe aller Chinolone		4.979,6	163,0	29,1

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Chinolone werden auch als Gyrasehemmer bezeichnet, da sie ein für die DNS-Synthese (Aufbau der Erbinformation) der Bakterien zentrales Enzym, die Gyrase, blockieren und damit die Zellteilung der Bakterien verhindern. Zu dieser Gruppe gehört eine größere Anzahl von älteren und neueren Verbindungen, die sich in ihrem Wirkungsspektrum, aber auch in ihrem Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Die älteren Verbindungen (wie Nalidixinsäure und Pipemidsäure) werden kaum noch eingesetzt. Bei den neueren Chinolonen (auch Fluorochinolone genannt) gibt es Unterschiede im Wirkungsspektrum.

Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin wirken gut gegen viele gramnegative Bakterien, jedoch schlecht oder nur mäßig gegen grampositive Erreger und Anaerobier. Die Resistenzentwicklung in Deutschland ist angesichts der vergleichsweise kurzen Verfügbarkeit dieser Verbindungen für die Therapie nicht unerheblich. 5 – 10 % von *Escherichia coli* sind in Deutschland Fluorochinolon-resistent. Die jüngsten Substanzen wie Levofloxacin und vor allem Moxifloxacin und Gatifloxacin wirken gut im grampositiven Bereich und daneben gegen viele Erreger atypischer Pneumonien. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin (*siehe Tabelle 11*) sind geeignet zur Behandlung von Harnwegsinfektionen und sind hier eine Alternative zu Folsäureantagonisten bei Versagen oder Unverträglichkeit. Levofloxacin sowie Moxifloxacin und Gatifloxacin sind geeignet zur Behandlung von Atemwegsinfektionen. Die klinische Überlegenheit dieser Substanzen bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen gegenüber Standardtherapeutika ist umstritten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt, die Indikation für einen Einsatz von Fluorochinolonen streng zu stellen, um eine ungezielte Anwendung und damit einhergehend eine zunehmende Resistenzbildung zu vermeiden.

Unerwünschte Wirkungen

Als unerwünschte Wirkungen können zentralnervöse Störungen auftreten, wie Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit, sodass mit

einem eingeschränkten Reaktionsvermögen im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen gerechnet werden muss. In Einzelfällen wurden Entzündungen der Achillessehne, die zum Sehnenriss führten, sowie schwere Leberschäden beobachtet. Bei bestimmten Substanzen kann es zu einer Photosensibilisierung kommen. Während der Behandlung sollte man sich daher nicht der direkten Sonneneinstrahlung aussetzen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Epilepsie, Schwangerschaft und Stillzeit. Wegen der Gefahr von Knorpel- und Gelenkschädigungen dürfen Chinolone nicht an Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase verordnet werden.

Neuere Verbindungen wie Gatifloxacin (Bonoq) und Moxifloxacin (Avalox) dürfen bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen und Herzschwäche nicht eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Bei den neueren Fluorochinolonen Gatifloxacin (Bonoq) und Moxifloxacin (Avalox) sind Arzneimittelinteraktionen mit Substanzen die bestimmte EKG-Veränderungen bewirken, zu beachten. Hierzu zählen z. B. bestimmte Antiarrhythmika, Neuroleptika und Antidepressiva.

Wechselwirkungen sind u. a. mit blutzuckersenkenden Mitteln wie Glibenclamid (Euglucon, Glibenclamid ratiopharm u. a.), Kontrazeptiva (Mittel zur Empfängnisverhütung), Antiepileptika wie Phenytoin (Zentropil, Phenhydan u. a.), Antikoagulantien (Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung) wie Phenprocumon (Marcumar), Entzündungshemmer wie Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS ratiopharm u. a.) und Cilcosporin A (Sandimmun, Cicloral u. a.) zu beachten. Die gleichzeitige Einnahme von mineralischen Antacida (z. B. Maalox, Talcid u. a.) oder Milch kann die Aufnahme der Gyrasehemmer aus dem Magen-Darm-Trakt reduzieren.

Fazit

Chinolone gelten in der ambulanten Versorgung weiterhin als Mittel der Reserve. Sie sind indiziert, wenn die Standardtherapie mit Basispenicillinen, Tetrazyklinen oder Folsäureantagonisten nicht erfolgreich war. Von einem unkritischen Einsatz dieser Verbindungen als First-Line-Therapie wird auch in Fachkreisen abgeraten. Insbesondere bei den neueren Verbindungen dieser Gruppe ist das Risiko unerwünschter Wirkungen vor allem bei älteren Patienten zu beachten. Wegen der Gefahr von Knorpel- und Gelenkschädigungen dürfen die Verbindungen nicht an Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase verabreicht werden.

3.8 Nitroimidazole

Wirkungsspektrum und Hinweise für die Anwendung

Nitroimidazole wirken bakterizid gegen anaerobe Keime, wie sie beispielsweise bei Infektionen im Bauchraum auftreten. Die Verbindungen wirken zudem gegen Protozoen (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, Amöben), *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus* und *Clostridium difficile*.

In Deutschland werden vor allem Metronidazol (Clont, Metronidazol ratiopharm) und Tinidazol (Simpoltan) in der ambulanten Therapie eingesetzt. Metronidazol spielt eine bedeutende Rolle bei der Behandlung vaginaler Infektionen und in der Tripeltherapie zusammen mit Omeprazol und einem zweiten Antiinfektivum wie z. B. Amoxicillin (Amoxypen, Amoxi Wolff u. a.) oder Clarithromycin (Klacid) bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* zur Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren.

Unerwünschte Wirkungen

Als häufigste unerwünschte Wirkung wird unter Metronidazol und Tinidazol über gastrointestinale Beschwerden geklagt. Hierzu zählen Erbrechen und Übelkeit, Durchfall und in seltenen Fällen eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Bei lang andauerndem Einsatz und in höheren Dosen kann es zu zentral nervösen Störungen mit

Schwindel, Bewusstseinsstörungen und Krämpfen kommen. Aufgrund einer erhöhten Missbildungsrate im Tierversuch sollten Nitroimidazole nicht bei Schwangerschaft und während der Stillzeit verabreicht werden. Nach den Dosierungsempfehlungen der Hersteller sollte in der Regel eine Behandlung mit Nitroimidazolen nicht länger als 10 Tage andauern.

Kontraindikationen

Als Anwendungsbeschränkungen gelten Schwangerschaft, ZNS-Erkrankungen und schwere Lebererkrankungen. In diesen Fällen sind Nitroimidazole nur bei lebensbedrohlichen Infektionen und fehlender Alternative einzusetzen.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Antikoagulantien (Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung), Antiepileptika, Cimetidin (Tagamet, Cimetidin von ct u. a.) sind möglich. Während der Einnahme von Metronidazol ist auf Alkohol zu verzichten.

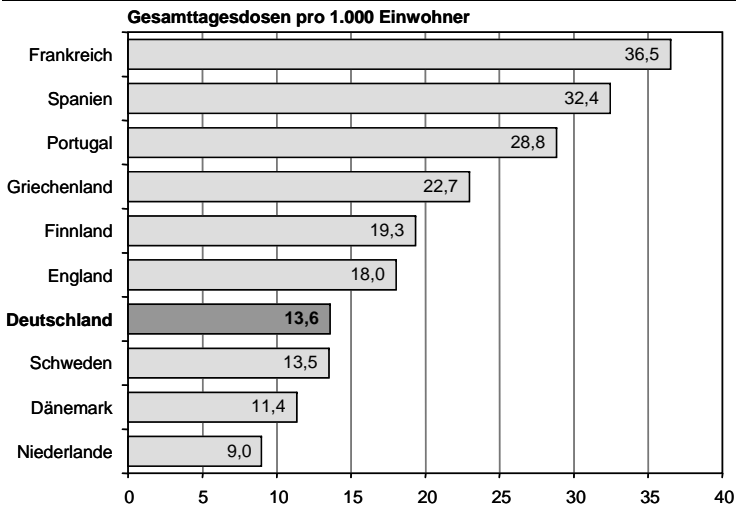
Fazit

Nitroimidazole sind Mittel der Wahl bei bestimmten vaginalen Infektionen, bei pseudomembranöser Kolitis durch *Clostridium difficile* (siehe Kapitel 3.6), zusätzlich mit anderen Substanzen bei bakteriellen Mischinfektionen vor allem im Bereich des Bauchraumes. Aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen ist eine Langzeittherapie mit diesen Verbindungen über eine Behandlungsdauer von 10 Tagen in der Regel zu vermeiden.

4 Antibiotikaverbrauch in Deutschland im europäischen Vergleich

Abbildung 4

Vergleich des Antibiotikaverbrauchs pro 1000 Einwohner und Tag in verschiedenen europäischen Ländern



Quelle: nach Cars et. al. 2001

Bevor auf den Antibiotikaverbrauch in Deutschland eingegangen wird, betrachten wir in einem europäischen Vergleich die verschiedenen Länder und deren Verbrauchszahlen. Insbesondere vor dem Hintergrund eines zusammenwachsenden Europas erhöht sich die Gefahr, dass resistente bakterielle Krankheitserreger nicht mehr vor den entsprechenden nationalen Grenzen Halt machen, sondern in benachbarte Länder „exportiert“ werden.

Zum Verbrauch von Antibiotika im europäischen Ausland bzw. weltweit liegen bisher nur wenige allgemein zugängliche Veröffentlichungen vor. Diese Studien greifen nicht auf die Verordnungsdaten zurück, die aus den nationalen Gesundheitssystemen stammen, sondern auf Daten über das Ordnungsverhalten der Ärzte, die für die pharmazeutische Industrie erhoben werden. Aussagen über die Validität der Zahlen können nicht gemacht werden, da die Datengenerierung in den verschiedenen Ländern intransparent ist.

In den Jahren 2001 und 2002 wurden zwei Artikel veröffentlicht, die – basierend auf den gleichen Daten des international kommerziell tätigen Instituts für Medizinische Statistik – den ambulanten Antibiotikaverbrauch in 15 Mitgliedsstaaten der EU für 1997 bzw. für 1994 im Vergleich zu 1997 beschreiben (*Cars et al. 1997; Mölsted et al. 2002*). Hiernach können sowohl große quantitative wie auch große qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern ausgemacht werden. So lag die 1997 insgesamt für 1000 Einwohner verbrauchte Antibiotikamenge gemessen in definierten Tagesdosen je Tag in Frankreich mit 36,51 DDD rund viermal höher als in den Niederlanden (8,96 DDD). Deutschland lag mit durchschnittlich 13,58 DDD pro tausend Einwohner und Tag auf Rang 12 und gehörte damit nach den Niederlanden, Dänemark und Schweden zu den Ländern mit dem vergleichsweise niedrigsten Antibiotikaverbrauch (*siehe Abbildung 4*).

In der Analyse der Verordnungen gemessen in Tagesdosen variierte auch die im Durchschnitt bevorzugt verordnete Wirkstoffgruppe sehr stark (*siehe Tabelle 12*): Während in Finnland die Tetrazykline mit über 28 % und in Dänemark und Schweden Schmalspektrumpenicilline mit 40 % bzw. mit 36 % die verordnungstärkste Antibiotikaklasse stellten, wurden Breitspektrumpenicilline in Spanien mit 56 % und in Frankreich mit 52 % bevorzugt eingesetzt. In Deutschland wurden Tetrazykline in 24 % der Fälle, Breitspektrumpenicilline in 20 % der Fälle und Makrolide/Lincosamide in 19 % der Fälle verordnet. Betalaktamase-feste Penicilline spielten in der ambulanten Antibiotikaverordnung hierzulande kaum eine Rolle. Cephalosporine,

Folsäureantagonisten und Chinolone hatten mit jeweils 6-7 % in etwa einen gleichwertigen Anteil an der Verordnung. Chinolone wurden am häufigsten in Portugal (14 %) und am seltensten in Dänemark (2 %) eingesetzt. Cephalosporine waren gemessen an Tagesdosen am häufigsten in Griechenland (21 %) und am seltensten in Dänemark (0,2 %) in der Verordnung (*Cars et al. 1997*).

Tabelle 12

Vergleich des Antibiotikaverbrauchs pro 1000 Einwohner und Tag in verschiedenen europäischen Ländern

	Frankreich	Spanien	Portugal	Griechenland	Finnland	England	Deutschland	Schweden	Dänemark	Niederlande
Breitband-Penicilline	18,97	18,01	12,08	7,74	3,78	6,93	2,67	1,36	2,39	2,90
Schmalspektrum-Penicilline	0,31	0,08	0,06	0,37	2,30	0,78	1,59	4,85	4,57	0,61
Cephalosporine	3,75	2,48	3,28	4,68	2,11	0,98	0,89	0,59	0,02	0,12
Tetrazykline	3,38	1,42	2,63	2,69	5,50	3,66	3,26	2,97	0,98	2,35
Trimethoprim	0,55	0,59	1,10	0,64	1,87	1,12	0,93	0,57	0,30	0,57
Chinolone	1,72	2,48	4,04	1,04	0,52	0,54	0,75	1,01	0,22	0,70
Makrolide/Lincosamide	5,98	5,87	3,69	4,50	1,86	3,22	2,54	0,97	1,97	1,24
Andere	1,85	1,51	1,95	1,03	1,40	0,81	0,95	1,19	0,90	0,47
Summe Antibiotika	36,51	32,44	28,83	22,69	19,34	18,04	13,58	13,51	11,35	8,96

Quelle: nach Cars et. al. 2001

Bei der Auswertung des Datenmaterials nach Häufigkeit der verordneten Packungen gehörte Deutschland zu den acht Ländern, die eine geringfügige Abnahme der Verordnungen zwischen 1994 und 1997 zu verzeichnen hatten (*Mölstad et al. 2002*). Demgegenüber kam es im gleichen Zeitraum zu Verordnungssteigerungen von ca. 17 % in Griechenland und ca. 10 % in Frankreich. Die Anzahl der Verordnungen pro 1000 Einwohner lagen insgesamt in den südeuropäischen Ländern deutlich höher als in den nördlichen Ländern der EU.

Betrachtet man ausschließlich die Wirkstoffgruppe der Makrolide, wird deutlich, dass in Deutschland auf Erythromycin, Azithromycin, Roxithromycin und Clarithromycin jeweils ca. 25 % der Verordnungen in dieser Gruppe entfallen. D. h. auf neuere Makrolide entfallen 75 % aller Verordnungen in der Klasse der Makrolide. In Schweden

und England hält dagegen Erythromycin als Leitsubstanz der Makrolide mit ca. 70 % den größten Verordnungsanteil in dieser Gruppe (Mölstad *et al.* 2002). Die ambulante Anwendung parenteraler Cephalosporine spielt im Gegensatz zu Griechenland, Italien und Spanien in Deutschland kaum eine und in England und Schweden gar keine Rolle.

Eine aktuelle Veröffentlichung der WHO mit deutschen Verbrauchsdaten aus dem GKV-Arzneimittelindex bestätigt erneut, dass der Antibiotikaverbrauch in Deutschland im europäischen Vergleich vergleichsweise niedrig ist. Die Länderauswahl dieser Untersuchung unterscheidet sich von der oben erwähnten Untersuchung von Cars und Mitarbeitern. So fehlen unter anderem die Verbrauchsdaten von Frankreich und Spanien. Zusammen mit den Niederlanden, Dänemark, Estland und Norwegen belegte Deutschland im Jahr 1998 mit 14 DDD pro 1000 Einwohner und Tag die hinteren Plätze der Verordnungsrangliste. Insgesamt variierte der Antibiotikaverbrauch um den Faktor 2,5 mit Belgien an der Spitze (25 DDD pro 1000 Einwohner und Tag) und den Niederlanden als Schlusslicht (10 DDD pro 1000 Einwohner und Tag) (Roemming *et al.* 2002). Tetrazykline, Makrolide und Penicilline waren die in nahezu allen Ländern am häufigsten eingesetzten antibiotischen Wirkgruppen. Während die Verordnungen der Tetrazykline und Penicilline im ambulanten Bereich in den meisten untersuchten Ländern in den Jahren 1994 bis 1999 zurückging bzw. stagnierte, konnte bei den Makroliden eine Zunahme der Verschreibungen beobachtet werden.

Fazit

Deutschland hat im europäischen Vergleich einen vergleichsweise geringen Antibiotikaverbrauch. Diese Tatsache kann jedoch nicht beruhigen, insbesondere vor dem Hintergrund eines zusammenwachsenden Europas und der damit einhergehenden Gefahr, dass resistente bakterielle Krankheitserreger keine nationalen Grenzen kennen. Eine zurückhaltende Verordnung von Antibiotika wie beispielsweise Makrolide und Lincosamide in einem Land hat bezüglich Resistenzraten keinen oder wenig Einfluss, wenn andere europäische Länder diese Wirkstoffe in großem Umfang einsetzen.

5 Antibiotikaverordnung in Deutschland

Im folgenden Kapitel werden die zwischen 1991 und 2001 zu Lasten der GKV verordneten Antibiotika differenzierter analysiert, als dies anhand der publizierten Studienlage zum europäischen Vergleich möglich ist. Nach einer Darstellung der Antibiotikaverordnungen nach einzelnen Wirkstoffgruppen im Zeitverlauf der letzten zehn Jahre befassen sich die weiteren Analysen mit den Antibiotikaverordnungen der verschiedenen Alters- und Facharztgruppen. Letztlich wird der Frage nachgegangen, ob sich regionale Unterschiede in den Verschreibungsgewohnheiten antibiotischer Wirkstoffe auch in Deutschland finden.

Die Qualität der antibiotischen Verschreibungspraxis kann anhand der vorliegenden Daten (*siehe Kapitel 7*) mit einigen zentralen Forschungsfragen diskutiert werden:

- Resistenzen
Folgt das ärztliche Verschreibungsverhalten den Informationen zu den aktuellen Resistenzraten und den Erkenntnissen zu Risiken über Resistenzentstehung und –ausbreitung?
Wurde die Resistenzbildung bei neuen antibiotischen Wirkstoffen durch verstärkte Verordnung begünstigt, obwohl entsprechende wirksame Standardtherapeutika vorhanden waren?
- Therapeutischer Nutzen versus Verträglichkeit
Werden Tetracykline bei Kindern verordnet, obwohl Wachstumsstörungen der Knochen sowie Zahnverfärbungen als Nebenwirkungen bekannt sind?
Wird das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Chinolone bei der Verordnung an Kinder (Gefahr von Knorpel- und Gelenkschädigungen) und im höheren Lebensalter (höheres Risiko kardialer Nebenwirkungen) berücksichtigt?

- Indikationsgerechter Einsatz
Spiegeln die verordneten Wirkstoffe das typische Krankheits-spektrum der verschiedenen Facharztgruppen wieder?
- Regionale Unterschiede
Werden regionale Unterschiede sowohl bei der Menge als auch bei der Art der verordneten Wirkstoffe deutlich?
Sind Ausreißer im Verordnungsprofil einer Region ausreichend über Unterschiede in der Morbidität und der Resistenz erklärbar?
- Antibiotische Wirksamkeit in der Zukunft
Lassen sich Trends erkennen, mit deren Hilfe man eine Voraussage bezüglich der problematischen Resistenzentwicklung in Deutschland und seinen Regionen treffen kann?

Bei diesen Auswertungen werden ausschließlich die humanmedizinischen Antibiotikaverbrauchszahlen des ambulanten Sektors berücksichtigt. Grund ist, dass einerseits keine repräsentativen Verbrauchsdaten des stationären Bereichs zur Verfügung stehen und andererseits, wie aus anderen Ländern bekannt ist, der Antibiotikaeinsatz im ambulanten Bereich sehr viel höher liegt als im stationären Bereich. Für den Bereich der Akutkrankenhäuser lässt sich ein Verbrauch von 20 bis 40 definierte Tagesdosen (sogenannte "defined daily doses", DDD) pro 100 Patiententage schätzen (*Kern et al. 2001, Janknegt et al. 1993, Rüden et al. 1995*). Bei 2252 Krankenhäusern mit rund 168,9 Millionen Pflergetagen pro Jahr (*Berning und Rosenow 2001*) ergibt sich daraus hochgerechnet ein jährlicher Verbrauch in der Größenordnung zwischen 34 und 68 Millionen DDD in Deutschland im stationären Sektor. Demgegenüber steht ein Volumen von knapp 400 Millionen DDD für den gesamten ambulanten Bereich in Deutschland.

Antibiotika werden jedoch auch in der Veterinärmedizin und Tiermast eingesetzt. Nach einer Studie des europäischen Tiergesundheitsverbands wurden in Europa im Jahre 1999 insgesamt 13.200 Tonnen Antibiotika verbraucht, von denen 35 % an Zuchttiere verabreicht

wurden (Euro-Info 2002). Dabei werden die Antibiotika im tiermedizinischen Bereich für die Behandlung kranker Tiere, aber auch zu Prophylaxezwecken und als Wachstumsmittel eingesetzt. Bei der Betrachtung der Resistenzentwicklung müssen somit neben den human- auch die tiermedizinischen Antibiotikaverbrauchsdaten berücksichtigt werden.

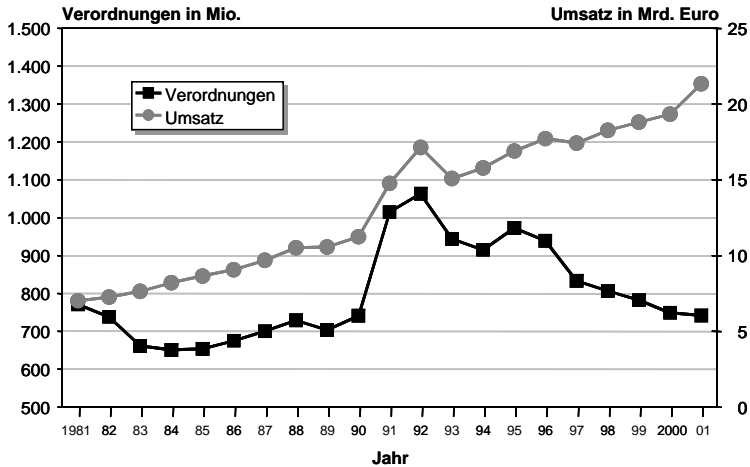
5.1 Überblick über den deutschen Arzneimittelmarkt und die Verordnung von Antibiotika

Die Krankenkassen in Deutschland verzeichnen seit Jahren steigende Ausgaben und damit zusammenhängend steigende Beitragssätze der Versicherten. Die Leistungsausgaben der GKV haben sich seit 1970 mehr als verzehnfacht und erreichen im Jahr 2001 eine Höhe von rund 130 Mrd. Euro. In gleichem Umfang sind dabei die ambulanten Arzneimittelausgaben der Krankenkassen gestiegen; sie lagen im Jahr 2001 bei mehr als 21 Mrd. Euro. Die Arzneimittelausgaben bilden mit einem Anteil von rund 17 % im Jahr 2001 nach den Ausgaben für Krankenhausbehandlungen den zweitgrößten Ausgabenposten der Krankenkassen. Antibiotikaausgaben machen einen Anteil von 3,6 % an diesen Arzneimittelumsätzen der GKV aus.

Der Arzneimittelmarkt in Deutschland wird seit 1980 im Transparenzprojekt GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) beobachtet und analysiert. Im Jahre 1980 betrug der GKV-Fertigarzneimittelumsatz, der neben den Ausgaben der GKV auch die Eigenbeteiligung berücksichtigt und Nicht-Fertigarzneimittel wie Rezepturen etc. unberücksichtigt lässt, etwa 6,4 Mrd. Euro. Im Jahre 2001 liegen die entsprechenden Umsatzwerte bei 21,3 Mrd. Euro, wobei die Verordnungszahlen seit 1992 – mit Ausnahme von 1995 – systematisch nach unten weisen (*siehe Abbildung 5*).

Abbildung 5

Verordnungen und GKV-Fertigarzneimittelumsatz zwischen 1981 und 2001 (ab 1991 mit den neuen Bundesländern)

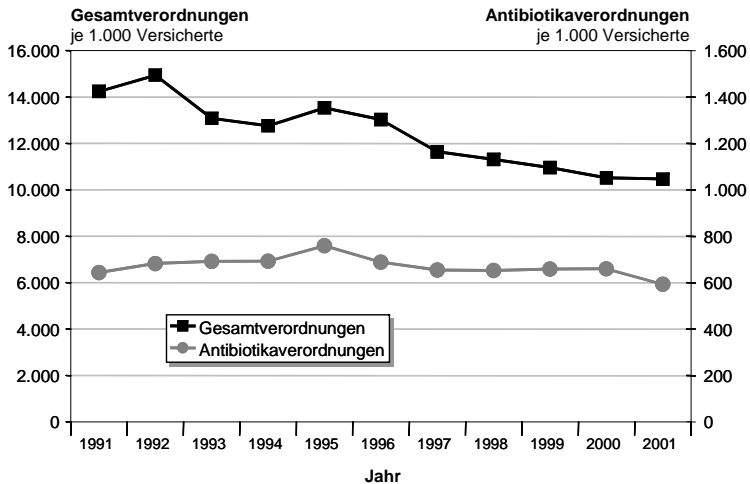


Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Anders als im Gesamtmarkt zeigen die Antibiotikaverschreibungen seit 1991 zunächst einen gleichmäßigen Anstieg bis zu einem Höchstwert von 759 Packungen je 1000 Versicherte im Jahr 1995, um anschließend wieder langsam auf einen Wert von 593 Packungen je 1000 Versicherte im Jahr 2001 zu fallen. Die Zahl der verordneten Packungen pro 1000 Versicherte liegt im Jahr 2001 mit einer geringfügigen Abnahme um 8 % sogar etwas unter den Verordnungszahlen aus dem Jahr 1991 (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6

Verordnungen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1000 Versicherte zwischen 1991 und 2001

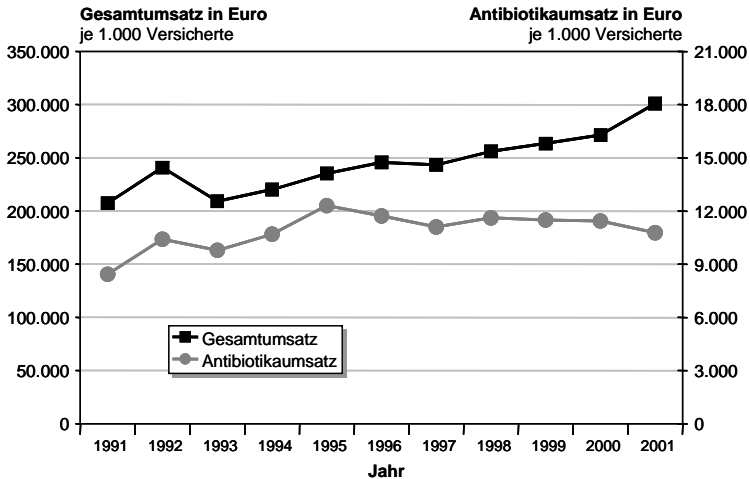


Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Dennoch sind die Kosten für Arzneimittel durch veränderte Verordnungsgewohnheiten und den Einsatz neuerer, teurerer Medikamente deutlich gestiegen. 1991 betrug der Antibiotikaumsatz im ambulanten Bereich 8.435 Euro pro 1000 Versicherte. Im Jahr 2001 betrug er 10.770 Euro pro 1000 Versicherte, was einer Steigerungsrate von 28 % entspricht (ohne Inflationsausgleich). Die Steigerungsrate im Gesamtmarkt zwischen 1991 und 2002 liegt allerdings mit 45 % deutlich über der des antibiotischen Marktsegments (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7

Umsatz im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1000 Versicherte zwischen 1991 und 2001

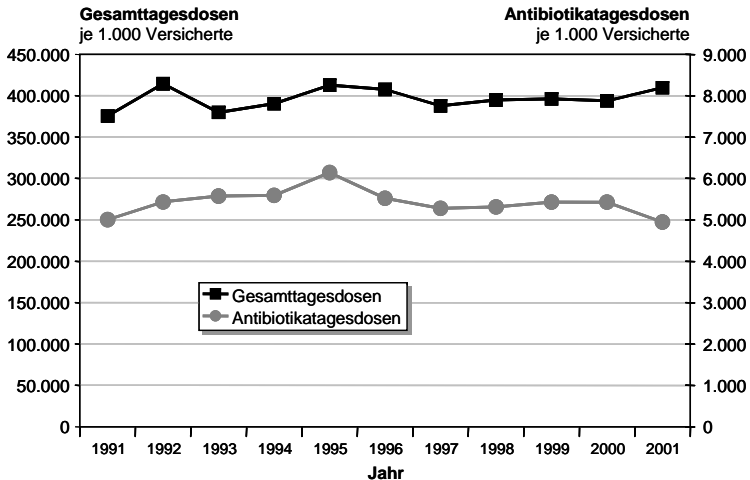


Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Die zwischen 1991 und 2001 pro Jahr verordneten Tagesdosen (defined daily dosis, DDD) verändern sich synchron zu den Verordnungszahlen (siehe Abbildung 8). Innerhalb der letzten Dekade lag der Verbrauch an Antibiotika – gemessen in verordneten Tagesdosen – im Jahr 1995 mit 6.140 DDD pro 1000 Versicherte am höchsten. Dies entspricht 16,8 DDD pro 1000 Versicherte und Tag, oder anders ausgedrückt: Im Jahr 1995 waren 1,68 % aller Versicherten – vom Säugling bis zum Greis – über das gesamte Jahr mit Antibiotika versorgt. Bis zum Jahr 2001 sank dieser Verbrauch immerhin um mehr als 10 % auf 4.948 DDD pro 1000 Versicherte. Die Rate der statistisch dauerversorgten Patienten sank demnach zwischen 1995 und 2001 um 0,3 % auf 1,38 %.

Abbildung 8

Tagesdosen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1000 Versicherte zwischen 1991 und 2001



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Im Jahr 2001 entfielen rein rechnerisch auf jeden Versicherten insgesamt 10,5 Verordnungen durch Kassenärzte mit einem Umsatz von 300,83 Euro. Darunter befanden sich im Durchschnitt 0,6 Antibiotikaverordnungen auf jeden GKV-Versicherten mit einem Wert von 10,77 Euro. Damit ist 2001 jede 18te Verordnung und jeder 28te Euro auf Antibiotika entfallen.

Mit den vorliegenden Daten können keine Aussagen darüber getroffen werden, wie viele Patienten tatsächlich ein Antibiotikum erhalten haben. Nach einer Untersuchung des WIdO aus dem Jahre 1989 ist bekannt, dass anhand einer Versichertenstichprobe der AOK Dortmund die Zahl der Antibiotikaempfänger in der GKV auf 23,8 % geschätzt werden kann. Dabei weisen rund ein Viertel dieser Antibiotikaempfänger mehr als eine Verordnungsperiode auf. Bei Kinder bis 9 Jahre liegt der entsprechende Anteil bei 44 % (*Ferber et al. 1989*).

5.2 Entwicklung der Antibiotikaverschreibung zwischen 1991 und 2001 unter Berücksichtigung der verschiedenen Antibiotikaklassen

Betrachtet man die verschiedenen Antibiotikaklassen, zeigt sich jedoch ein differenziertes Bild (*siehe Tabelle 13*). Der deutlichste Rückgang in absoluten Zahlen ist in der Gruppe der Tetrazykline zwischen 1991 und 2001 mit einer Differenz von 617 Tagesdosen je 1000 Versicherter (-32 %) zu verzeichnen. Im gleichen Zeitraum sinken ebenfalls die Tagesdosen pro 1000 Versicherte bei den Folsäureantagonisten um 550 Tagesdosen auf 399 Tagesdosen pro 1000 Versicherte (-58 %). Auch in der Gruppe der älteren Makrolide wie Erythromycin reduzieren sich die verordneten Tagesdosen je Versicherte um 148 (-48 %). Die weiteren Gruppen mit entsprechender Ordnungsrelevanz steigen hingegen teilweise deutlich. Zwischen 1991 und 2001 haben sich die verordneten Tagesdosen je 1000 Versicherte bei den Breitspektrum-Betalaktamen nahezu zehnfacht. Dabei handelt es sich einschränkend um insgesamt selten verordnete parenterale Antibiotika, die inzwischen zunehmend auch bei nicht stationären Patienten verordnet werden. Die Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure und die Gruppe der neueren Makrolide haben sich mehr als vervierfacht. Die Gruppen der Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine sowie der Chinolone haben sich mehr als verdoppelt.

Tabelle 13

Antibiotikaverordnungen 1991 und 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Breitspektrum-Betalaktame	0,2	0,2	0,3	0,4	0,7	1,7	1,8	1,6	1,8	1,7	2,5
Chinolone	183,4	220,0	203,7	242,9	270,9	270,5	262,7	316,7	337,7	364,3	409,8
Folsäureantagonisten	949,1	885,1	792,8	733,1	698,6	598,6	528,1	475,3	478,3	456,2	399,3
Imidazole	0,0	-	-	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0
Lincosamide/ Streptogramine/ Fusidinsäure	20,8	27,8	30,9	38,3	43,4	49,7	52,8	58,1	76,0	94,4	97,1
Basispenicilline	1.267,5	1.423,4	1.561,0	1.632,1	1.795,0	1.538,5	1.498,2	1.592,9	1.597,0	1.682,9	1.495,1
Tetrazykline	1.920,6	1.932,4	2.071,0	1.855,6	1.981,2	1.739,3	1.604,7	1.494,9	1.583,4	1.508,6	1.303,2
Staphylokokken- penicilline und Oralcephalo- sporine	219,1	357,3	306,8	411,0	504,3	487,4	475,2	512,1	478,3	490,1	479,5
Neuere Makrolide/ Ketolide/Azalide	132,9	245,3	286,8	373,0	550,8	590,3	612,6	634,6	652,2	625,1	597,4
Erythromycin und andere ältere Makrolide	313,7	339,2	320,1	308,7	295,1	246,9	242,0	230,4	223,2	206,1	164,3
Gesamtergebnis	5.007,3	5.430,8	5.573,6	5.595,1	6.140,2	5.523,0	5.278,2	5.316,5	5.428,0	5.429,5	4.948,1

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Fazit

Der deutliche Rückgang der Verordnungen bei den Tetrazyklinen läßt sich am ehesten mit neueren Empfehlungen bei veränderter Resistenzsituation in den letzten Jahren erklären, andererseits spielt die Vermarktung neuerer Substanzen in den für Tetrazykline angestammten Indikationsgebieten sicherlich auch eine Rolle. Ähnlich stellt sich die Situation bei den Folsäureantagonisten dar. Der Rückgang der Verordnungen bei den älteren Makroliden lässt sich dagegen nicht durch eine veränderte Resistenzsituation erklären, sondern ist vielmehr durch die vermehrte Verschreibung neuartiger Verbindungen aus der Gruppe der neueren Makrolide verursacht. Dies ist nur z. T. auf die neue Indikation *Helicobacter-pylori*-Infektion zurückzuführen.

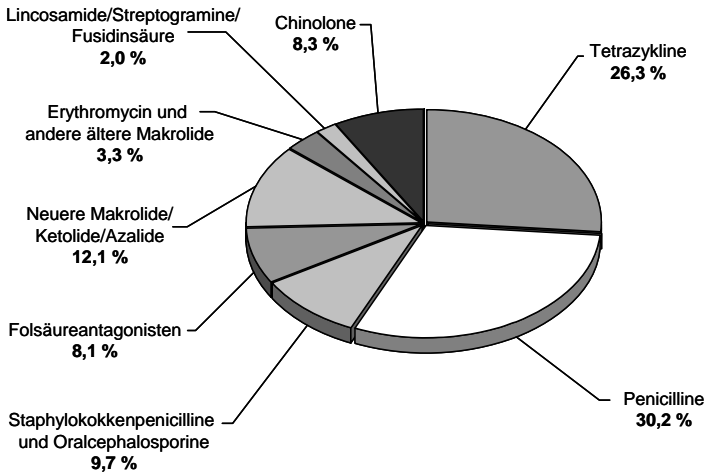
Zusammenfassend erreichen die insgesamt verordneten Tagesdosen im Jahr 2001 nach einem Anstieg bis zum Jahr 1995 wiederum das Ausgangsniveau des Jahres 1991.

5.3 Analyse der Antibiotikaverordnungen 2001

Die Verordnungsdaten ergeben für das Jahr 2001 folgendes Bild: Am häufigsten wurden Betalaktam-Antibiotika verordnet (1.971 DDD pro 1000 Versicherte), gefolgt von Tetrazyklinen (1.303 DDD pro 1000 Versicherte) und der Gruppe der Makrolide/Azalide/Ketolide incl. Streptogramine/Lincosamide/Fusidinsäure (858 DDD pro 1000 Versicherte). Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol (Folsäureantagonisten) und Chinolone (399 bzw. 410 DDD pro 1000 Versicherte) wurden seltener verordnet (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9

Antibiotikaverordnungen 2001. Prozentualer Anteil einzelner Antibiotikaklassen an den gesamten Antibiotikaverordnungen (gemessen in DDD)



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Unter den Betalaktam-Antibiotika waren die Basispenicilline führend (Phenoxymenthylpenicillin 597 bzw. Aminopenicilline 898 DDD pro 1000 Versicherte). Oralcephalosporine wurden weniger häufig verordnet (402 DDD pro 1000 Versicherte), besitzen aber innerhalb der Gruppe der Betalaktame bereits einen Verordnungsanteil von 20 %. Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen (73 DDD pro 1000 Versicherte) sowie Oxacillin und Flucloxacillin wurden sehr selten verordnet (5 DDD pro 1000 Versicherte).

Bei den Makroliden wurden neuere Makrolide/Azalide/Ketolide (597 DDD pro 1000 Versicherte) deutlich häufiger verordnet als Erythromycin und andere ältere Makrolide (164 DDD pro 1000 Versicherte). Unter den neueren Makroliden war Roxithromycin das am meisten verordnete Makrolid, gefolgt von Clarithromycin. Insgesamt liegt in Deutschland damit die Rate der pro Tag mit Makroliden versorgten Patienten bei 0,209 %. Aufgrund der für alle Verbindungen dieser Antibiotikaklasse deutlich ansteigenden Resistenzrate gibt es Empfehlungen, eine Verordnungsrate von weniger als 0,15 % anzustreben (*Laegemiddelstyrelsen 1999*).

Bei den Chinolonen wurden erwartungsgemäß zu über 99 % Fluorochinolone verordnet, ältere Chinolone (z. B. Pipemidsäure) dagegen zu weniger als 1 %. Neuere Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Gatifloxacin machten im Jahr 2001 17 % der DDD aller Chinolone aus.

Fazit

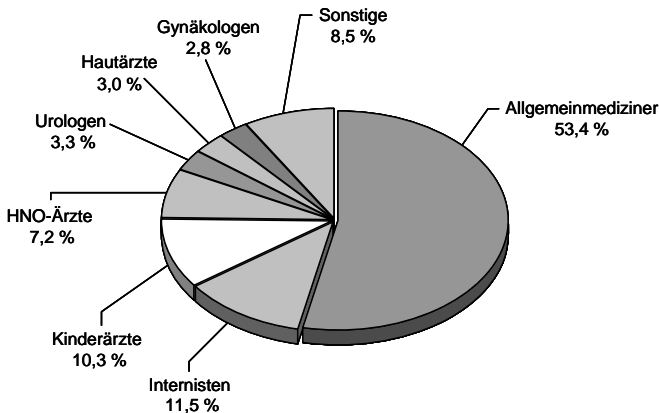
Damit werden im Jahr 2001 nahezu 2/3 aller Verordnungen im Bereich der Basisantibiotika (wie Basispenicilline, Tetracykline, Erythromycin und Folsäureantagonisten) verschrieben. Jede dritte Verordnung entfällt auf ein Reserveantibiotikum.

5.4 Antibiotikaverbrauch nach Facharztgruppen

Die Darstellung der verordneten Tagesdosen nach Arztgruppen zeigt, dass Allgemeinmediziner, Internisten sowie Kinderärzte die meisten antibiotischen Arzneimittel im Jahr 2001 verordnen (*siehe Abbildung 10*). Da insbesondere Allgemeinmediziner und Internisten die meisten Ärzte stellen, ist die Konzentration des Verordnungsgeschehens auf diese Gruppen größtenteils erklärbar. Eine Auswertung der verordneten Tagesdosen (DDD) pro Arzt in der jeweiligen Fachgruppe zeigt somit ein etwas anderes Bild (*siehe Tabelle 14*): Hier nach verordnet der einzelne Arzt in der Fachgruppe der HNO-Ärzte mit ca. 6.000 DDD die mit Abstand meisten Antibiotika, gefolgt von den Kinderärzten (ca. 5.300 DDD), den Allgemeinmedizinern (ca. 4.200 DDD) und den Urologen (ca. 4.100 DDD). Hautärzte und Internisten folgen auf Rang 5 und 6.

Abbildung 10

Antibiotikaverordnungen nach Facharztgruppen 2001. Prozentualer Anteil an den gesamten Antibiotikaverordnungen (gemessen in DDD)



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Tabelle 14

**Antibiotikaverordnungen nach Facharztgruppen 2001.
Tagesdosen je Arzt**

	HNO- Ärzte	Kinder- ärzte	Allgemein- mediziner	Uro- logen	Haut- ärzte	Inter- nisten	Gynäko- logen	Sonstige
Tetrazykline	1.872,2	88,0	1.184,8	987,3	2.529,2	564,1	382,6	129,9
Breitspektrum- Betalaktame	0,3	0,1	1,7	0,2	1,1	2,7	0,0	1,1
Basispenicilline	2.562,2	2.443,9	1.215,0	172,3	211,3	500,7	216,4	321,1
Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine	544,8	1.091,3	362,7	199,9	89,2	170,8	45,5	97,2
Folsäureantagonisten	340,6	479,7	315,5	1.162,4	39,1	160,5	143,8	43,2
Neuere Makrolide/ Ketolide/ Azalide	268,7	595,2	634,2	29,2	29,1	356,4	24,0	46,5
Erythromycin und andere ältere Makrolide	113,5	619,4	113,6	17,4	49,9	32,7	36,4	19,6
Lincosamide/Strepto- gramine/Fusidinsäure	140,6	9,1	51,5	4,3	12,5	22,0	10,1	92,1
Chinolone	224,7	23,3	350,2	1.564,9	60,1	246,8	48,9	67,4
Imidazole	-	-	-	-	-	-	0,01	-
Summe Antibiotika	6.067,7	5.350,1	4.229,1	4.138,0	3.021,4	2.056,9	907,5	818,2

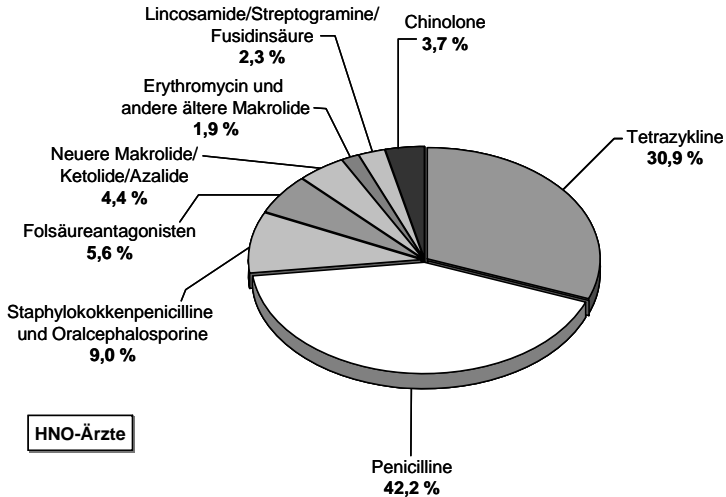
Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

HNO-Ärzte legen ihren Verordnungsschwerpunkt mit rund 73 % aller verordneten Tagesdosen auf Tetrazykline und Basispenicilline (*siehe Abbildung 11*). Cephalosporine und Folsäureantagonisten sowie neuere Makrolide und Chinolone werden deutlich seltener eingesetzt. Bezüglich der Auswahl der Substanzen scheinen demnach die meisten Verordnungen den aktuellen Empfehlungen zu entsprechen. Tetrazykline beispielsweise werden bei unkomplizierten Atemwegsinfektionen empfohlen. Basispenicilline sind Mittel der ersten Wahl bei Entzündungen des Rachens. Bei eitrigen Sinusitiden können diese Substanzen ebenfalls eingesetzt werden. Folsäureantagonisten gelten als Mittel der zweiten Wahl. Der Einsatz von Chinolonen bei akuten Infektionen der Atemwege wird kontrovers diskutiert. Aufgrund der relativ schwachen Wirksamkeit der meisten älteren Verbindungen gegen Pneumokokken, wichtiger Erreger von Atemwegsinfektionen, kann die Entwicklung schwerwiegender Lungenentzündungen nicht verhindert werden. Auch die neueren Chinolone mit einem erweiterten Erregerspektrum gelten hier nur als Mittel der zweiten Wahl. Standardtherapeutika aus der Gruppe der Basispeni-

cilline garantieren in dieser Indikation eine sichere und verträgliche Therapie (*siehe Kapitel 3*).

Abbildung 11

Antibiotikaverordnungen der HNO-Ärzte 2001. Prozentualer Anteil der einzelnen Antibiotikagruppen (gemessen in DDD)



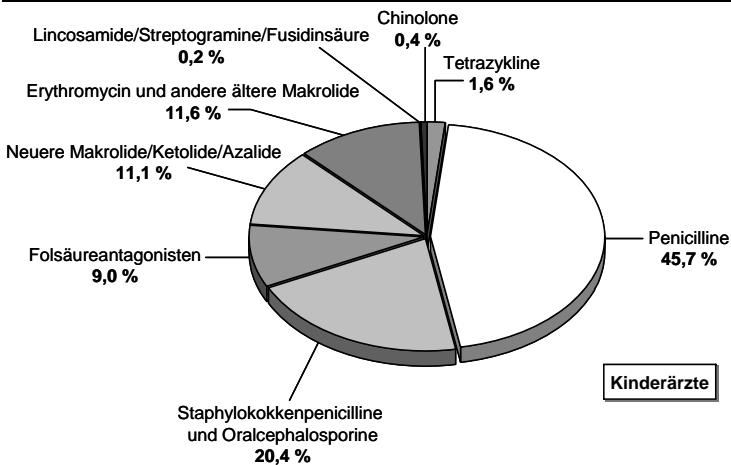
Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

In der kinderärztlichen Praxis kommen hauptsächlich Wirkstoffe aus der Gruppe der Basispenicilline und Oralcephalosporine zum Einsatz. Fast die Hälfte aller Verordnungen entfällt auf Basispenicilline (*siehe Abbildung 12*). Ältere und neuere Vertreter der Makrolide sowie Folsäureantagonisten werden seltener eingesetzt. Kinderärzte verordnen ältere und neuere Makrolide etwa gleich häufig. Insgesamt wird ca. ein Fünftel aller Verordnungen aus der Gruppe der Makrolide veranlasst. Basispenicilline und ältere Vertreter der Makrolide, insbesondere Erythromycin, gelten als probate Mittel zur Behandlung von Infektionen bei Kindern. Ca. 60 % aller Verordnungen in der Kinderarztpraxis entfallen auf diese Wirkstoffe. Cephalosporine und neuere Verbindungen der Makrolide werden bei Unverträglich-

lichkeit oder Unwirksamkeit der Standardtherapeutika empfohlen. Diese Wirkstoffe halten einen Anteil von 30 % aller kinderärztlichen Verordnungen. Tetrazykline werden aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen auf den Zahnschmelz in der kinderärztlichen Praxis kaum eingesetzt. Wegen der Gefahr von Knorpel und Gelenkschädigungen ist der Einsatz von Chinolonen bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert (*siehe Kapitel 3*). Entsprechend gering ist das Verordnungsvolumen in kinderärztlichen Praxen (<2 %).

Abbildung 12

Antibiotikaverordnungen der Kinderärzte 2001. Prozentualer Anteil der einzelnen Antibiotikagruppen (gemessen in DDD)



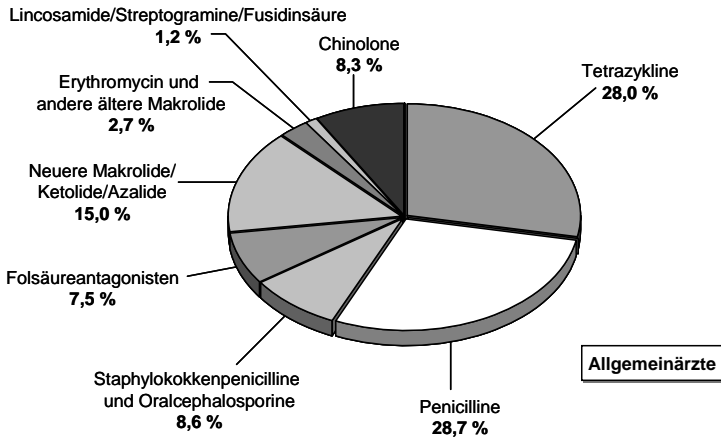
Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

In der allgemeinärztlichen Praxis entfallen ca. 57 % aller Verordnungen auf Tetrazykline und Basispenicilline (*siehe Abbildung 13*). Bei den Makroliden werden bevorzugt neuere Verbindungen eingesetzt. Insgesamt 85 % aller Verordnungen in der Gruppe der Makrolide entfallen auf neuere Verbindungen wie Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Dieses deutliche Übergewicht neuartiger Makroli-

de ist nur z. T. mit dem Einsatz dieser Verbindungen bei der Helicobacter-Eradikation zur Rezidivprophylaxe gastrointestinaler Ulcera zu erklären (*siehe Kapitel 3*). Der komfortable Einnahmemodus (1-2 mal täglich versus mehr als 2 mal täglich bei Erythromycin) könnte eine Ursache sein. Chinolone, Oralcephalosporine und Folsäureantagonisten werden in etwa gleich häufig, insgesamt aber relativ selten eingesetzt. Insgesamt verordnen Allgemeinmediziner dennoch mehr als die Hälfte aller Verordnungen von Fluorochinolonen in Deutschland und damit mehr als alle anderen Arztgruppen zusammen. Dies ist von Bedeutung, da ansteigende Resistenzraten bei Chinolonen ein aktuelles und auch zukünftiges Problem in der Therapie darstellen.

Abbildung 13

**Antibiotikaverordnungen der Allgemeinärzte 2001.
Prozentualer Anteil der einzelnen Antibiotikagruppen
(gemessen in DDD)**



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

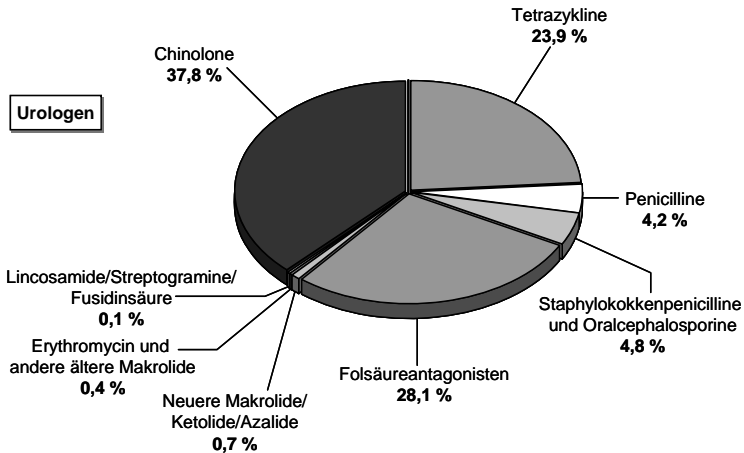
Das Verordnungsspektrum der internistischen Praxis lässt sich in vielen Punkten mit dem der allgemeinmedizinischen Praxis vergleichen. Internisten verordnen im Vergleich zu den Allgemeinmedizi-

nern jedoch mehr neuere Makrolide sowie Chinolone und weniger Basispenicilline.

Urologen verordnen vornehmlich Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone, der Folsäureantagonisten und der Tetrazykline (*siehe Abbildung 14*). Insgesamt 90 % aller Verordnungen in der urologischen Praxis werden durch diese drei Wirkstoffgruppen abgedeckt. Dabei werden Fluorchinolone heute häufiger als Folsäureantagonisten verordnet. Orale Cephalosporine und Basispenicilline werden sehr viel seltener eingesetzt. Makrolide besitzen in der urologischen Praxis kaum eine Bedeutung. Harnwegsinfektionen werden in erster Linie mit Cotrimoxazol (Folsäureantagonist) bzw. Norfloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin (Gyrasehemmer) als Reservetherapeutika bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit, Resistenz oder Therapieversagen behandelt. Bei Chlamydieninfektionen gilt Doxycyclin als Mittel der Wahl (*siehe Kapitel 3*).

Abbildung 14

Antibiotikaverordnungen der Urologen 2001. Prozentualer Anteil der einzelnen Antibiotikagruppen (gemessen in DDD)

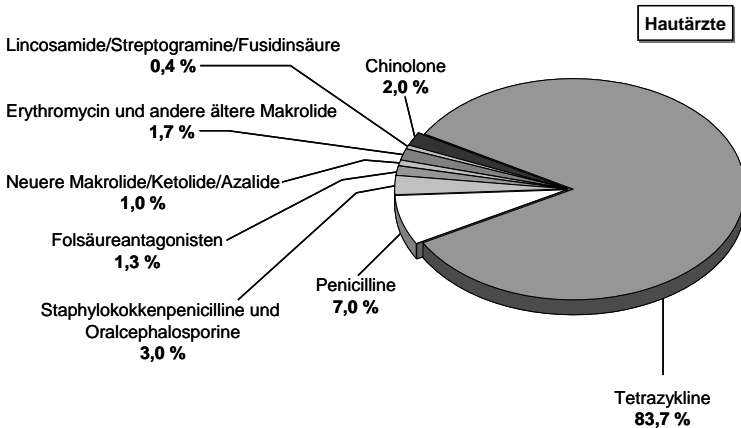


Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Hautärzte verordnen mit ca. 84 % aller Verordnungen nahezu ausschließlich Antibiotika aus der Gruppe der Tetracykline (*siehe Abbildung 15*). Diese Verbindungen werden bei schweren Akneformen eingesetzt. Als Standardverbindung gilt Doxycyclin. Insgesamt mehr als die Hälfte der in der Hautarztpraxis veranlassten Tagesdosen aus der Gruppe der Tetracykline entfallen auf Doxycyclin. Minocyclin hält einen Anteil von etwas mehr als 40 %. Diese Verbindung wurde insbesondere für die Behandlung der Akne eingeführt. Sie besitzt eine dem Doxycyclin vergleichbare Wirksamkeit, gilt aber aufgrund ihrer hohen Fettlöslichkeit und der damit verbundenen besseren Überwindung der Blut-Hirn-Schranke als weniger gut verträglich (*siehe Kapitel 3*).

Abbildung 15

Antibiotikaverordnungen der Hautärzte 2001. Prozentualer Anteil der einzelnen Antibiotikagruppen (gemessen in DDD)



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Fazit

Zusammenfassend zeigt sich, dass im Jahr 2001 mehr als jede zweite Antibiotikaverordnung von Allgemeinmedizinern veranlasst wird. Zwei Drittel aller Antibiotikaverordnungen sind Basisantibiotika. In

manchen Fällen ist allerdings das Verhältnis zwischen Basis- und Reserveantibiotika in Richtung Reserveantibiotika verschoben, wie beispielsweise bei den Urologen. Der erhöhte Anteil von Chinolonverordnungen dieser Facharztgruppe könnte durch spezifische Patientenprofile und deren Vorbehandlung erklärt werden. Mehr als die Hälfte aller Verordnungen im Bereich der Chinolone werden jedoch in der allgemeinmedizinischen Praxis veranlasst. Daher sind bei zunehmenden Chinolonresistenzproblemen neben den Urologen auch die Allgemeinmediziner wichtige Ansprechpartner. Bei ansteigender Makrolidresistenz müssten neben Kinderärzten ebenfalls die Allgemeinmediziner zu Aufklärungszwecken angesprochen werden.

5.5 Antibiotikaverbrauch in Abhängigkeit vom Alter

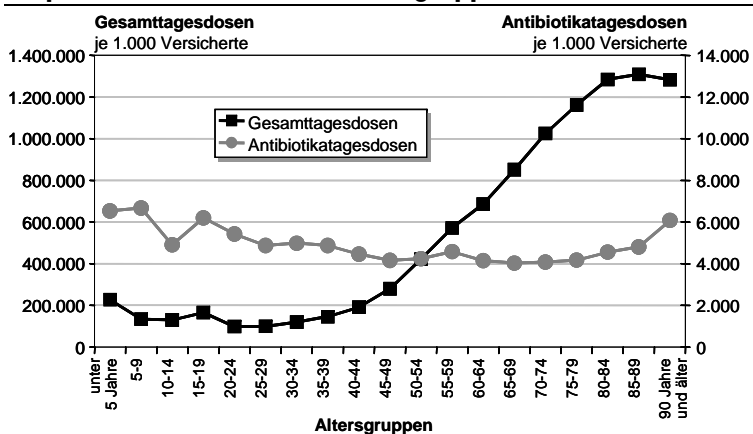
Zu den wesentlichen Einflussfaktoren auf die Morbidität und damit auch auf den Arzneimittelverbrauch gehört, wie seit langem allgemein akzeptiert und belegt ist, das Alter des Patienten. Dies gilt sowohl für die Art als auch für die Menge der Arzneimittel. Betrachtet man den gesamten Arzneimittelmarkt, so liegt der höchste Verbrauch in der Altersgruppe der 85-89-Jährigen mit 1308 Tagesdosen je Versicherter und Jahr, wohingegen in der Altersgruppe zwischen 20 und unter 25 knapp 99 Tagesdosen je Versicherter und Jahr (*siehe Abbildung 16*) verordnet werden. Demgegenüber differieren Antibiotikaverordnungen von 6,6 Tagesdosen je Versicherter und Jahr unter 10 Jahren bis zu 4,9 Tagesdosen je Versicherter und Jahr über 80 Jahren eher wenig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hierbei ausschließlich die Verordnungen des ambulanten Sektors berücksichtigt werden können. Aussagen zu Verordnungszahlen des stationären Bereichs können nicht getroffen werden. Es ist jedoch plausibel anzunehmen, dass mit steigendem Alter die Rate von Infektionen ansteigt, die im Krankenhaus behandelt werden müssen.

Die Analyse des Antibiotikaverbrauchs in Abhängigkeit vom Alter zeigt, dass im Vergleich zu allen anderen Alterstufen in der ambulanten Praxis die meisten Antibiotika Kindern unter 10 Jahren verordnet werden (*siehe Abbildung 16, Tabelle 15*). Im Jahr 2001 waren in

diesem Alter statistisch 1,8 % aller Versicherten mit Antibiotika dauertherapiert. Jedes Kind unter 10 Jahren erhielt innerhalb dieses Jahres eine Antibiotikaverschreibung mit durchschnittlich 6,6 DDD und wurde demnach einmal im Jahr 2001 für knapp eine Woche mit Antibiotika versorgt. Selbst bei sehr alten Patienten über 90 Jahre werden im Vergleich zu Kindern unter 10 Jahren weniger Antibiotika-Tagesdosen pro Kopf im ambulanten Bereich veranlasst.

Abbildung 16

Tagesdosen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1000 Versicherte nach Altersgruppen 2001



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Betrachtet man die weiteren Altersgruppen, wird darüber hinaus deutlich, dass nach einem Rückgang der Antibiotikaverordnungen in der Altersgruppe der 10-14-Jährigen ein erneuter Anstieg der verordneten Tagesdosen – fast auf dem Verordnungsniveau der jüngsten Altersklassen – bei den 15-19-jährigen Versicherten erreicht wird. Der durchschnittliche Antibiotikaverbrauch sinkt bei den Versicherten zwischen 20 und 40 Jahren auf 5 Tagesdosen, bei den Versicherten zwischen 40 und unter 80 Jahren auf 4,2 Tagesdosen im Jahr 2001. Bei den über 90-jährigen Versicherten wird ein Pro-Kopf-Verbrauch von 6,1 Tagesdosen im Jahr 2001 erreicht.

Tabelle 15

**Antibiotikverordnungen nach Altersgruppen 2001.
Tagesdosen je 1000 Versicherte**

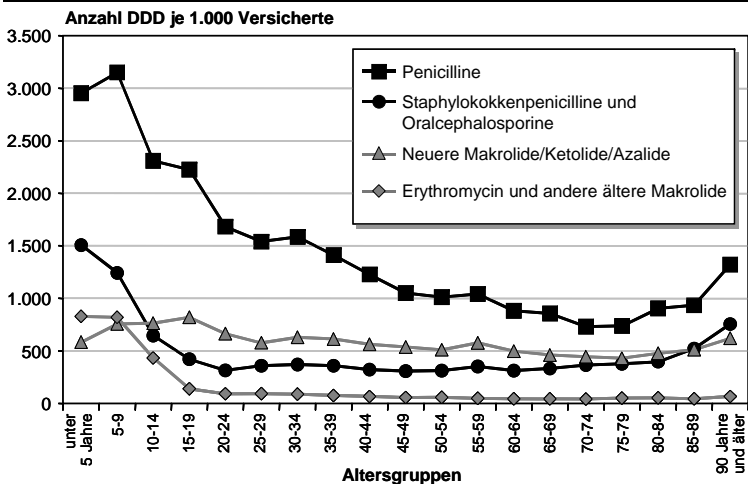
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	>=90
Tetracycline	21	11	330	1.926	1.895	1.596	1.563	1.686	1.505	1.433	1.477	1.523	1.360	1.215	1.207	1.098	954	850	1.060
Breitpektrum-Betaaktar	0	0	-	0	1	1	2	4	3	1	2	6	4	4	3	2	7	-	1
Basispencilline	2.963	3.150	2.308	2.227	1.683	1.540	1.566	1.413	1.227	1.050	1.011	1.041	882	856	730	738	904	934	1.321
Staphylokokkpenicilline und Oralcephalosporine	1.506	1.243	646	421	314	358	370	388	321	307	311	350	313	332	385	377	387	522	795
Folsäureantagonisten	631	678	379	421	387	275	272	247	259	257	295	350	349	403	490	592	790	872	989
Neuere Makrolide/kloride/ Azalide	582	796	764	819	664	576	630	612	562	536	510	576	498	461	444	429	476	511	620
Erythromycin und andere ältere Makrolide	829	819	432	139	90	92	87	76	66	57	57	49	44	44	42	50	53	44	65
Lincomamide/ Streptogramine/ Fusidinsäure	9	10	21	62	111	107	114	114	112	127	122	144	123	106	94	91	117	85	127
Chinolone	8	8	27	188	277	324	364	367	403	391	460	542	582	610	706	797	857	1.005	1.153
Imidazole	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Summe Antibiotika	6.539	6.673	4.907	6.204	5.424	4.871	4.986	4.877	4.459	4.156	4.244	4.582	4.155	4.031	4.082	4.175	4.555	4.803	6.080

Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

In *Abbildung 17 und Abbildung 18* wird die altersabhängige Verordnung der einzelnen Antibiotikagruppen in den verschiedenen Altersgruppen für das Jahr 2001 dargestellt. Wie zu erwarten, werden bei Kindern unter 10 Jahren Tetrazykline kaum eingesetzt. Dagegen sind Basispenicilline, Oralcephalosporine und Erythromycin die am häufigsten verordneten Substanzen. Bei den Jugendlichen nimmt dann der Tetrazyklin-Verbrauch rasch zu. Bei den Erwachsenen ist sie die am häufigsten verordnete Substanzgruppe. Tetrazykline und Basispenicilline werden mit steigendem Alter dann wieder weniger verordnet, bleiben aber bis zu einem Alter von 84 Jahren die am häufigsten eingesetzten Antibiotikagruppen.

Abbildung 17

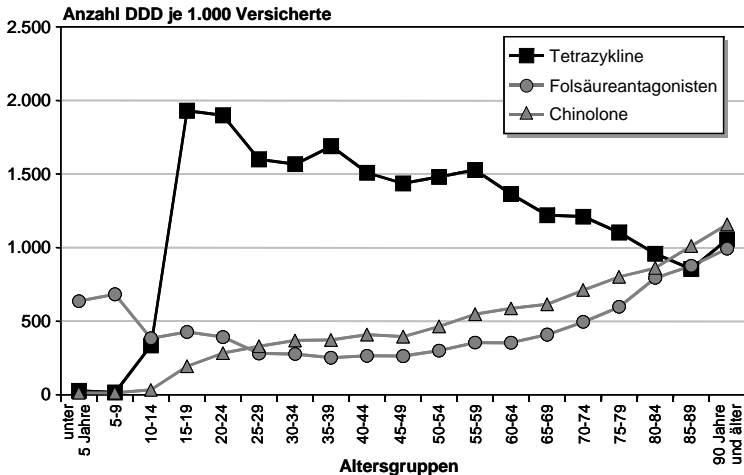
**Verordnungen ausgewählter Antibiotika nach Altersgruppen
2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte**



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Abbildung 18

Verordnungen ausgewählter Antibiotika nach Altersgruppen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Bei Kindern bis 10 Jahre werden ältere und neuere Makrolide sowie Folsäureantagonisten in etwa gleich häufig eingesetzt, wobei die verhältnismäßig große Bedeutung der neuartigen Verbindungen bei den Makrolidverordnungen insgesamt trotz der guten Wirksamkeit der Standardsubstanzen auffällt. Das Verordnungsspektrum der kinderärztlichen Praxis (*siehe Kapitel 5.4*) weist damit deutliche Parallelen zur Verordnungshäufigkeit der verschiedenen Antibiotikaklassen bei Kindern unter 10 Jahren auf. Dennoch werden mehr als 20 % aller ambulanten Antibiotika-Verordnungen an Kinder unter 10 Jahren nicht in der kinderärztlichen Praxis veranlasst.

Ab einem Alter von über 15 Jahren besitzen ältere Makrolidverbindungen wie Erythromycin kaum noch eine Bedeutung für die antibiotische Therapie. Dahingegen werden die neueren Verbindungen aus der Gruppe der Makrolide nahezu unabhängig vom Alter – mit einem leichten Verordnungsschwerpunkt bei jüngeren Patienten – einge-

setzt. In ähnlicher Weise wie die älteren Makrolide büßt die Gruppe der Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine ihre Bedeutung für die Antibiotikatherapie bei steigendem Alter ein. Diese Verbindungen werden mit Abstand am häufigsten an Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 15 Jahren verordnet. Die Verordnung von Chinolonen, die aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht an Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase verabreicht werden dürfen, steigt ab einem Alter von 15 Jahren demgegenüber kontinuierlich bis ins hohe Alter an.

Vor allem bei älteren Patienten avancieren die Chinolone zusammen mit Tetrazyklinen und Basispenicillinen zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen. Insbesondere aufgrund möglicher kardialer Nebenwirkungen der neueren Verbindungen aus der Klasse der Chinolone ist beim Einsatz dieser Substanzen bei älteren Patienten Vorsicht geboten. Im Jahr 2001 entfielen bei den über 70-jährigen Patienten knapp 13 % aller Verordnungen aus der Gruppe der Chinolone auf Moxifloxacin, eins der neuesten Chinolone. Darüber hinaus können Chinolone die Blut-Hirn-Schranken gut überwinden. Verwirrtheit und Schwindel sind entsprechende Nebenwirkungen. Bei eingeschränkter Leberfunktion, die bei älteren Patienten häufiger auftreten kann, sollen auch aus den genannten Gründen diese Verbindungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fazit

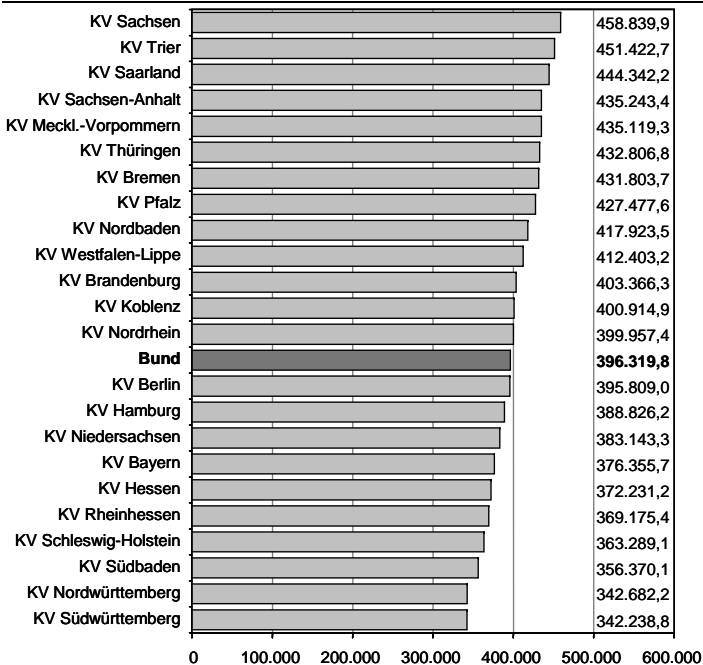
Kindern werden mehr Antibiotika verordnet als Erwachsenen. Rein rechnerisch erhält jedes Kind bis 10 Jahre eine knappe Woche Antibiotika im Jahr 2001. Entsprechend den Anwendungsbeschränkungen werden Tetrazykline und Chinolone bei Kindern selten verordnet. Mit steigendem Alter nimmt der Verbrauch an Chinolonen kontinuierlich zu. Parallel dazu steigt auch der Verbrauch an Folsäureantagonisten. Beides kann auf die im hohen Alter häufiger auftretenden schwerer behandelbaren Harnwegsinfektionen zurückgeführt werden. Das potenzielle Risiko kardialer Nebenwirkungen ist bei neueren Verbindungen der Chinolone bei älteren Patienten zu beachten.

5.6 Antibiotikaverbrauch in den Regionen

Die Arzneimittelgesamtverordnungen differieren stark zwischen den insgesamt 23 Kassenärztlichen Vereinigungen in Deutschland (siehe Abbildung 19). So wurden im Jahr 2001 beispielsweise jedem Versicherten in Sachsen 459 Arzneimitteltagesdosen verordnet, während die Pro-Kopf-Verordnungen in Südwürttemberg lediglich bei 342 Tagesdosen und damit um rund 25 % niedriger liegen. Die Gründe, die hinter diesen regionalen Unterschieden vermutet werden können, sind vielfältig und auf der Patienten-, Versorgungs- und Arzneimittelebene zu suchen (Schröder und Nink 2002).

Abbildung 19

Verordnungen aller Arzneimittel nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



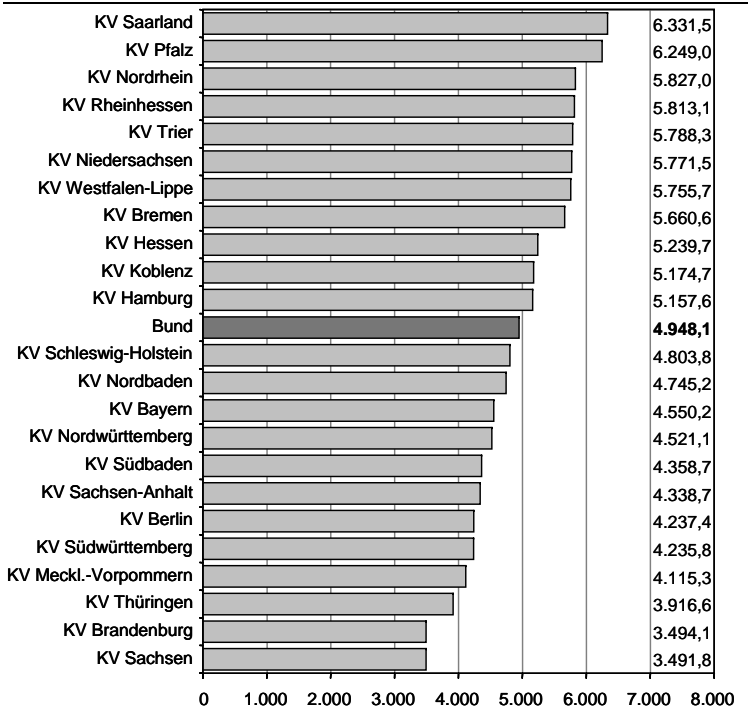
Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Auch die Antibiotikaverschreibungen variieren im Jahr 2001 deutlich zwischen den einzelnen Regionen (*siehe Abbildung 20*). Demnach schwankte in den einzelnen KV-Bezirken der Gesamtverbrauch von 3.510 bis 6.351 DDD pro 1000 Versicherte und Jahr. Der Pro-Kopf-Verbrauch ist in östlichen und südlich gelegenen KV-Bezirken im Vergleich zu westlichen und nördlichen KV-Bezirken geringer. Deutlich über dem Bundesdurchschnitt von 4.948 DDD pro 1000 Versicherte und Jahr liegen die Antibiotikaawendungsraten in den KV-Bezirken Saarland, Pfalz, Rheinhessen, Nordrhein, Trier, Niedersachsen, Westfalen-Lippe und Bremen. Deutlich unter dem Durchschnitt lagen Brandenburg, Sachsen, Thüringen, Mecklenburg-Vorpommern, Südwürttemberg sowie Berlin. Mit Abstand die meisten Verordnungen werden im Saarland und in der Pfalz veranlasst. Die geringsten Verordnungen werden in Sachsen und Brandenburg beobachtet. Diese quantitativen Unterschiede in der Antibiotikaverordnung verschiedener KV-Regionen müssen jedoch differenzierter nach den einzelnen Antibiotikaklassen betrachtet werden.

Bei den detaillierten Analysen der Antibiotikaverordnung in den Regionen wurde aufgrund der vernachlässigbaren Ordnungsrelevanz auf die Einzeldarstellung der Breitspektrum-Betalaktame und der Imidazole verzichtet (*siehe Kapitel 6*).

Abbildung 20

**Antibiotikaverordnungen nach Kassenärztlichen
Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte**



Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Tabelle 16

Antibiotikaverordnungen nach Kassenzrztlichen Vereinigungen 2001

	1. Zeile: Tagesdosen je 1000 Versicherte im Jahr 2001		2. Zeile: prozentualer Anteil der Tagesdosen je 1000 Versicherte innerhalb einer KV		Fusidinsäure	gramme/gramme	Neitroide/Azide	Katalase/katalase	Orale Cephalosporine	Saphir/Violett/penicilline	Tetracycline	Gesamtantibiotika
	Anteil in %	absolut	Anteil in %	absolut								
KV Bayern	3,6	437,9	102,2	331,6	45,7	598,9	126,7	510,6	126,7	111,4	1.227,0	4.650,2
Anteil in %	1,8	313,9	131,2	327,2	92,7	488,1	127,13	390,5	127,13	390,5	1.270,8	4.241,2
KV Berlin	0,0	7,4	3,1	7,7	2,2	11,0	30,0	8,5	30,0	8,5	30,0	300,6
Anteil in %	1,2	362,4	87,4	330,6	55,7	604,5	73,1	330,2	73,1	330,2	1.357,5	5.945,3
KV Brandenburg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anteil in %	1,4	390,8	195,1	482,3	137,0	557,5	210,48	618,6	210,48	618,6	1.357,5	5.945,3
KV Bremen	0,0	6,3	3,3	8,2	2,4	9,9	36,9	9,2	36,9	9,2	36,9	370,0
Anteil in %	3,7	410,6	179,8	470,5	174,2	482,7	153,79	480,0	153,79	480,0	1.402,2	5.148,6
KV Hamburg	0,0	437,0	194,0	394,2	64,7	632,3	64,7	632,3	64,7	632,3	1.488,8	5.248,9
Anteil in %	0,1	8,0	3,6	8,1	3,4	9,4	28,9	9,6	28,9	9,6	27,2	27,2
KV Hessen	1,8	413,3	194,0	394,2	64,7	632,3	64,7	632,3	64,7	632,3	1.488,8	5.248,9
Anteil in %	1,8	483,3	211,2	406,6	50,5	604,3	147,9	494,4	147,9	494,4	1.660,7	5.181,9
KV Köln	0,0	7,8	4,1	7,9	1,0	11,6	28,4	8,8	28,4	8,8	30,2	30,2
Anteil in %	1,2	412,6	195,6	382,1	108,1	654,5	943,7	471,0	1.055,5	411,8	1.055,5	4.118,0
KV Mcklenburg-Vorpommern	0,0	10,0	2,6	6,3	2,6	15,9	22,9	11,4	22,9	11,4	25,1	25,1
Anteil in %	0,1	417,7	213,8	465,6	102,2	641,4	210,1	596,6	210,1	596,6	1.332,3	5.756,3
KV Niedersachsen	0,1	47,2	21,8	46,5	11,1	38,9	13,9	38,9	13,9	38,9	13,9	13,9
Anteil in %	8,1	437,4	172,0	372,8	57,7	633,1	1.411,0	488,4	1.411,0	488,4	1.548,8	4.748,6
KV Nordrhein	0,2	9,2	3,6	7,9	1,2	13,3	28,7	10,5	28,7	10,5	29,3	29,3
Anteil in %	1,5	378,8	201,4	462,6	215,1	540,7	2.024,0	433,1	1.579,9	433,1	1.579,9	5.805,7
Anteil in %	0,0	6,5	3,6	7,8	3,7	39,3	7,5	39,3	7,5	39,3	27,2	27,2
KV Rheinland-Pfalz	2,1	411,1	125,6	323,8	61,2	573,3	1.163,6	476,1	1.163,6	476,1	1.163,6	4.519,6
Anteil in %	0,1	59,2	25,2	47,2	5,1	12,8	31,0	10,6	31,0	10,6	34,4	34,4
KV Saarlouis	1,6	597,2	285,2	478,1	57,8	730,9	1.955,0	689,9	1.583,3	689,9	1.583,3	6.255,2
Anteil in %	1,8	479,6	214,9	405,4	106,1	742,1	1.899,2	652,6	1.486,3	652,6	1.486,3	5.807,6
KV Rheinland	0,0	483,3	221,7	465,6	102,2	641,4	210,1	596,6	210,1	596,6	1.332,3	5.756,3
Anteil in %	0,0	7,6	3,5	8,5	6,0	12,2	29,8	8,8	29,8	8,8	28,2	28,2
KV Sachsen	1,3	322,5	79,3	340,0	62,3	500,8	801,7	373,2	1.050,6	373,2	1.050,6	3.509,5
Anteil in %	0,0	9,2	2,3	8,7	1,8	16,8	19,7	10,6	19,7	10,6	29,4	29,4
KV Sachsen-Anhalt	0,0	414,8	123,6	483,0	118,4	700,8	965,0	426,8	1.108,8	426,8	1.108,8	4.348,8
Anteil in %	1,2	483,6	174,6	404,4	105,7	548,1	1.894,1	694,2	1.894,1	694,2	1.894,2	4.792,4
KV Schleswig-Holstein	0,0	8,4	3,6	8,8	2,2	11,4	33,3	10,5	33,3	10,5	27,0	27,0
Anteil in %	3,0	388,4	134,6	394,7	42,9	484,2	1.332,2	479,1	1.104,6	479,1	1.104,6	4.366,9
KV Südbaden	0,1	472,2	139,0	338,0	65,1	590,3	573,7	987,4	573,7	987,4	1.425,4	4.255,4
Anteil in %	0,1	362,7	87,9	374,6	64,5	360,7	787,9	378,9	787,9	378,9	1.239,9	3.941,4
KV Thüringen	0,0	9,2	2,2	9,5	1,4	16,0	20,0	9,6	20,0	9,6	31,4	31,4
Anteil in %	2,3	600,0	220,0	382,5	71,4	813,7	1.593,1	683,4	1.413,0	683,4	1.413,0	5.784,8
KV Trier	0,0	10,5	3,8	6,6	1,2	14,1	27,5	11,8	27,5	11,8	29,4	29,4
Anteil in %	1,2	425,1	203,0	439,7	193,3	585,7	1.079,9	482,0	1.079,9	482,0	1.079,9	5.746,3
KV Westfalen-Lippe	0,0	10,5	3,8	6,6	1,2	14,1	27,5	11,8	27,5	11,8	29,4	29,4
Anteil in %	2,6	400,8	149,3	393,3	87,1	597,4	1.495,1	479,5	1.333,2	479,5	1.333,2	4.981,1
Anteil in %	0,0	8,3	3,3	8,1	2,0	12,1	30,2	9,7	30,2	9,7	26,3	26,3

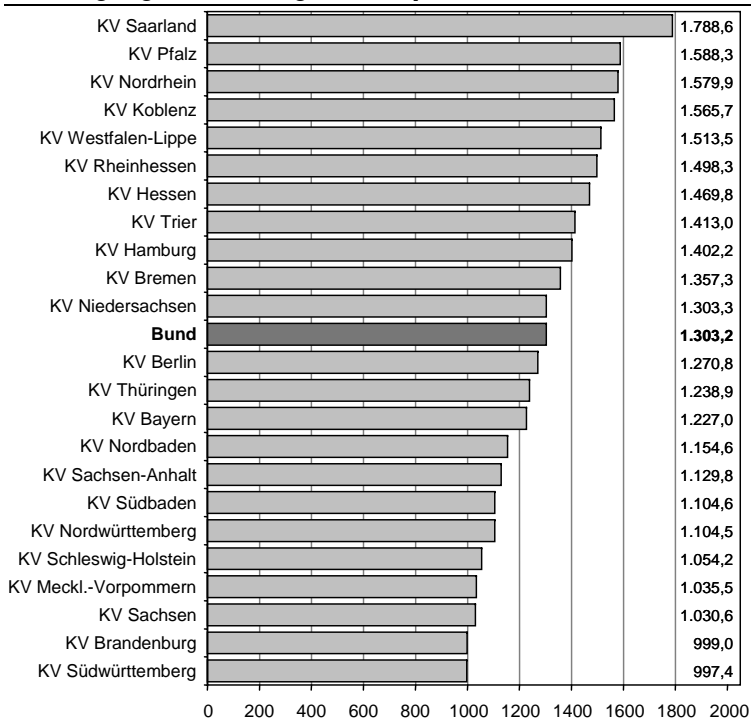
Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Tetrazykline

Tetrazykline halten im Bundesdurchschnitt einen Verordnungsanteil von 26,3 % (*siehe Tabelle 16*). In den KV-Bezirken Brandenburg, Berlin, Koblenz, Sachsen, Saarland und Thüringen liegt der Anteil der Tetrazyklin-Verordnungen mit 28 bis 31 % über dem Bundesdurchschnitt. Demgegenüber werden Tetrazykline in Schleswig-Holstein und in Niedersachsen mit ca. 22 % Verordnungsanteil deutlich seltener eingesetzt. Insgesamt schwankt der Anteil der Tetrazykline an der Gesamtverschreibung zwischen 22 und 31,4 % recht deutlich. Nach den Verordnungszahlen gemessen in Tagesdosen pro 1000 Versicherte werden Tetrazykline in den KV-Regionen Saarland, Pfalz, Nordrhein und Koblenz am häufigsten verordnet (*siehe Abbildung 21*).

Abbildung 21

Verordnungen von Tetracyklinen nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte

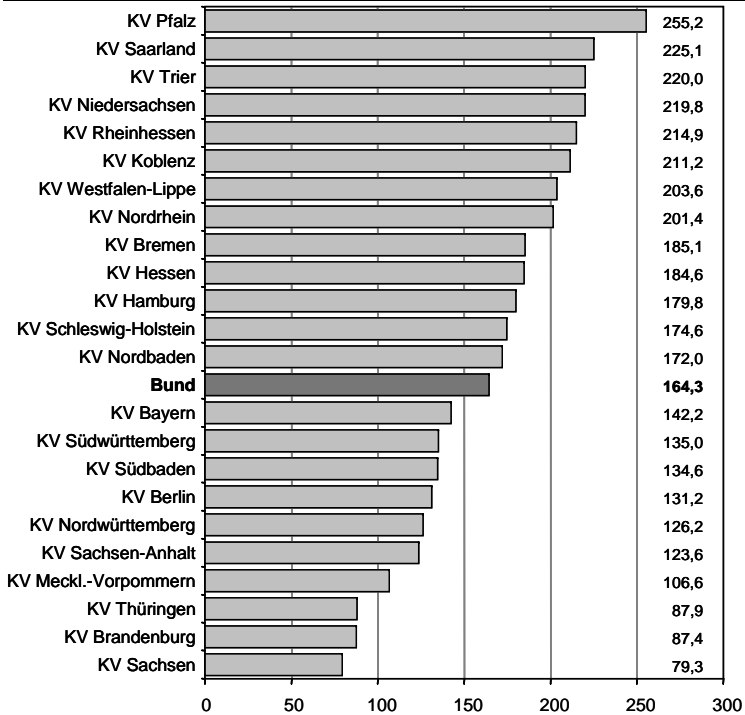


Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Neuere und ältere Makrolide

Der Anteil älterer Makrolide am Gesamtverordnungsvolumen liegt mit durchschnittlich 3,3 % deutlich unter dem der neueren Makrolide mit durchschnittlich 12,1 % (siehe Tabelle 16).

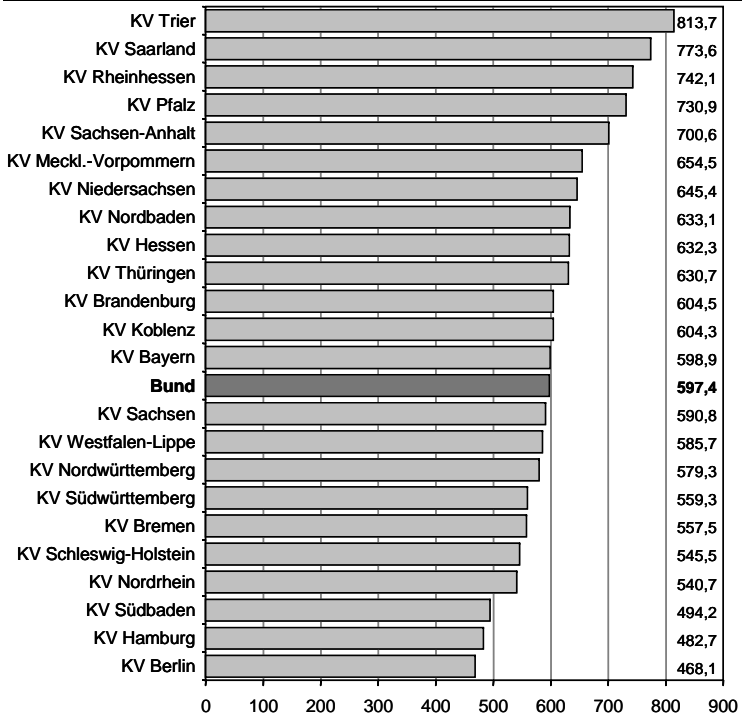
Abbildung 22

**Verordnungen von älteren Makroliden nach Kassenärztlichen
Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte**


Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Nach den absoluten Verordnungszahlen schwanken die pro 1000 Versicherte verordneten Tagesdosen aus der Gruppe der älteren Makrolide sehr deutlich um den Faktor 4 (siehe Abbildung 22). Der relative Anteil älterer Makrolide an den Antibiotikaverordnungen in den KVen variiert dagegen lediglich zwischen 2,3 und 4,1 % (siehe Tabelle 16).

Abbildung 23

Verordnungen von neueren Makroliden nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte


Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

In den Kassenärztlichen Vereinigungen der neuen Bundesländer werden Erythromycin oder andere ältere Makrolide deutlich seltener verordnet als in den alten Bundesländern. Entsprechend höher liegt dort auch der relative Anteil neuerer Makrolidverbindungen. In den KV-Regionen Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen liegt der Verordnungsanteil neuartiger Makrolide bei 16,0 bis 17,2 %, während der Anteil in den KVen Hamburg und Nordrhein lediglich 9,3 bzw. 9,4 % beträgt (*siehe Tabelle 16*). Die meisten Verordnungen neuerer Makrolide gemessen

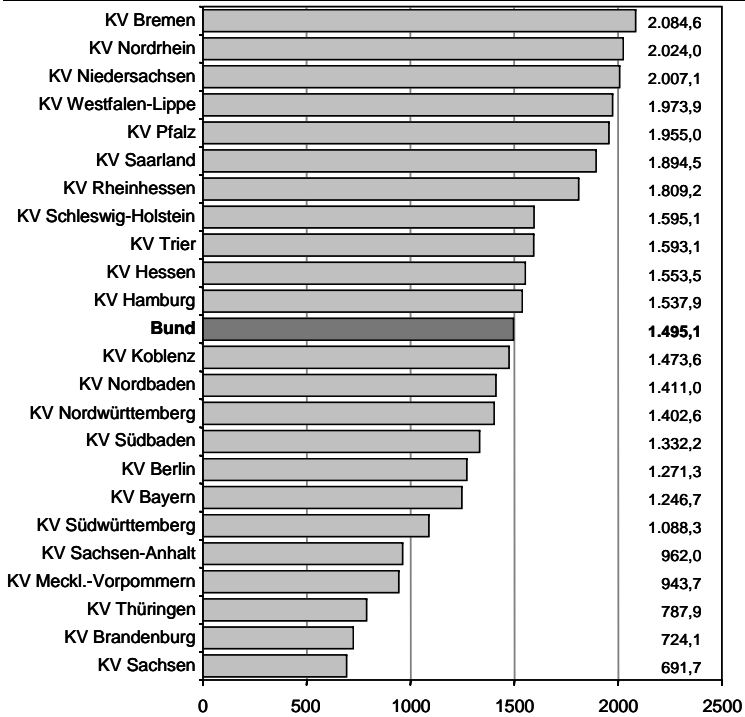
in Tagesdosen pro 1000 Versicherte werden in den KVen Trier, Saarland, Rheinhessen und Pfalz verordnet (*siehe Abbildung 23*).

Basispenicilline

Der Anteil der Basispenicilline an der Gesamtverschreibung beträgt durchschnittlich 30,2 %. Deutlich seltener werden Basispenicilline in Sachsen, Brandenburg, Thüringen und Mecklenburg-Vorpommern verordnet, wohingegen diesen Verbindungen in den KV-Regionen Bremen, Nordrhein und Niedersachsen eine größere Bedeutung zukommt (*siehe Abbildung 24*). Insgesamt variiert der Verordnungsanteil der Basispenicilline je nach Region deutlich zwischen 20 und 36,9 % (*siehe Tabelle 16*).

Abbildung 24

Verordnungen von Basispenicillinen nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Nach den absoluten Verordnungszahlen schwanken die pro 1000 Versicherte verordneten Basispenicillin-Tagesdosen um den Faktor 3. Diese hohe Schwankungsbreite ist erstaunlich, insbesondere da es sich bei den Basispenicillinen um gut dokumentierte und verträgliche Standardtherapeutika handelt.

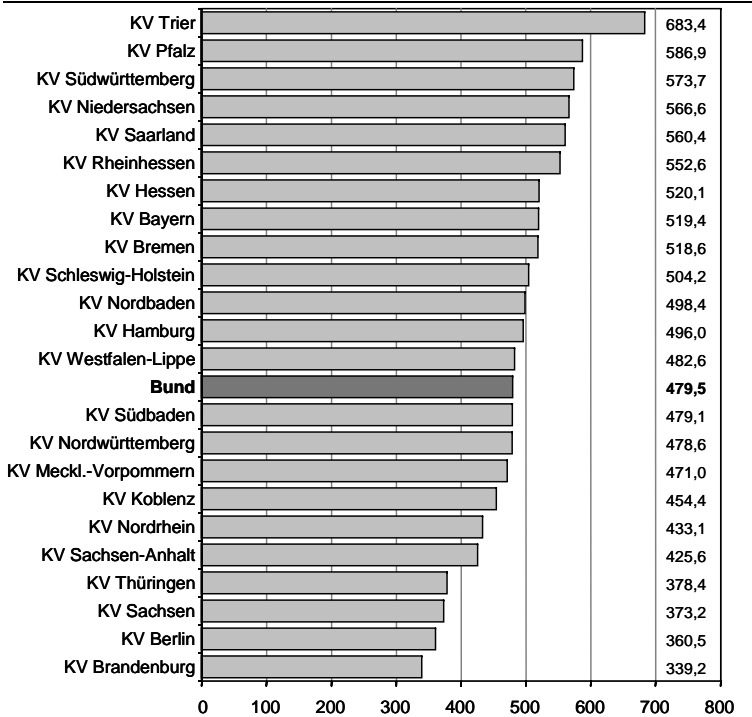
Staphylokokkenpenicilline und Oracephalosporine

Der Verordnungsanteil dieser Gruppe schwankt bundesweit zwischen 7,5 und 13,5 %. Der Bundesdurchschnitt liegt bei 9,7 %

(siehe Tabelle 16). Die höchsten Verordnungsraten halten Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine in den Kassenärztlichen Vereinigungen Trier, Pfalz und Südwürttemberg. Seltener werden die Verbindungen in den KV-Regionen der neuen Bundesländer und Berlin eingesetzt (siehe Abbildung 25).

Abbildung 25

Verordnungen von Staphylokokkenpenicillinen und Oralcephalosporinen nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



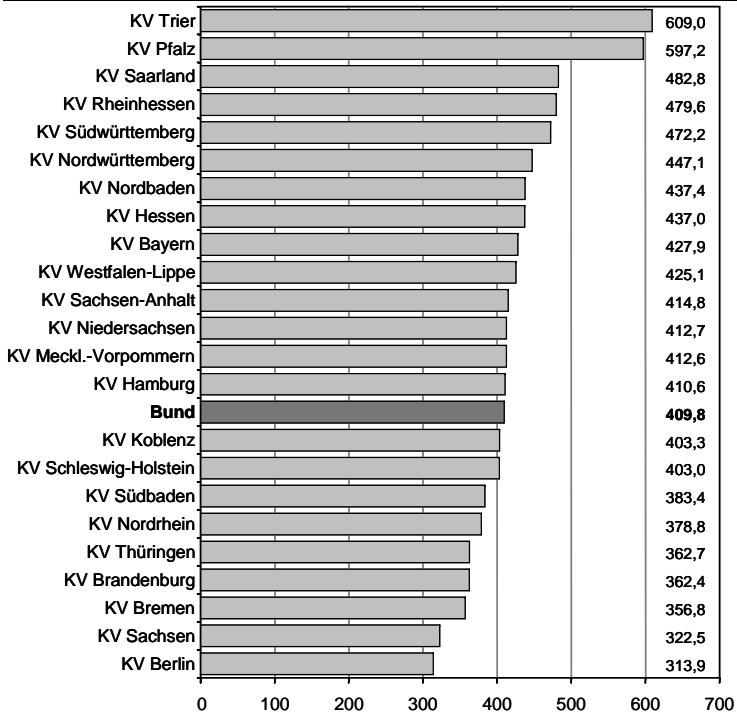
Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Chinolone

Betrachtet man die absoluten Verordnungszahlen, so zeigen die KV-Regionen Trier und Pfalz den höchsten Chinolonverbrauch, wohingegen in den KV-Regionen Berlin und Sachsen der niedrigste Chinolonverbrauch dokumentiert werden kann (*siehe Abbildung 26*). Wird das gesamte Verordnungsvolumen der einzelnen Region berücksichtigt, so zeigt sich, dass die KVen Südwürttemberg, Trier, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern den Chinolonen mit durchschnittlich 10 % Verordnungsanteil eine weit größere Bedeutung in der Antibiotikatherapie beimessen als die KVen Nordrhein, Bremen und Niedersachsen. In diesen KV-Bezirken liegt der Verordnungsanteil der Chinolone lediglich bei 6,3 bis 7,2 %. Im Bundesdurchschnitt besitzen die Chinolone gemessen an Tagesdosen pro 1000 Versicherte einen Anteil von 8,3 % (*siehe Tabelle 16*).

Abbildung 26

Verordnungen von Chinolonen nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



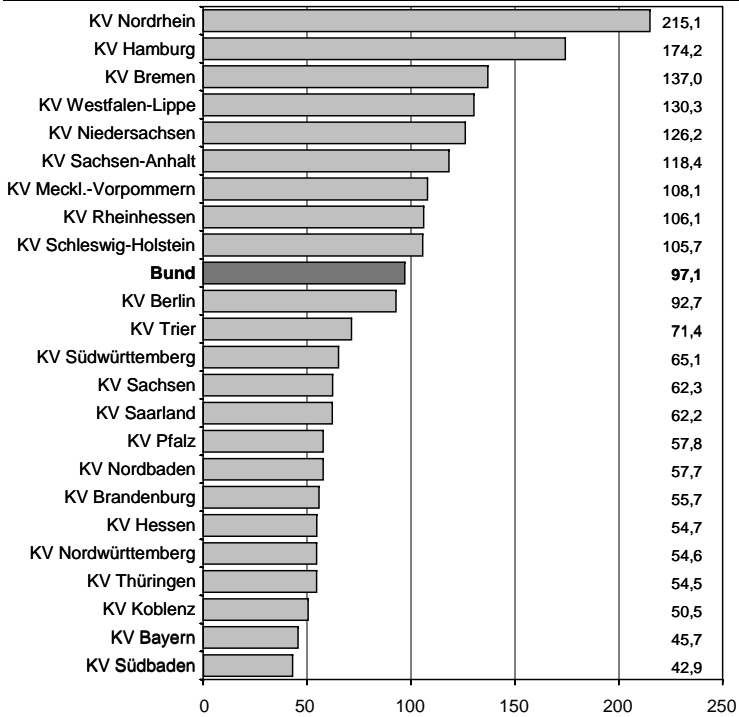
Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure

Vertreter dieser Gruppe werden in der ambulanten Versorgung nur selten eingesetzt. Im Bundesdurchschnitt liegt der Verordnungsanteil bei 2,0 %. Der Verordnungsanteil schwankt zwischen 3,7 % in der KV Nordrhein und 0,9 % in der KV Pfalz (siehe Tabelle 16). Es scheint ein starkes Nord-Süd-Gefälle zu geben. Nach den absoluten Verordnungszahlen werden in den KVen Nordrhein und Hamburg die meisten Tagesdosen verordnet (siehe Abbildung 27).

Abbildung 27

Verordnungen von Lincosamiden/Streptograminen/Fusidinsäure nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

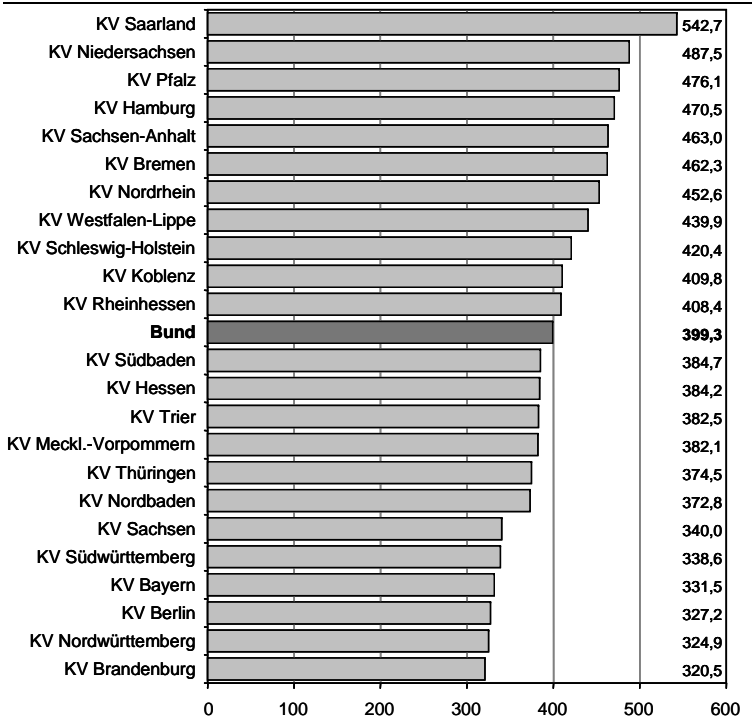
Folsäureantagonisten

Folsäureantagonisten halten im Bundesschnitt einen Verordnungsanteil von 8,1 %, insgesamt ist der Anteil der verordneten Antibiotikatagesdosen also dem der Chinolone vergleichbar. In den neuen Bundesländern wird diesen Verbindungen ein relativ größeres Gewicht in der Antibiotikabehandlung zugesprochen als in den älteren Bundesländern. In den KV-Bezirken Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen liegt der

Anteil zwischen 9,1 und 10,6 %, während er in der KV Trier mit 6,6 % am niedrigsten ist (siehe Tabelle 16). Absolut betrachtet ergibt sich ein sehr uneinheitliches Bild. Ausreißer scheint das Saarland zu sein mit der mit Abstand höchsten Verordnungsmenge (siehe Abbildung 28).

Abbildung 28

Verordnungen von Folsäureantagonisten nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1000 Versicherte



Datenbasis: GKV-Arzneimittel-Schnellinformation

Fazit

In den fünf neuen Bundesländern werden im Vergleich zu den alten Bundesländern insgesamt mehr Arzneimittel, jedoch z. T. deutlich weniger Antibiotika je Versicherter verordnet. Überdurchschnittlich viele Antibiotika werden in den KV-Regionen Saarland und Pfalz verordnet. Darüber hinaus kommt den verschiedenen Antibiotikaklassen in den einzelnen Regionen jeweils eine unterschiedliche Bedeutung für die Verschreibungspraxis zu. In KV-Regionen mit einem vergleichsweise geringen Gesamtantibiotikaverbrauch, wie beispielsweise den KV-Regionen der neuen Bundesländer, halten neuere Verbindungen aus der Klasse der Makrolide und der Klasse der Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine einen höheren Anteil an der Verordnung. Deutliche regionale Unterschiede sind bei den Verordnungen von Standardtherapeutika zu verzeichnen, wie beispielsweise bei den Basispenicillinen und älteren Makroliden, deren pro-Kopf-Verordnung in den einzelnen Regionen um den Faktor 3 variiert. Die deutlichen Verordnungsunterschiede zwischen den einzelnen Regionen lassen sich nicht oder zumindest nicht allein mit Morbiditätsunterschieden erklären, sondern scheinen vielmehr durch örtliche Verordnungsgewohnheiten geprägt zu sein.

Bezüglich der Gefahren hinsichtlich Resistenzentwicklung ist zu befürchten, dass sich die bakteriellen Resistenzraten in den KVen mit höherem Verbrauch bereits von denen der KVen mit geringerem Verbrauch deutlich unterscheiden dürften. Dies würde in erster Linie die Makrolidresistenz von Pneumokokken und A-Streptokokken in den KVen Trier, Pfalz, Saarland und Rheinhessen betreffen, zusätzlich auch die Chinolonresistenz in denselben Regionen. Es wird notwendig sein, Resistenzdaten in diesen Regionen zu sammeln, sorgfältig zu beobachten und mit denen anderer Regionen zu vergleichen.

6 Fazit

Waren Infektionskrankheiten noch Anfang dieses Jahrhunderts oft lebensbedrohliche Erkrankungen, weil nur die Symptome behandelbar waren und der Organismus mit dem Bakterium selbst fertig werden musste, erwies sich die Entwicklung von Antibiotika als einer der wichtigsten medizinischen Fortschritte im letzten Jahrhundert. Der intensive Einsatz von Antibiotika in der ärztlichen Therapie und in anderen Bereichen, wie beispielsweise der Tierzucht, hat zwischenzeitlich dazu geführt, dass Bakterien resistent werden. Seit Jahren wird daher auch auf internationaler Ebene vor den Folgen weltweit steigender Resistenzraten bei für den Menschen relevanten Krankheitserregern gewarnt. Eine Resistenzbildung wird insbesondere durch eine sorglose Anwendung (z. B. Anwendung bei nicht-bakteriellen Erkrankungen oder unangemessene Prophylaxe) und einen unangemessenen Einsatz (falsche Wahl des Antibiotikums, falsche Dosis oder Behandlungsdauer) begünstigt. Auch wenn viele Möglichkeiten und Faktoren der Resistenzentstehung und –ausbreitung zu berücksichtigen sind, ist beides in hohem Maße von der Gesamtverordnungsmenge der Antibiotika in Arztpraxen abhängig. Ziel der vorliegenden Veröffentlichung ist es, eine undifferenzierte und angstausslösende Darstellung der Entwicklung von Resistenzen in der Öffentlichkeit zu vermeiden, gleichzeitig aber die Dringlichkeit dieser Thematik zu verdeutlichen. Die qualitativen Bewertungen der Antibiotika und quantitativen Analysen der Antibiotikaverschreibungen an GKV-Patienten in Deutschland sollen einen Beitrag zu mehr Transparenz auf diesem Gebiet liefern und die wissenschaftliche und gesundheitspolitische Diskussion auf nationaler und internationaler Ebene bereichern.

Es konnten einige zentrale Ergebnisse herausgearbeitet werden, die darauf hindeuten, dass die Lage nicht besorgniserregend scheint, jedoch weiterer Forschungsbedarf besteht, damit sichergestellt werden kann, dass Antibiotika auch in Zukunft noch möglichst lange wirken.

- **Trend zu Reserveantibiotika**

Obwohl Deutschland im europäischen Vergleich zu den Ländern mit einer eher niedrigen Verordnungsrates von Antibiotika gehört, zeigt die differenzierte Analyse der Antibiotikaverschreibungen, dass im Jahr 2001 jede dritte Verordnung auf ein Reserveantibiotikum entfällt – und dies seit Jahren ansteigend. Vor dem Hintergrund eines zusammenwachsenden Europas und der damit einhergehenden Gefahr, dass resistente bakterielle Krankheitserreger keine nationalen Grenzen kennen, ist momentan nicht abzuschätzen, wie lange einzelne – momentan hochwirksame Antibiotika – ihren Nutzen noch entfalten können.

- **Zu viele Antibiotika für Kinder?**

Kinder erhalten deutlich mehr Antibiotika als Erwachsene. Rein rechnerisch hat jedes Kind bis 10 Jahre eine knappe Woche Antibiotika im Jahr 2001 erhalten. Hier werden in der Regel Basispenicilline, Makrolide oder Cephalosporine verordnet. Damit erfolgt eine altersgerechte Wirkstoffauswahl. Tetrazykline, die bei Kindern zu Wachstumsstörungen der Knochen sowie Zahnverfärbungen führen können, werden entsprechend zurückhaltend verordnet. Damit ist weniger die Auswahl als vielmehr die Menge der verordneten Antibiotika zu hinterfragen. Die enorme Anzahl von Antibiotika im Kindesalter scheint insbesondere bei Krankheiten im Bereich von Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt zu werden. Weitere Untersuchungen sollten klären, inwieweit diese Verordnungen indikationsgerecht sind und hier eine Reduktion der Gesamtverordnungsmenge erreicht werden kann.

- **Antibiotika wirken bei Bakterien, aber nicht bei Viren**

Jede zweite Verordnung von Antibiotika im Jahr 2001 wurde von Allgemeinmedizinern veranlasst. Die Frage nach einer qualitativen Veränderung der Antibiotikaverschreibung mit einer entsprechend kritischen Indikationsstellung für Antibiotika bzw. die Identifikation inadäquater Anwendung dieser Substanzen in der therapeutischen Praxis kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden. So ist bei-

spielsweise nicht klar, inwieweit auch in Deutschland Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitiden oder Rachenentzündungen, die zu mehr als 80 % durch Viren verursacht sind, mit Antibiotika behandelt werden. Nach wissenschaftlichen Untersuchungen in anderen Kontexten scheinen in 80 % der Erkältungsfälle Antibiotika verschrieben zu werden, obwohl Antibiotika nur gegen Bakterien, aber nicht gegen Viren wirken. Diesen Zusammenhang gilt es durch verstärkten Wissenstransfer in Richtung Ärzte und Patienten zu verdeutlichen. Selbst in den bisher üblicherweise antiinfektiv behandelten Indikationsgebieten wird die Notwendigkeit der Antibiotikagabe diskutiert. So besitzen Antibiotika bei der Behandlung einer Mittelohrentzündung nur in Hinblick auf die Schmerzproblematik in den ersten Behandlungstagen (Tag 2-7) einen geringfügigen Vorteil gegenüber einer Placebobehandlung (*Glasziou et al. 2000*). In dieser Zeit heilen 80 % der zumeist viral verursachten Mittelohrentzündungen spontan aus. Neben der Verbesserung der Schmerzsymptomatik treten unter Antibiotikatherapie ungefähr in gleicher Häufigkeit unerwünschte Wirkungen wie Durchfall, Erbrechen und Übelkeit auf. Aus diesen Grund wird auch in Fachkreisen die Einbeziehung der betroffenen Personen bzw. der Eltern in die Therapieentscheidung und deren spezielle Aufklärung im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verschiedenen Therapiemöglichkeiten fokussiert. Hier ist weitere Versorgungsforschung notwendig.

- **Ärzte in den fünf neuen Bundesländern verordnen Antibiotika zurückhaltender**

In den fünf neuen Bundesländern werden insgesamt mehr Arzneimittel, jedoch z. T. deutlich weniger Antibiotika je Versicherter verordnet. Überdurchschnittlich viele Antibiotika werden in den KV-Regionen Saarland und Pfalz verordnet. Darüber hinaus kommt den verschiedenen Antibiotikaklassen in den einzelnen Regionen jeweils eine unterschiedliche Bedeutung für die Verschreibungspraxis zu. In KV-Regionen mit einem vergleichsweise geringen Gesamtantibiotikaverbrauch, wie beispielsweise den KV-Regionen der neuen Bundesländer, halten neuere Verbindungen aus der Klasse der Makrolide und der Klasse der Staphylokokkenpenicilline und Oralcepha-

losporine einen höheren Anteil an der Verordnung. Deutliche regionale Unterschiede sind bei den Verordnungen von Standardtherapeutika zu verzeichnen, wie beispielsweise bei den Basispenicillinen und älteren Makroliden, deren Pro-Kopf-Verordnung zwischen den einzelnen Regionen um den Faktor 3 variiert. Die deutlichen Verordnungsunterschiede zwischen den einzelnen Regionen lassen sich nicht oder zumindest nicht allein mit Morbiditätsunterschieden erklären, sondern scheinen vielmehr durch örtliche Verordnungsgewohnheiten geprägt zu sein. Diese Unterschiede verweisen auf klare Defizite gemessen am Ziel von Therapiestandards, die an der bestehenden Evidenz ausgerichtet sind.

- **Hinweise zur richtigen Auswahl der Antibiotika**

Das Verschreibungsverhalten der ambulant tätigen Ärzte muss in einzelnen Bereichen kritisch hinterfragt werden. So ist aufgrund steigender Resistenzraten bei Makroliden bei Standardindikationen deren Austausch gegen Standardtherapeutika wie Basispenicilline zu erwägen. Rund 80 % aller Verordnungen aus der Wirkstoffklasse der Makrolide entfallen auf Verbindungen wie Roxithromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Azithromycin, die sich in ihrer klinischen Wirksamkeit gegenüber der Leitsubstanz Erythromycin nicht relevant unterscheiden. Aufgrund der bereits bestehenden und tendenziell ansteigenden Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Erythromycin, der Kreuzresistenz zu neueren Verbindungen in dieser Gruppe sowie der Gefahr einer zunehmenden Makrolidresistenz von A-Streptokokken wird international eine zurückhaltendere Verordnung dieser Wirkstoffe empfohlen.

Vertreter der Chinolone werden mit steigendem Lebensalter der Patienten häufiger verordnet. So erhalten die über 70-jährigen Patienten nach den Basispenicillinen am häufigsten Chinolone für eine Antibiotikatherapie. Insbesondere bei älteren Patienten ist unter der Therapie mit insbesondere neueren Chinolonen mit einer erhöhten Rate unerwünschter Wirkungen zu rechnen. Die Indikation für die Verordnung dieser Verbindungen sollte vor allem im Alter kritisch gestellt werden und notwendige Anpassungen im Dosierungsregime

bei begleitenden Nierenerkrankungen sollten verstärkt beachtet werden.

- **Was bleibt zu tun?**

Die vorgelegte Studie des WIdO und der Universität Freiburg unterstreicht die „goldene Regel“ bei der Verschreibung von Antibiotika: So wenig wie nötig und so gezielt wie möglich. Dabei ist weiterhin den älteren Antibiotika bei vielen Indikationen der Vorzug gegenüber den neueren Reserveantibiotika zu geben. Bereits heute zeigen sich steigende Resistenzen gegenüber einzelnen antibiotischen Wirkstoffen, die in Zukunft dazu führen werden, dass manche dieser Arzneimittel für eine medikamentöse Therapie nicht mehr zur Verfügung stehen werden. Weiterer Forschungsbedarf ist notwendig, um zu klären, in welchem Umfang die Therapieentscheidungen von Ärzten und Patienten mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand übereinstimmen.

7 Methoden und Datenquelle

Die Daten zum Antibiotikaverbrauch in Gesamtdeutschland zwischen den Jahren 1991 und 2001 stammen aus dem GKV-Arzneimittelindex. Der GKV-Arzneimittelindex ist ein Forschungsprojekt im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) unter Projekträgerschaft der Kassen-, Ärzte- und Apothekerseite, das seit 1980 den Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland untersucht. Ziel ist es, den deutschen Arzneimittelmarkt transparent zu machen. Datengrundlage sind die kassenärztlichen Rezepte in der gesamten Bundesrepublik Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb eines Kalenderjahres, von denen eine repräsentative Stichprobe von 4 % gezogen wird, die dann mit Hilfe der Ausgaben-Statistiken der gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnet wird. Ab dem Verordnungsjahr 2001 stehen die Rezeptdaten einer Vollerhebung zur Verfügung. Im Jahr 2001 wurden etwa 480 Mio. Rezeptblätter zu Lasten der GKV ausgestellt, sodass der gesamten stichprobenbasierten Analyse letztlich ca. 2,13 Mio. Rezeptblätter mit rund 3,5 Mio. einzelnen Verordnungen zugrunde liegen.

Die Daten des regionalen Antibiotikaverbrauchs in den einzelnen KV-Bezirken der Bundesrepublik stammen aus den Auswertungen zur vertragsärztlichen Schnellinformation (GKV-Arzneimittel-Schnellinformation [GAMSi]), bei denen sämtliche zu Lasten der GKV ausgestellten Rezeptblätter ausgewertet werden. Diese Daten stehen den Spitzenverbänden der Krankenkassen erstmals seit 2001 zur Verfügung.

Zur systematischen und reproduzierbaren Klassifikation von Arzneimitteln wird seit Beginn der 80er Jahre im WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo ein Klassifikationssystem für Arzneistoffe mit eindeutiger ATC-Codierung und DDD-Angabe gepflegt, das zur internationalen Anwendung empfohlen wird. Die Klassifikation der Verordnungsdaten des GKV-Arzneimittelindex wie

auch der Daten zur vertragärztlichen Schnell-information (GAmSI) basiert auf diesem international anerkannten System (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2002a*, *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2002b*). Zwischenzeitlich liegt durch eine Kooperation der WHO mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) der ATC-Index mit definierten Tagesdosen sowie die Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die Vergabe von Tagesdosen bereits in zweiter Auflage auch in deutscher Übersetzung vor (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2002*). Ergänzend wurden die für die Klassifikation der deutschen Spezialitäten notwendigen ATC-Codes und DDD, die nicht vom Klassifikationssystem der WHO abgedeckt werden, in einer gesonderten Publikation veröffentlicht (*Fricke und Günther 2002*).

In der vorliegenden Auswertung wurden Arzneiverordnungen aus der ATC-Gruppe J01 gemäß WHO sowie die fixe Kombination aus Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin unter A02BD04 berücksichtigt.

Bei den detaillierten Analysen der Antibiotikaverordnung in den Regionen wurde aufgrund der vernachlässigbaren Verordnungsrelevanz auf die Einzeldarstellung der Breitspektrum-Betalaktame und der Imidazole verzichtet: In der Gruppe der Breitspektrum-Betalaktame waren vorwiegend parenterale Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme zusammengefasst, die vor allem in der Klinik angewendet werden und in der ambulanten Versorgung kaum eine Bedeutung haben. Bei den Imidazolen wurden nur die Präparate in der Auswertung berücksichtigt, die nach der ATC-Klassifikation der WHO unter J – Antiinfektiva zur systemischen Anwendung – gelistet werden. Hierbei handelt es sich ausschließlich um parenterale Zubereitungen, die ebenfalls überwiegend in der Klinik eingesetzt werden. Orale Imidazol-Zubereitungen werden nach der WHO unter P – Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellentien – gelistet und bleiben in der vorliegenden Analyse aus Gründen der Vergleichbarkeit mit international publizierten Daten unberücksichtigt.

Insgesamt machen diese beiden Substanzgruppen nur 0,13 % der Gesamtverordnungen im ambulanten Bereich aus, sind also im Rahmen dieser Betrachtungen vernachlässigbar.

Um den Arzneimittelverbrauch in Gesamtdeutschland und in den Regionen näher beziffern zu können, wurde in dieser Veröffentlichung in erster Linie die definierte Tagesdosis (DDD, defined daily dose) als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge ausgewählt. Gegenüber anderen Messgrößen wie der Anzahl der abgegebenen Packungen oder dem damit erzielten Umsatz hat die DDD den Vorteil, dass der Verbrauch eines Arzneimittels anhand einer zuvor festgelegten Wirkstoffmenge direkt gemessen wird. Veränderungen anderer Messgrößen, die ebenfalls dem Einfluss des Verordnungsverhaltens unterliegen – etwa Änderungen der Packungsgrößen, der Dosisstärken oder der Preise – können den in DDD gemessenen Verbrauch nicht verfälschen. Zudem bietet diese Messgröße den Vorteil, auch international weithin verwendet zu werden, so dass länderübergreifend vergleichende Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs möglich werden (*Merlo et al. 1996*).

Die definierte Tagesdosis spiegelt die Menge eines Wirkstoffs bzw. eines Arzneimittels wider, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird (*Nordic Council on Medicines 1985, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2002b*). Für Arzneimittel, die ausschließlich bzw. vornehmlich bei Kindern angewendet werden, werden im GKV-Arzneimittelindex durchschnittliche Kinderdosen eingesetzt. Dies ist insbesondere im Bereich der Antiinfektiva von großer Bedeutung. Bei der Interpretation der DDD ist zu berücksichtigen, dass diese nicht notwendigerweise die empfohlene oder tatsächlich verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt, sondern primär eine technische Maß- und Vergleichseinheit darstellt. In der Regel erfolgt die Angabe der DDD in mg Wirkstoffmenge.

Die DDD für Arzneimittel aus der gleichen therapeutischen Gruppe sollen entsprechend den Grundregeln für die Festlegung von DDD-

Werten in ähnlicher Weise ermittelt werden, um eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Dosierungen zu erhalten. Innerhalb einer therapeutischen Gruppe soll nach Möglichkeit eine Äquivalenz der Wirkungsstärke (*equipotency*) angestrebt werden (*Nordic Council on Medicines 1985*). Wenn für ein Arzneimittel sowohl eine Initialdosierung wie auch eine Erhaltungsdosis angegeben wird, bezieht sich die DDD grundsätzlich auf die Erhaltungsdosis. Wenn Unterschiede zwischen stationärer und ambulanter Behandlung gemacht werden, werden in der Regel die Angaben für die ambulante Dosierung verwendet.

Für die Berechnung definierter Tagesdosen im GKV-Arzneimittelindex werden die Angaben aus mehreren Quellen herangezogen. Bei Mono- und Kombipräparaten werden, soweit bekannt, die DDD-Angaben der WHO benutzt. Fehlen nähere Angaben in der WHO-DDD-Liste, werden für Monopräparate und alle Kombinationspräparate die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zugrunde gelegt (*Rote Liste 2001*). Wird ein Wirkstoff oder eine fixe Zweierkombination von mehreren Herstellern für dasselbe Indikationsgebiet in den Handel gebracht, wird der arithmetische Mittelwert der Dosierungsangaben aller Hersteller berechnet und als Basis für die DDD-Berechnung eingesetzt. Die DDD sind üblicherweise für verschiedene Arzneiformen identisch. Wenn die Bioverfügbarkeit für einzelne Darreichungsformen jedoch unterschiedlich ist, können unterschiedliche DDD-Werte festgelegt werden.

8 Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2000): Arzneimittelverordnungen. 19. Auflage. Deutscher Ärzte Verlag.
- Arzneimittelkursbuch (2002/03): 13. Auflage. Arzneimittel-Verlag GmbH 2002, Berlin.
- Bager F, Helmuth R (2001): Epidemiology of resistance to quinolones in salmonella. *Vet Res* 32: 285-290.
- Berning R, Rosenow C. (2002): Statistische Krankenhausdaten: Grund- und Kostendaten der Krankenhäuser. In: Arnold M., Klauber J., Schellschmidt H. (Hrsg): Krankenhaus-Report 2002. Schattauer Verlag, 225-239.
- Cars O, Mölstad S, Melander (1997): Variation in antibiotic use in European Union. *Lancet* 357: 1851-1853.
- Cunha BA (2002): Antibiotic essentials. Physicians Press, Michigan, USA 2002
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2002): Telithromycin. *Deutsches Ärzteblatt* 39: B2198.
- Euro-Info (2002): Ernährung – Den Antibiotika geht es an den Kranken. *Euro-Info* Nr. 266: 2-6.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2002): EARSS Annual Report 2001.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Lloyd JF, Burke JP (1998): A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med*; 338:232-238.

- Ferber v. L, Schubert I, Ihle P, Köster I, Adam Ch (1989): Wieviel Arzneimittel verbraucht der Mensch? Arzneiverbrauch in der Bevölkerung: Behandlungshäufigkeit, Therapiedauer und Verordnungsanlässe. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn.
- Folkhelseinstituttet 2002, Legemiddelforbruket i Norge – Drug consumption in Norway 1997-2001. Oslo.
- Fricke U, Klaus W (1991): Roxithromycin. In: Neue Arzneimittel 1990/1991. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart: 37-47.
- Fricke U, Klaus W (1992): Clarithromycin. In: Neue Arzneimittel 1991/1992. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart: 44-53.
- Fricke U, Klaus W (1995): Azithromycin: Neue Arzneimittel 1994. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart: 71-88.
- Fricke U, Günther J. (2002): ATC-Code. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben (CD-ROM). Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (2002): The Sanford guide to antimicrobial therapy, 32.edition, Antimicrobial therapy, Inc., Hyde Park, USA.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M (2002): Antibiotics for acute otitis media in children. The Cochrane Library, Issue 1, 2002, Oxford.

- Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH Jr. (1999): Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 281: 1512-1519.
- Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, Cleary PP, Ferretti JJ, Fischetti VA, Gotschlich E, Kaplan EL, McCarty M, Opal SM, Roberts RB, Tomasz A, Wachtfogel Y (1998): Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. *Clin Infect Dis* 26:1341-5.
- Janknegt R, Wijnands WJA, Caprasso M, Brabdenburg W, Schuitmaker MG, Stobberingh E (1993): Antimicrobial drug use in hospitals in the Netherlands, Germany and Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:832-838.
- Kataja J, Huovinen P, Seppala H (2000): Erythromycin resistance genes in group A streptococci of different geographical origins. The Macrolide Resistance Study Group. *J Antimicrob Chemother* 46:789-92.
- Kern WV, Rose AD, Hay B, Muche R, Frank U, and the Baden-Württemberg Interuniversity Study Group (2001): Antimicrobial expenditures and usage at four university hospitals. *Infection* 29:127-137.
- Koch, K (1999): Therapieentscheidung wider besseres Wissen – Warum Ärzte gegen Viren mit Antibiotika vorgehen. *Dtsch Ärzteblatt* 96: A1822-A1823.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaft (2001a): Mitteilung der Kommission: Über eine Strategie der Gemeinschaft zur Bekämpfung der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel. Brüssel, http://www.europa.eu.int/comm/health/ph/others/anti_microb_resist/index_en.htm

- Kommission der Europäischen Gemeinschaft (2001b): Empfehlung des Rates: Zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin. Brüssel, http://www.europa.eu.int/comm/health/ph/others/anti_microb_resist/index_en.htm
- Kresken M, Hafner D, for the Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (1999): Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975-1995. *Infection* 27 Suppl 2: 2-8.
- Kresken M, Hafner D, für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft-Studiengruppe (2000): Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemotherapie J* 9: 51-86.
- Laegemiddelstyrelsen (1999): The consumption of antibacterials in Denmark in 1999. www.laegemiddelstyrelsen.dk
- Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Thornhill-D, Macfarlane R, Hubbard R (2002): Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 324: 91-94.
- Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N (1997): Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 315: 1211-1214.
- Merlo J, Wessling A, Melander A (1996): Comparison of dose standard units for drug utilization studies. *Eur J Clin Pharmacol* 50: 27-30.
- Mölstad S, Lundborg CS, Karlsson AK, Cars O (2002): Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis* 34: 366-371.
- Nordic Council on Medicines (1985): Guidelines for DDD. Oslo.

- Reinert RR, Al-Lahham A, Lütticken R, Boos M, Schmitz FJ (2002): Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 49: 61-68.
- Rønning M, Blix HS, Skovlund E, Van der Stichele R, Andersen M (2002): Use of antibacterials in Europe – a study on collecting comparable national drug use data. ISPE conference Edinburgh (Abstract, persönl. Mitteilung).
- Rosin H, Henschler D (1996): Antibiotika und Chemotherapeutika - Antiinfektiöse Therapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 7. bearbeitete Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg: 677-787.
- Rote Liste Service GmbH (Hrsg.) (2001): *Rote Liste 2001*. ECV Editio Cantor, Aulendorf.
- Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ (1997): Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): S 106-109.
- Rüden H, Daschner F, Schumacher M (1995): Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Erfassung und Prävention; (NIDEP-Studie); Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen; Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene, Nomos Verlag.
- Sack et al. (1997): Trends in antimicrobial resistance in shigella dysenteriae type 1 isolates from Bangladesh. 24 (Suppl 1): 102-5.
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2000): *Taschenbuch der Arzneibehandlung – Angewandte Pharmakologie*. 12. neu bearbeitete Auflage, Urban Fischer Verlag, München.

- Schröder H und Nink K (2002): Benchmarking von Arzneimittelausgaben – Auf der Suche nach Gründen für die regionale Variation der Arzneimittelausgaben. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn.
- Schwabe U (2002): Antibiotika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2002, Springer Verlag, Berlin: 131-155.
- Simon C, Stille W (1999): Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 10. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Sorum H, Sunde M (2001): Resistance to antibiotics in the normal flora animals. Vet Res 32: 227-241.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2002a): Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC) Klassifikationsindex mit definierten Tagesdosen (DDD). Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2002b): Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung. Oslo.
- Wiedemann B, Heisig P (1999): Bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin). Chemotherapie journal, Band 8, Heft 3: 99-107.

9 Glossar

Bakterizid: Abtötende Wirkung eines Antibiotikums auf ein Bakterium. So töten Penicilline Bakterien während ihrer Vermehrungsphase ab, indem sie die Zellwandsynthese verhindern. Andere Antibiotika (z. B. Aminoglykosidantibiotika wie Gentamicin) sind in der Lage, auch in der Ruhephase Bakterien abzutöten, indem sie die Proteinsynthese im Bakterium hemmen.

GKV Arzneimittel Schnellinformation: Die Gesetzlichen Krankenkassen haben seit 2001 einen gemeinsamen Datenverbund für eine monatliche Schnellinformation über die Arzneimittel-Verordnungen eingerichtet. Damit werden die Verordnungsstrukturen in den Kassenärztlichen Vereinigungen transparent gemacht, Trendinformationen über Arzneimittelausgaben vermittelt und Kennzahlen für regionale Vergleichsmöglichkeiten gegeben. Die Daten werden im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) zusammengeführt und als monatliche KV-bezogene Standardberichte zur Verfügung gestellt.

GKV-Arzneimittelindex: Forschungsprojekt im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) unter Projekträgerschaft der Kassen-, Ärzte- und Apothekerseite, das seit 1980 den Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland untersucht. Ziel ist es, den deutschen Arzneimittelmarkt transparent zu machen. Datengrundlage sind die kassenärztlichen Rezepte in der gesamten Bundesrepublik Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb eines Kalenderjahres, von denen bis 2001 eine repräsentative Stichprobe von 4 % gezogen wurde, die dann mit Hilfe der Ausgaben-Statistiken der gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnet wurde. Ab dem Verordnungsjahr 2001 stehen die Rezeptdaten einer Vollerhebung zur Verfügung.

Gramfärbung: Ein Färbeverfahren von Bakterien, das durch das Anfärben bzw. durch das Ausbleiben einer Färbung der Bakterienzellwand die Bakterien in zwei unterschiedliche Gruppen klassifi-

ziert. **Grampositive Erreger** sind Bakterien mit einer dickeren Zellwand, in der der Farbstoff eingelagert wird. Hierzu zählen u. a. Lactobacillen, Mikrokokken und Streptokokken. Zu den **gramnegativen Erregern** zählen Borrelien, Pseudomonas-Arten, Enterobakterien etc.

Kombinationspräparate: Unter bestimmten Umständen ist die gleichzeitige Verabreichung verschiedener Antibiotika sinnvoll und klinisch erwünscht. Dies ist dann der Fall, wenn die zu kombinierenden Antibiotika sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen (z. B. Kombination eines Penicillins mit einem Penicillinase-Inhibitor), an verschiedenen Wirkorten im Bakterium angreifen (z. B. Zellwand und Zellorganell) oder über die Hemmung verschiedener biochemischer Prozesse das gleiche Wirkprinzip verfolgen (z. B. Hemmung der Synthese eines essentiellen Zellbestandteils der Bakterien auf unterschiedlichen Wegen, z. B. bei den Folsäureantagonisten).

Kreuzresistenz: Unter Kreuzresistenz versteht man die Resistenzentwicklung bei Bakterien gegenüber mehreren Antibiotika der gleichen Wirkstoffgruppe, z. B. bildet sich bei Penicillinen eine Resistenz sowohl gegenüber Amoxicillin als auch gegenüber Ampicillin oder bei den Tetrazyklinen sowohl gegenüber Tetracyclin als auch gegenüber Doxycyclin. Dasselbe gilt für die verschiedenen Vertreter der Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin etc.) Die Antibiotika, bei denen eine Kreuzresistenz auftritt, zeichnen sich durch eine ähnliche chemische Struktur und den gleichen Wirkmechanismus aus.

Nosokomiale Infektionen: Im Krankenhaus oder während der Pflege erworbene Infektionen mit banalen Krankheitserregern. Als Hauptursachen werden genannt: Vernachlässigung der klassischen Hygienevorschriften, mangelnde Qualifikation des Pflegepersonals, unkritische Anwendung von Antibiotika, Platzmangel im Krankenhaus, Zunahme hospitalisierter Patienten mit veränderten immunologischen Reaktionsmechanismen und überholte bautechnische Konzeption der Krankenhäuser.

Penicillinase: Die Penicillinase oder auch Betalaktamase ist ein Enzym, das von verschiedenen Bakterienstämmen gebildet wird. Das Enzym spaltet den Betalaktam-Ring der Penicilline, eine für die antibiotische Wirkung des Penicillins zentrale chemische Struktur im Molekül. Ist diese Struktur zerstört, besitzt das Molekül keine antibiotische Aktivität mehr. In der Praxis werden Penicilline mit Clavulansäure kombiniert. Clavulansäure hemmt die Penicillinasen, sodass sich das Wirkspektrum der Penicilline auf Penicillinase-bildende Bakterienstämme erweitern lässt. Die Anwendung von Penicillinen, aber auch die Anwendung bestimmter Cephalosporine kann die Bildung von Penicillinase in vormals nicht Penicillinase-bildenden Bakterienstämmen induzieren.

Plasmid: Genetische Information außerhalb des Chromosoms von Bakterien, die Resistenzinformationen tragen und auf andere Bakterien übertragen werden können.

Prävalenz: Anzahl von Erkrankungsfällen einer bestimmten Erkrankung bzw. die Häufigkeit eines bestimmten Merkmals (z. B. Anzahl von Infektionen mit multiresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen) zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. innerhalb einer bestimmten Zeitperiode.

Resistenz, erworbene: Bakterien können durch Veränderungen in ihrer genetischen Information, aber auch durch Aufnahme genetischer Information anderer Bakterienstämme resistent werden. Hierbei können Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika vollständig auf vormals nicht resistente Bakterien übertragen werden. Unsachgemäßer Antibiotikagebrauch kann durch die Erhöhung des Selektionsdrucks das Entstehen von Resistenzen fördern.

Resistenz, primäre: Bestimmte Bakterienstämme sind bereits per se resistent gegenüber bestimmten Antibiotika. Die Resistenz ist somit nicht erworben, sondern im Bakterium ohne Selektionsdruck bzw. Kontakt mit fremder genetischer Information bereits gegeben.

Selektionsdruck: Auslese bestimmter Bakterienmutanten unter dem Einfluss bestimmter Antibiotika. Beispielsweise können sich Oxacillin-resistente Bakterienstämme unter Oxacillin-Behandlung vermehren, während empfindliche Bakterienstämme absterben. Folge ist die Entstehung einer Oxacillin-resistenten Bakterienpopulation, bei der eine Behandlung mit Penicillinen fehlschlägt.

Standardaggregat: Die in diesem Buch aufgeführten Arzneimittelnamen (Standardaggregatnamen) entsprechen den Bezeichnungen der Fertigarzneimittel und nach Möglichkeit auch den Präparatennamen der Roten Liste. Die Bezeichnungen von Packungsgrößen, Darreichungsformen oder Stärken eines Fertigarzneimittels werden nicht erwähnt, wenn sich keine Unterschiede in den Bestandteilen oder der Indikation nach dem ATC-Code ergeben. Zusätze zum Handelsnamen wie „mite“, „forte“ oder „semi“ werden üblicherweise nicht erwähnt. Von diesem Grundsatz wird nur dann abgewichen, wenn eine solche Zusatzbezeichnung zur Benennung eines Arzneimittels benötigt wird, das von einem anderen Fertigarzneimittel mit gleicher Hauptbezeichnung wegen anderer Bestandteile oder einer ATC-relevanten abweichenden Indikation unterschieden werden muss.

Tagesdosis, definierte (DDD, defined daily dose): Als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge wird im Arzneimittelbereich in erster Linie die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Gegenüber anderen Messgrößen wie der Anzahl der abgegebenen Packungen oder dem damit erzielten Umsatz hat die DDD den Vorteil, dass die zeitliche Reichweite eines Arzneimittels anhand einer zuvor festgelegten Wirkstoffmenge direkt gemessen wird. Veränderungen anderer Messgrößen, die ebenfalls dem Einfluss des Ordnungsverhaltens unterliegen – etwa Änderungen der Packungsgrößen, der Dosisstärken oder der Preise – können den in DDD gemessenen Verbrauch nicht verfälschen. Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Bei der Interpretation der DDD ist zu berücksichtigen, dass diese nicht unbedingt die empfoh-

lene oder tatsächlich verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt, sondern primär eine technische Maß- und Vergleichseinheit darstellt.

Tagesdosis pro 1000 Versicherte: Die Tagesdosis je 1000 Versicherte bezieht die Anzahl der Versicherten (getrennt nach Alter, Geschlecht und Wohnsitz nach der amtlichen Statistik der KM6 mit Stichtag zum 1.7. des jeweiligen Jahres) auf die gesamte Anzahl der Tagesdosen nach dem Sitz des rezeptierenden Arztes (als Zuweisung zu einer Kassenärztlichen Vereinigung). Eine Umlandversorgung im Sinne der Versorgung von Versicherten mit Wohnsitz in einer bestimmten KV durch Vertragsärzte mit Sitz in einer anderen KV bleiben unberücksichtigt.

10 Autoren

Judith Günther

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Kortrijker Str. 1

53177 Bonn

Tel.: 0228/843-393

Fax: 0228/843-144

E-Mail: judith.guenther@wido.bv.aok.de

Geboren 1964. Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. 1990 bis 1993 Promotion am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln. Von 1993 bis 1995 Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion in Essen. 1995 bis 1999 freie Mitarbeiterin in verschiedenen gesundheitspolitisch relevanten Projekten. Seit 1999 Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Projekt GKV-Arzneimittelindex. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.

Winfried V. Kern

Universitätsklinikum Freiburg

BMBF-Forschergruppe Klinische Infektiologie

Innere Medizin II/Infektiologie

Hugstetter Strasse 55

79106 Freiburg

Tel.: 0761/2701819

E-Mail: Kern@medizin.ukl.uni-freiburg.de

Geboren 1955. Studium der Medizin in Bordeaux, Erlangen und Heidelberg. Promotion 1984 am Institut für Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen der Universität Heidelberg. Internistische, tropenmedizinische und infektiologische Weiterbildung in Heidelberg, Ulm, Tübingen und USA (Providence und San Francisco). Habilitation 1995 an der Universität Ulm. Seit 2001 Professor für Infektiologie und Leiter der BMBF-Forschergruppe Klinische Infektiologie an der Universität Freiburg.

Katrin Nink

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Tel.: 0228/843-111

Fax: 0228/843-144

E-Mail: katrin.nink@wido.bv.aok.de

Geboren 1967. Studium der Pharmazie an der Universität Bonn und anschließend Tätigkeit als Apothekerin in verschiedenen öffentlichen Apotheken. 1995 bis 1998 Aufbaustudium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld. Von 1998 bis 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen im Bereich Gesundheitlicher Verbraucherschutz. Seit 2001 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsprojekt GKV-Arzneimittelindex.

Helmut Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Tel.: 0228/843-115

Fax: 0228/843-144

E-Mail: helmut.schroeder@wido.bv.aok.de

Geboren 1965. Abschluss als Diplom-Soziologe an der Universität Mannheim. Nach dem Studium verschiedene berufliche Stationen beim Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), dem Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen e.V. (ZUMA) in Mannheim sowie dem Institut für Sozialforschung der Universität Stuttgart unter anderem in den Forschungsbereichen Umfragemethoden, Sozialberichterstattung, Transformationsforschung und Organisationssoziologie. Seit 1996 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und seit 2000 Forschungsbereichsleiter GKV-Arzneimittelindex und Evaluation.

Katja de With

Universitätsklinikum Freiburg
BMBF-Forschergruppe Klinische Infektiologie
Innere Medizin II/Infektiologie
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg
Tel.: 0761/2701825
E-Mail: deWith@medizin.ukl.uni-freiburg.de

Geboren 1968. Studium der Pharmazie in Marburg. Studium der Medizin in Ulm. Promotion 1997 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Ulm. Tätigkeit als Apothekerin und Ärztin am Universitätsklinikum Ulm. Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der BMBF-Forschergruppe Klinische Infektiologie Freiburg.