

Antibiotika: Solange sie noch wirken... Revisited: 2001 - 2004

Helmut Schröder
Katrin Nink
Judith Günther
Winfried V. Kern

WIdO Wissenschaftliches
Institut der AOK

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
1 Zusammenfassung	4
2 Einleitung	6
3 Chancen und Risiken des Antibiotikaeinsatzes	7
4 Resistenzentwicklung	8
5 Deutscher Antibiotikaverbrauch im europäischen Vergleich	11
6 Antibiotika: Substanzen, Wirkungen und Risiken	13
7 Indikationsgerechter Einsatz von Antibiotika	18
7.1 Antibiotika bei Atemwegsinfektionen?.....	18
7.2 Zu viele Antibiotika bei Kindern?	20
7.3 Deutliche regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch.....	21
7.4 Trend zu Reserveantibiotika.....	23
7.5 Pflanzliche „Antibiotika“	25
8 Fazit	30
9 Kernaussagen	31
10 Verbrauchertipps für die medikamentöse Therapie bei Infektionen	32
11 Weiterführende Literatur	33
12 Autoren	37

Abstract

Einst galten Antibiotika als Wunderwaffe gegen Infektionen. Doch ein allzu großzügiger Einsatz dieser Wirkstoffe hat viele Erreger resistent werden lassen. Der vorliegende Beitrag beschreibt Chancen und Risiken der Antibiotikatherapie nach jetzigem Erkenntnisstand und stellt diese dem faktischen Verschreibungsverhalten der Kassenärzte gegenüber. Damit soll zu einer sachlichen und differenzierten Diskussion über den Antibiotikagebrauch in Deutschland beigetragen werden. Nach einer ersten Untersuchung der Verbrauchsdaten bis 2001 wird nunmehr nach 3 Jahren untersucht, ob sich ein Wandel in der Therapie vollzogen hat. Damit Antibiotika auch zukünftig noch wirken, müssen sie indikationsgerecht eingesetzt werden und es muss bei der Auswahl darauf geachtet werden, dass ältere, aber immer noch gut wirksame Standardtherapeutika den Vorzug vor Reserveantibiotika erhalten.

1 Zusammenfassung

Der breite Einsatz von Antibiotika gerät zunehmend in die Kritik. Wurden sie einstmals als das Wundermittel gegen Infektionskrankheiten gepriesen, hat man heute aufgrund der breiten Anwendung von Antibiotika bei Mensch und Tier mit Resistenzen zu kämpfen: Die Wirksamkeit dieser lebensnotwendigen Arzneien steht auf dem Spiel.

Im Jahre 1928 war es einem Zufall zu verdanken, dass Alexander Fleming die bakterienhemmende Wirkung eines Stoffwechselprodukts des Pilzes *Penicillium* - das Penicillin – entdeckte. Als Anfang der 40er Jahre die Penicillinproduktion „in Serie ging“, war der Startschuss für den weltweiten Siegeszug der Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen gefallen. Europaweit wurden im Jahr 1999 13.200 Tonnen Antibiotika verbraucht: 8.500 Tonnen für humanmedizinische Zwecke und immerhin 4.700 Tonnen in der Tierzucht. In Deutschland stehen Antibiotika heute mit knapp 38 Mio. ausgestellten Verordnungen im Markt der Gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 2004 auf Platz drei der am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen. Heute, nach ca. 60 Jahren Antibiotikaeinsatz bei Mensch und Tier, wird mancherorts bereits von einer postantibiotischen Ära gesprochen, da der intensive Einsatz antibiotisch wirkender Substanzen zunehmend Probleme aufwirft: So entwickeln Bakterien Resistenzen gegen einzelne Wirkstoffe, und damit auch gegen die Wirkstoffgruppe (Kreuzresistenz), so dass Antibiotika bei der Therapie bestimmter Infektionen auf einmal versagen.

Beim Blick auf die europäischen Nachbarn zeigt sich, dass es deutliche Unterschiede bei der Resistenzlage einzelner Erreger, aber auch im Antibiotikaverbrauch insgesamt gibt. So erhielten im Jahr 2002 in Frankreich knapp 32 von 1.000 Einwohner täglich ein Antibiotikum, während es in den Niederlanden nur 10 unter 1.000 Einwohner waren. Damit liegt der Verbrauch beim Spitzenreiter Frankreich rund dreimal so hoch wie beim Schlusslicht Niederlande und immerhin 2,5 mal so hoch wie in Deutschland mit dem Vergleichswert von 13,5. Doch selbst innerhalb Deutschlands werden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch deutlich. Insbesondere in westlichen Regionen verordnen Ärzte deutlich mehr Antibiotika als im Osten. So hat jeder Versicherte in der Pfalz im Jahr 2004 rund 6,2 Tagesdosen antibiotisch wirkender Substanzen verordnet bekommen, fast doppelt soviel wie ein Versicherter in Brandenburg Sachsen, der im gleichen Zeitraum mit knapp 3,2 Tagesdosen ausgekommen ist. Auch wenn damit vermutet werden kann, dass Resistenzen verstärkt in anderen europäischen Ländern und in Deutschland eher in den westdeutschen Regionen auftauchen werden, ist es eine Frage der Zeit, wann das gesamte Bundesgebiet aufgrund von „grenzüberschreitenden Wanderungsbewegungen“ der resistenten Bakterien betroffen ist. Strategien zur Resistenzvermeidung können daher nur ge-

meinsam zum Erfolg kommen. Das betrifft sowohl die absolute Menge des Antibiotikaeinsatzes als auch die Art der eingesetzten Wirkstoffe.

Doch wann ist eine Antibiotikagabe notwendig? Antibiotika wirken gegen Bakterien aber nicht gegen Viren. Untersuchungen zeigen jedoch, dass beispielsweise in 80 Prozent der – in der Regel durch Viren verursachten – Erkältungsfälle trotzdem Antibiotika eingesetzt werden. Dies wird auch bei den jährlichen Grippewellen deutlich, die regelmäßig mit einem deutlichen Anstieg von Antibiotikaverschreibungen einhergehen. Eine kritische Indikationsstellung muss somit in der ärztlichen Praxis erste Priorität haben. Dies wird auch bei den häufigen Antibiotika-Verordnungen bei Kindern deutlich. So hat beispielsweise jedes Kind bis zehn Jahre im Jahr 2004 rein rechnerisch eine einwöchige Antibiotika-Therapie erhalten. Berücksichtigt man aber, dass nur weniger als die Hälfte der Kinder innerhalb eines Jahres überhaupt Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten erhalten, haben im Jahr 2004 mehr als 3 Mio. Kinder im Durchschnitt eine vierzehntägige Antibiotikatherapie erhalten. Ob diese immer leitliniengerecht erfolgte, bleibt fraglich.

Doch selbst ein zurückhaltenderes Ordnungsverhalten der Ärzte bei Antibiotika allein würde den Trend zu Reserveantibiotika noch nicht aufhalten können: Während die Antibiotikaverschreibungen im Jahr 2004 insgesamt leicht zurückgegangen sind, wuchs der Anteil der Reserveantibiotika an den gesamten Antibiotikaverordnungen erneut. Mehr als jede dritte deutsche Antibiotikaverordnung entfiel damit im Jahr 2004 auf ein Antibiotikum der Reserve. Dabei wäre es vor dem Hintergrund einer fortschreitenden Resistenzentwicklung jedoch sinnvoller, Reservesubstanzen zu schonen. Bei vielen Indikationen ist „älteren“ aber dennoch gut wirksamen Substanzen der Vorzug zu geben. Hier besteht Aufklärungsbedarf sowohl in Richtung Patienten als auch der Ärzteschaft.

Was bleibt zu tun? Die grundsätzliche Frage nach Nutzen und Risiko stellt sich bei jeder Therapie mit Arzneimitteln, bei der Antibiotikatherapie jedoch in doppeltem Sinne, da das Nutzen/Risiko-Verhältnis nicht nur für den konkreten Patientenfall sondern auch im Hinblick auf die zukünftige Resistenzentwicklung betrachtet werden muss. Die „goldene“ Regel bei der Verordnung von Antibiotika lautet daher: So wenig wie nötig und so gezielt wie möglich. Nur so kann sicher gestellt werden, dass die zukünftigen Therapiechancen eines Antibiotikums nicht leichtfertig aufs Spiel gesetzt werden.

2 Einleitung

Der breite Einsatz von Antibiotika gerät zunehmend in die Kritik. Wurden sie einstmals als das Wundermittel gegen Infektionskrankheiten gepriesen, hat man heute aufgrund der breiten Anwendung von Antibiotika bei Mensch und Tier mit Resistenzen zu kämpfen: Die Wirksamkeit dieser lebensnotwendigen Arzneien steht auf dem Spiel. Dabei war es 1928 einem Zufall zu verdanken, dass Alexander Fleming die bakterienhemmende Wirkung eines Stoffwechselprodukts des Pilzes *Penicillium* – das Penicillin – entdeckte. Als Anfang der 40er Jahre die Penicillinproduktion „in Serie ging“, war der Startschuss für den weltweiten Siegeszug der Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen gefallen. Europaweit wurden im Jahr 1999 13.200 Tonnen Antibiotika verbraucht: 8.500 Tonnen für humanmedizinische Zwecke und immerhin 4.700 Tonnen in der Tierzucht (*Euro-Info 2002*). In Deutschland stehen Antibiotika heute mit knapp 38 Mio. ausgestellten Verordnungen im GKV-Markt im Jahr 2004 auf Platz drei der am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen (*Schwabe 2005*). Neben diesem humanmedizinischen Einsatz von Antibiotika, konnte zwischenzeitlich auch gezeigt werden, dass der veterinärmedizinische Einsatz Gefahren für den Menschen birgt: Noch nach acht Monaten waren die kontaminierten Ausscheidungen von mit Antibiotika (Chlortetracyclin und Sulfonamidpräparaten) behandelten Schweinen, in der gelagerten Gülle, aber auch in den oberen Bodenschichten der biologisch gedüngten Felder aufzufinden. Letztlich waren auch Feldsalat und Winterweizen in der Lage, auch aus dem Boden, der mit Antiinfektiva- bzw. Antibiotika-belasteter Gülle gedüngt wurde, Sulfadiazin und Chlortetracyclin über die Wurzel aufzunehmen (*Grote 2005*).

Der intensive Einsatz antibiotisch wirkender Substanzen wirft zunehmend Probleme auf. So entwickeln Bakterien Resistenzen gegen einzelne Wirkstoffe, und damit auch gegen die Wirkstoffgruppe (Kreuzresistenz), so dass Antibiotika bei der Therapie bestimmter Infektionen auf einmal versagen. „So lange sie noch wirken...“ lautete daher ein Titel der gemeinsamen Studie des Wissenschaftlichen Instituts der AOK und der Universität Freiburg, die den Antibiotikaverbrauch bis zum Jahr 2001 in Deutschland analysiert und kommentiert hatte (*Günther et al. 2003*). Mit der vorliegenden Untersuchung soll nunmehr - nachdem drei Jahre ins Land gegangen sind - untersucht werden, ob sich entsprechende Änderungen im Antibiotikaverbrauch ergeben haben. Dabei basiert dieser vorliegende Beitrag auf einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 (*Schröder et al. 2003*), die entsprechend überarbeitet, aktualisiert und erweitert wurde.

3 Chancen und Risiken des Antibiotikaeinsatzes

Die Entdeckung antibiotisch wirkender Substanzen sowie deren Herstellung in ausreichendem Umfang revolutionierten die Behandlungsmöglichkeiten bakterieller Infektionen beim Menschen. Damit konnten Patienten mit Lungenentzündungen, Wundinfektionen und anderen meist tödlich verlaufenden Erkrankungen geheilt werden. Aber schon in seiner Dankesrede anlässlich der Nobelpreisverleihung 1945 warnt Fleming vor einem unsachgemäßen Gebrauch von Penicillin: „But I would like to sound one note of warning. Penicillin is to all intents and purposes non-poisonous so there is no need to worry about giving an overdose and poisoning the patient. There may be a danger, though, in under-dosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body" (*Fleming 1945, 92-93*). Zwischenzeitlich weiß man jedoch, dass nicht nur eine Unterdosierung, sondern auch der verstärkte Einsatz die Wirksamkeit von Antibiotika einschränkt. Somit lassen sich mit dem Einsatz dieser Mittel nicht nur beeindruckende Heilungsraten dokumentieren, sondern auch eine ansteigende Unempfindlichkeit (Resistenz) der Bakterien. So verändert sich das Spektrum der im Krankenhaus-Bereich vorkommenden Erreger (nosokomiale Erreger) – die häufig als Erste Resistenzen zeigen – mit steigender Geschwindigkeit. Die Therapie von Infektionen durch diese Bakterien wird damit zunehmend schwieriger und unberechenbarer. Auch außerhalb des Krankenhauses zeigt die Resistenzentwicklung einen ansteigenden Trend (*Kresken 2003*). Damit 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 so genannte Reserveantibiotika sind nicht mehr in allen Fällen wirksam. Gründe für diese Entwicklung sind sowohl in dem erheblichen Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin, aber auch in der Tiermast und Tiermedizin zu finden, die eine sehr viel größere Rolle für die Resistenzentwicklung relevanter Erreger beim Menschen spielen können als bisher angenommen wurde. „All antibiotics used in veterinary medicine except for pleuromutilins are related to or identical to human medical products and can select for cross-resistance or co-resistance" (*EMEA 1999, 61*).

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. Ein derartiger Kreislauf kann nur durch einen umsichtigen, verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika durchbrochen werden.

4 Resistenzentwicklung

Nach kaum mehr als 60 Jahren Antibiotikaeinsatz bei Mensch und Tier wird mancherorts bereits von einer postantibiotischen Ära gesprochen. Tatsächlich verbreiten sich Resistenzen gegenüber vielen Substanzen und haben sich zu einem klinischen Problem entwickelt. 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. Grundsätzlich wird zwischen der so genannten erworbenen und der natürlichen Antibiotikaresistenz unterschieden. Als natürlich bezeichnet man die Antibiotikaresistenz dann, wenn ein Bakterium bereits vor einer Behandlung gegen eine Substanz resistent ist, die Bakterien also nicht zum Wirkungsspektrum der jeweiligen Substanz gehören. Entwickelt ein Erreger erst während der Behandlung eine Resistenz, so wird diese als erworbene Resistenz bezeichnet. Diese kann entweder durch spontane Mutation des Erbgutes oder durch die Weitergabe der veränderten Erbinformation zwischen verwandten, aber auch andersartigen Bakterien entstehen. Ausgangspunkt für die Resistenzentwicklung ist der so genannte Selektionsdruck im Zusammenhang mit dem zunehmenden Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin, Tiermedizin und Tiermast. Bakterielle Resistenz ist dabei zunächst einmal ein natürliches Phänomen. Eine Bakterienzelle unter $\sim 10^{7-9}$ Artgenossen ist üblicherweise minderempfindlich gegenüber einem bestimmten Antibiotikum. Setzt man das Antibiotikum ein, wird diese Zelle überleben, während alle anderen absterben (Selektionsdruck); die resistente überlebende Zelle produziert gleichermaßen resistente Nachkommen. Diese Resistenz kann dann durch Weitergabe der resistenten Bakterien von Mensch zu Mensch oder durch Weitergabe der veränderten Erbinformation von Erreger zu Erreger übertragen werden. Schaffen es die resistenten Bakterien der menschlichen Immunabwehr zu entkommen, können resistente Stämme entstehen, die entweder eine erneute Infektion auslösen oder zumindest in der natürlichen Flora persistieren und damit weiter von Mensch zu Mensch übertragen werden können. Mit dem Einsatz von Antibiotika ist damit immer auch die Gefahr einer Resistenzentwicklung verbunden. Bei einigen Verbindungen erfolgt der Resistenzerwerb der Erreger rascher als bei anderen. In jedem Fall aber beschleunigen ein breiter und insbesondere ein ungezielter Einsatz von Antibiotika den Prozess der Resistenzbildung.

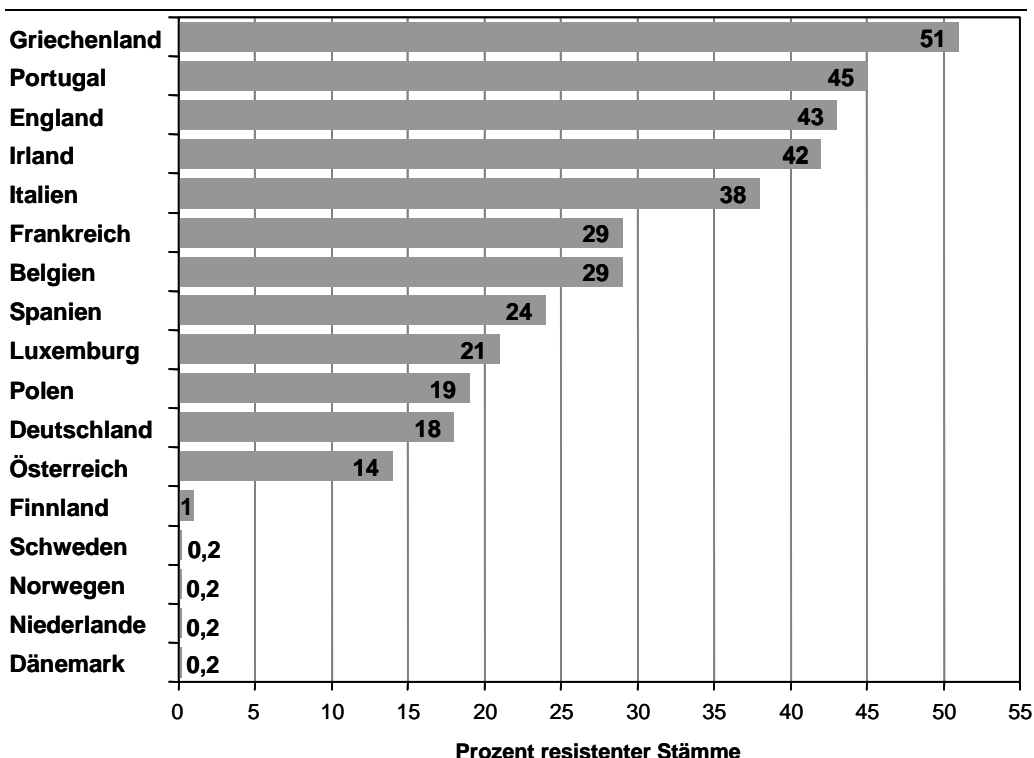
Die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen Antibiotika ist ein weltweites Problem. Dabei zeigt der Umfang der Resistenzentwicklung deutliche regionale Unterschiede. Eine isolierte Betrachtungsweise einzelner bzw. regional begrenzter Aspekte in der Resistenzentwicklung bakterieller Erreger wird jedoch aufgrund der Globalisierung und steigenden Mobilität der Bevölkerung zwangsläufig ineffektiv bleiben. Mögliche Lösungsansätze zur Bekämpfung

fung steigender Resistenzraten müssen daher aus einer überregionalen und vielleicht sogar globalen Perspektive entwickelt und lokal umgesetzt werden.

Im europäischen Raum wird die epidemiologische Entwicklung bei oxacillin-resistenten Staphylokokken, penicillinresistenten Pneumokokken, multiresistenten Salmonellen sowie multiresistenten Tuberkelbakterien allgemein als problematisch gewertet wird. Speziell im Krankenhausbereich können resistente Enterokokken, multiresistente Pseudomonaden, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Acinetobacter* spp. problematisch sein, gelegentlich auch breitspektrumbetalactamasebildende Stämme von *Klebsiella*, *Enterobacter* oder vereinzelt auch *Escherichia coli*. Speziell im ambulanten Bereich können Resistenzprobleme die Behandlung von Infektionen durch *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, A-Streptokokken und Meningokokken erschweren.

Abbildung 1

Schwellenland Deutschland. Häufigkeiten der Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegenüber den Wirkstoffen Oxacillin/Methicillin



Quelle: EARSS 2004

In der internationalen Perspektive stellt sich die Resistenzproblematik in Deutschland noch recht günstig dar. Resistente Erreger machen jedoch

nicht an nationalen Grenzen halt. Sie können durch Reisen und Grenzverkehr weit verschleppt werden. So wurden Resistenzanstiege hierzulande gerade in den letzten Jahren beobachtet. Deutschland befindet sich somit an der Schwelle zu einer Problemsituation (s. *Abbildung 1*).

So wirkt Penicillin seit vielen Jahren nicht mehr zuverlässig gegen *Staphylococcus aureus*, einem der wichtigsten Erreger von eitrigen Wundinfektionen. Resistenzen gegen das Reservemedikament Oxacillin nehmen in fast allen Ländern der Welt zu. 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.

Intensive und ungezielte Antibiotikagabe führt zwangsläufig zu mehr Resistenz. Neu entwickelte Antibiotika, die auch gegen resistente Bakterien wirken, können dies daher auch nur mit einer begrenzten Dauer tun. Je mehr neue Substanzen oder Reserveantibiotika eingesetzt werden, umso mehr werden auch dagegen Resistenzen entstehen und sich ausbreiten. Die einzige Lösung ist ein sparsamer, intelligenter Antibiotikagebrauch: so wenig wie nötig, so gezielt wie möglich.

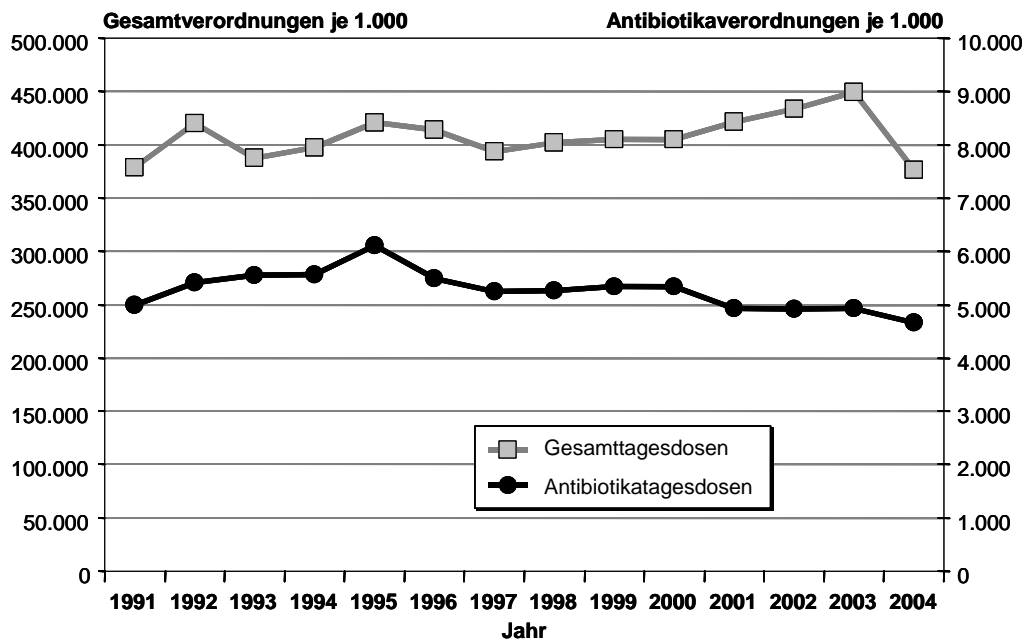
Die im Jahre 2005 erschienene Studie in *The Lancet* zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen der regionalen Verschreibungspaxis und den Resistenzraten in 26 europäischen Ländern in der Zeit zwischen 1997 und 2002 (*Goossens et al. 2005*). Erhebliche Unterschiede wurden dabei deutlich: Während Mediziner der nordischen Nationen mit den Antibiotika äußerst sparsam umgingen, waren ihre Kollegen im Süden Europas erheblich großzügiger. Spitzenreiter ist Frankreich. Dort verordneten die Ärzte dreimal so viel Antibiotika pro 1.000 Einwohner wie in dem Land mit der niedrigsten Verschreibungsrate, den Niederlanden. Und genau diese beiden Nationen weisen auch den größten Unterschied in der Verbreitung resistenter Keime auf. Fast die Hälfte aller Streptokokken in den Proben von französischen Patienten waren unempfindlich gegen Penicillin. In denen der Niederländer dagegen fanden sich so gut wie keine resistenten Erreger. Einen ähnlich klaren Zusammenhang gibt es auch bei den Vielverschreibern Spanien, Portugal, Ungarn und Slowenien auf der einen und den zurückhaltenderen Dänen, Schweden und Finnen auf der anderen Seite. Kaum verwunderlich, dass die Niederländer und Skandinavier die geringsten Probleme mit Methicillin-resistenter Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA) haben. Entgegen dem weltweiten Trend gelingt es allen vier Ländern seit Jahren, den Anteil Methicillin-resistenter Staphylokokken unter zwei Prozent zu halten.

5 Deutscher Antibiotikaverbrauch im europäischen Vergleich

Die Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für den ambulanten Bereich in Deutschland bilden mit einem Anteil von rund 15 Prozent im Jahr 2004 nach den Ausgaben für Krankenhausbehandlungen und ärztlichen Behandlungskosten den drittgrößten Ausgabenposten der Krankenkassen. Antibiotikaausgaben machen einen Anteil von 5,6 Prozent an diesen Arzneimittelumständen der GKV aus. In Deutschland wurden im Jahr 2004 insgesamt mehr als 400 unterschiedliche Präparate verordnet. Der Umsatz dieser Arzneimittel zu Lasten der GKV lag im Jahr 2004 bei 840 Mio. Euro. Im Durchschnitt kostet eine antibiotische Tagesdosis (DDD) 2,57 Euro (Nink und Schröder 2005).

Abbildung 2

Rückgänge der Antibiotikaverordnungen Tagesdosen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1.000 Versicherte zwischen 1991 und 2004



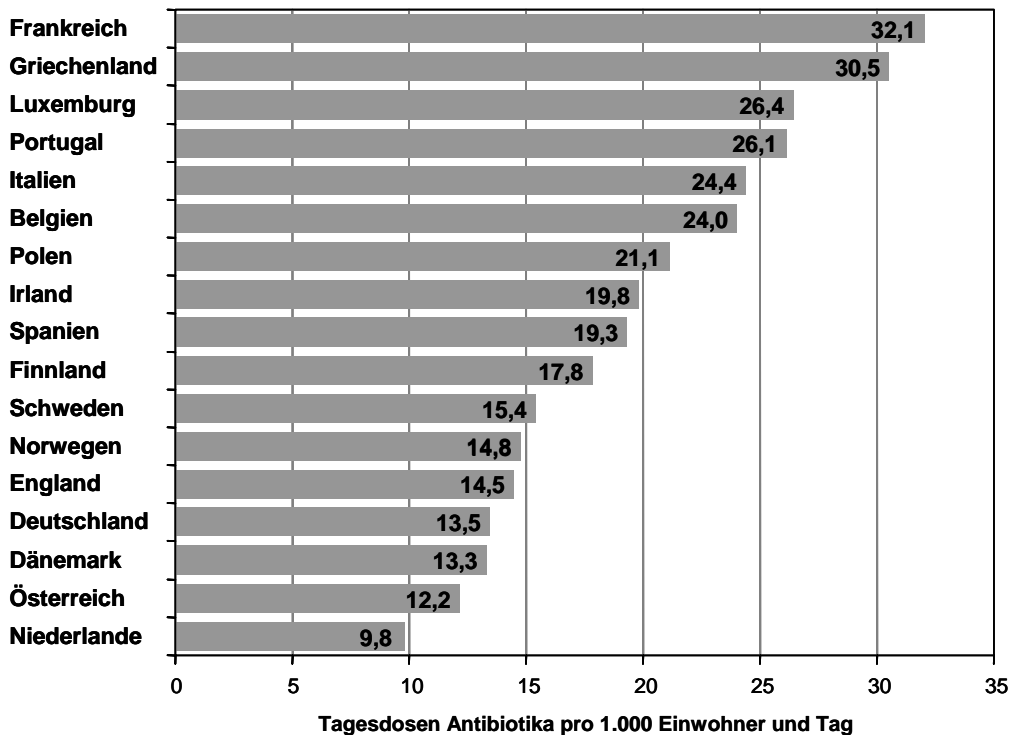
Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Die Antibiotikaverschreibungen seit 1991 zeigen zunächst einen gleichmäßigen Anstieg bis zu einem Höchstwert von 6.109 Tagesdosen je 1.000 Versicherte im Jahr 1995, um anschließend wieder langsam auf einen Wert von 4.653 Tagesdosen je 1000 Versicherte im Jahr 2004 zu fallen (s. Abbildung 2). Dies entspricht für das Jahr 1995 16,7 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag, oder anders ausgedrückt: Im Jahr 1995 waren 1,67 Prozent aller Versi-

cherten - vom Säugling bis zum Greis – über das gesamte Jahr mit Antibiotika versorgt. Bis zum Jahr 2004 sank dieser Verbrauch immerhin um knapp 25 Prozent. Die Rate der statistisch dauerversorgten Patienten sank demnach zwischen 1995 und 2004 um 0,4 Prozent auf 1,27 Prozent. Beim Blick auf die europäischen Nachbarn zeigt sich, dass eben nicht nur deutliche regionale Unterschiede bei der Resistenzlage, sondern auch im Antibiotikaverbrauch bestehen. So erhielten im Jahr 2002 in Frankreich 32 von 1.000 Einwohner täglich ein Antibiotikum, während es in den Niederlanden nur zehn unter 1.000 Einwohnern waren (s. Abbildung 3).

Abbildung 3

**Vergleichsweise geringer Antibiotikaverbrauch in Deutschland
Vergleich des Antibiotikaverbrauchs pro 1.000 Einwohner und Tag
in verschiedenen europäischen Ländern 2002**



Quelle: ESAC 2003

Damit liegt der Verbrauch beim Spitzenreiter Frankreich rund viermal so hoch wie beim Schlusslicht Niederlande und immerhin fast 2,5 so hoch wie in Deutschland mit dem Vergleichswert von 13,5. Doch selbst wenn der Verbrauch in Deutschland international betrachtet relativ niedrig liegt, besteht kein Grund zur Entwarnung. In einem zusammenwachsenden Europa machen auch resistente Bakterien nicht vor nationalen Grenzen halt. Strategien zur Resistenzvermeidung können daher nur gemeinsam zum Erfolg kommen. Diese sollten die absolute Menge des Antibiotikaverbrauchs wie auch den indikationsgerechten Einsatz der einzelnen Wirkstoffe berücksichtigen.

6 Antibiotika: Substanzen, Wirkungen und Risiken

Die klassische Definition versteht unter Antibiotika Stoffwechselprodukte bestimmter Schimmelpilze oder Bakterien, die schon in geringen Mengen das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten können. Modernere Definitionen verwenden vorzugsweise den Begriff der Antiinfektiva, da dieser auch synthetisch gewonnene Substanzen einschließt (*Mutschler et al. 2001*). Antibiotika haben ihre Domäne in der Therapie bakterieller Infektionen. Die Vielzahl bakterieller Erreger, aber auch die zunehmende Resistenzproblematik erfordern eine permanente Suche nach neuen potenten Wirkstoffen. Seit 1978 wurden 63 neue antibiotische Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen auf den Markt gebracht und derzeit sind insgesamt 79 Substanzen in Deutschland im therapeutischen Einsatz. Die nachfolgende Beschreibung von Wirkungen und Risiken der am häufigsten eingesetzten Antibiotika in der ambulanten Versorgung in Deutschland basieren auf der Standardliteratur zur Antibiotikatherapie: *Simon/Stille 1999, Rosin/ Henschler 1996, Gilbert et al. 2002* sowie *Cunha 2002*.

Grundsätzlich unterscheiden sich die verschiedenen Substanzen in ihren Wirkungsmechanismen und dem Spektrum der Erreger, gegen die sie wirksam sind. Greift ein Antibiotikum so in den Bakterienstoffwechsel ein, dass das Bakterium zwar nicht abgetötet, jedoch seine Vermehrung verhindert wird, bezeichnet man das als bakteriostatische Wirkung. Die Antibiotikagruppe der Tetracycline wirkt beispielsweise bakteriostatisch, indem sie den Aufbau eines für das Bakterium lebenswichtigen Eiweißes hemmt. Andere Antibiotika zerstören die Erreger und wirken damit bakterizid. Penicilline stören beispielsweise den Aufbau der Bakterienzellwand und haben damit eine bakterizide Wirkung während der Vermehrungsphase. So unterschiedlich wie der Wirkungsmechanismus ist auch das Wirkungsspektrum der Antibiotika. Ist eine Substanz nur gegen einzelne bzw. nur ganz bestimmte Erreger wirksam, wird sie als Schmalspektrumantibiotikum bezeichnet, wirkt sie hingegen gegen viele verschiedene Erreger, handelt es sich um ein Breitpektrumantibiotikum. Die Berücksichtigung von Wirkungsmechanismus und Erregerspektrum der antibiotischen Substanz einerseits sowie der Besonderheiten der Verteilung und Verstoffwechslung im menschlichen Organismus mit einer individuellen Erkrankung andererseits sind für eine effektive und rationale Antibiotikatherapie von großer Wichtigkeit. Ist beispielsweise die eigene Immunabwehr des Patienten geschwächt, sollte auf bakterizide Wirkstoffe zurückgegriffen werden. Des Weiteren birgt die Therapie mit Breitpektrumantibiotika immer die Gefahr, dass nicht nur der Krankheitserreger, sondern auch andere nicht krankmachende Keime geschädigt werden, wie die natürliche Haut- oder Schleimhautflora. Verteilungsvorgänge spielen hingegen immer dann eine Rolle, wenn die Infektion an einem Ort im Körper vorliegt, der nicht von jedem Wirkstoff erreicht werden kann.

Tabelle 1

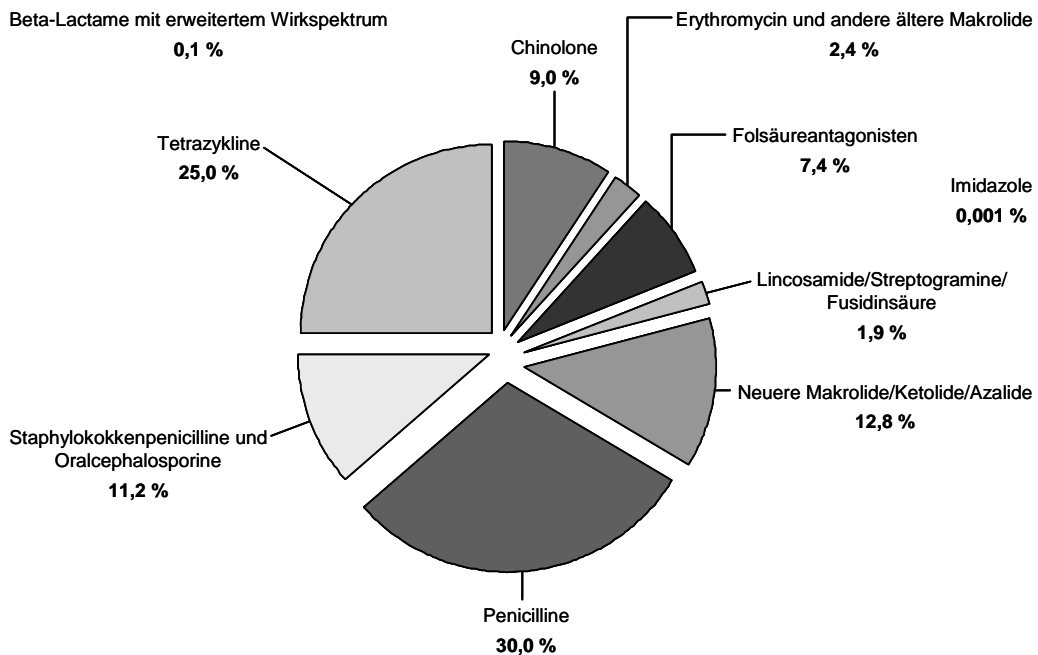
Vereinfachte Darstellung der Eigenschaften und Indikationsbereiche der in der ambulanten Therapie angewandten antibiotischen Wirkstoffgruppen

Antibiotikagruppe	5 Verordnungsstärkste Arzneimittel 2004	Wirkenspektrum	Wirkungsart	Reserve-therapeutika	Hauptindikation
Tetrazykline	1. Doxycyclin-ratiopharm 2. Doxam 3. Doxycyclin STADA 4. Doxyhexal 5. Doxy-1A Pharma	Breitspektrum (inkl. sog. atypischer Pneumonieerreger)	bakteriostatisch		Atypische Pneumonie, Akne, Erythema migrans nach Zeckenbiss, Harnröhrenentzündung, akute Verschlechterungen einer chronischen Bronchitis, Aktinomykose
Basispenicilline	1. Amoxicillin-ratiopharm 2. Amoxihexal 3. Penicillin V-ratiopharm 4. Amoxicillin AL 5. Amoxyphen				
- Phenoxypenicilline		Schmalspektrum (Streptokokken inkl. Pneumokokken und Meningokokken)	bakterizid		Angina tonsillaris, Scharlach
- Aminopenicilline		Erweitertes Spektrum (Haemophilus)	bakterizid		Ambulant erworbene Pneumonie, Mittelohrentzündung
Staphylokokkenpenicilline/ Oralcephalosporine	1. Cefuroxim-ratiopharm oral 2. CEC 3. Cefuhexal 4. Cefaclor-ratiopharm 5. Grüncef				
- Flucloxacillin, Oxacillin		Schmalspektrum (Staphylokokken)	bakterizid	✓	Wundinfektionen durch Staphylokokken
- Aminopenicillin / Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen		Breitspektrum (inkl. Anaerobier, teilweise Enterobacteriaceae)	bakterizid	✓	Mischinfektionen (HNO-Bereich, Lunge, Bauchraum)
- Orale Cephalosporine		Erweitertes Spektrum	bakterizid	✓	bei Penicillinallergie
Folsäureantagonisten	1. Cotrim-ratiopharm 2. Kepinol 3. cotrim forte von ct 4. Cotrim Hexal 5. Cotrimoxazol AL	Erweitertes Spektrum	bakteriostatisch		Harnwegsinfektion
Makrolide/Azalide/ Ketolide	1. Klacid 2. Zithromax 3. Roxithromycin-ratiopharm 4. Roxithromycin STADA 5. Eryhexal				
- 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. atypischer Pneumonieerreger)	bakteriostatisch	✓	Helicobacter pylori-Infektionen
- Ketolide		Erweitertes Spektrum (inkl. sog. atypischer Pneumonieerreger)	bakteriostatisch	✓	
Lincosamide/Stepotramine/Fusidinsäure	1. Clinda-saar 2. ClindaHEXAL 3. Clindamycin-ratiopharm 4. Sobelin 5. Clindastad	Schmalspektrum bis erweitertes Spektrum	bakteriostatisch/ bakterizid	✓	Infektionen durch resistente Harnwegsinfektionen grampositive Bakterien
Chinolone	1. Avalox 2. Tavanic 3. Ciprohexal 4. Ciprofloxacin-ratiopharm 5. Ciprofloxacin STADA	Erweitertes bis breites Spektrum (teilweise inkl. sog. atyp. Pneumonieerreger)	bakterizid	✓	Harnwegsinfektion
Nitroimidazole	1. Metronidazol Serag 2. Metronidazol Freka 3. Metronidazol Delta-Pharma 4. Infectoclon 5. Metronidazol 0,5% Baxter	Schmalspektrum (Anaerobier, Protozoen)	bakteriostatisch/ bakterizid		Vaginale Infektion mit Gardnerella, Darminfektion mit Clostridium difficile

So muss beispielsweise bei einer bakteriellen Meningitis (Hirnhautentzündung) eine Substanz zum Einsatz kommen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. In *Tabelle 1* finden sich die in der vorliegenden Studie behandelten Antibiotikagruppen mit Antworten auf folgende Fragen: Welches Wirkspektrum wird abgedeckt? Welche Wirkart liegt vor (bakteriostatische oder bakterizid)? Ist dieser Wirkstoff der Gruppe der Reserveantibiotika zuzuordnen? Was sind die Hauptindikationen? Welches ist das verordnungstärkste Arzneimittel in dieser Antibiotikagruppe im Jahr 2004 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung? Die derzeit im Einsatz befindlichen Antibiotika lassen sich weitestgehend in acht Wirkstoffgruppen unterteilen (s. *Abbildung 4*).

Abbildung 4

327 Millionen verordnete Tagesdosen von Antibiotika im Jahr 2004: Prozentualer Anteil einzelner Antibiotikaklassen an den gesamten Antibiotikaverordnungen (gemessen in DDD)



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

- Am häufigsten wurden im Jahr 2004 für Versicherte der GKV Basispenicilline verordnet. Zu dieser Gruppe zählen sowohl die klassischen Verbindungen wie das Schmalspektrum-Penicillin Benzylpenicillin und seine Derivate als auch die Penicilline mit erweitertem Spektrum gegen so genannte gramnegative Erreger; als wichtigste Substanz ist hier Amoxicillin zu nennen. Fast jede dritte Antibiotikaverordnung fiel auf einen Wirkstoff aus dieser Gruppe, die zu den älteren, gut erprobten und gut verträglichen Verbindungen zählen. Nach wie vor sind sie Mittel der Wahl bei Infektio-

nen mit Streptokokken einschließlich der Pneumokokken, die so unterschiedliche Erkrankungen wie eine Angina bis hin zur Hirnhaut- oder Herzkklappenentzündungen auslösen können.

- Gefolgt werden die Basispenicilline in der Verordnungsrangliste von den Tetrazyklinen, die rund ein Viertel aller verordneten antibiotischen Tagesdosen umfassen. Wegen hoher Resistenzraten zählen die Tetrazykline mit ihrem wichtigsten Wirkstoff Doxycyclin jedoch nur noch bei einigen Erkrankungen zu den Mitteln der Wahl, wie beispielsweise bestimmten Atemwegsinfektionen, Akne, Lyme-Borreliose oder Chlamydien-Infektionen. Tetrazykline und Basispenicilline zählen genauso wie Folsäureantagonisten und ältere Makrolide zu den Antibiotika, die zum Basisrepertoire des niedergelassenen Arztes in der ambulanten Therapie zählen.
- Die bakteriostatisch wirkenden Folsäureantagonisten haben ihre Domäne – trotz teilweise nicht unproblematischer Resistenzsituation – in der Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen, meist als Kombination der Wirkstoffe Sulfamethoxazol und Trimethoprim.
- Ältere Makrolide mit ihrer Leitsubstanz Erythromycin sind in den Standardindikationen mit den neueren Makroliden in ihrer klinischen Wirksamkeit vergleichbar. Bei einer Reihe von Indikationen können Makrolide Tetrazykline oder Basispenicilline ersetzen. Dabei müssen jedoch die steigenden Resistenzraten bei Makroliden berücksichtigt werden.

Als weitere Gruppen zählen neuere Makrolide, Chinolone, Staphylokokkenpenicilline / Oralcephalosporine sowie Lincosamide / Streptogramine / Fusedinsäure zu den Antibiotika der Reserve, die eingesetzt werden sollen, wenn Standardtherapeutika versagen oder lebensgefährliche Erkrankungen vorliegen. Dennoch entfiel im Jahr 2004 mehr als jede dritte Verordnung auf einen Reservewirkstoff:

- Am häufigsten wurden mit rund 13 Prozent der verordneten Tagesdosen neuere Makrolide mit den Wirkstoffen Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin und neuerdings auch Telithromycin verschrieben. Haupteinsatzgebiet der neueren Vertreter ist die Eradikationstherapie bei Magengeschwüren (Tripletherapie zur Helicobacter-Pylori-Eradikation). Wie bereits dargestellt, sollten die steigenden Resistenzraten beim Einsatz dieser Wirkstoffe berücksichtigt werden.
- Mit 9 Prozent aller Tagesdosen werden die bakterizid wirkenden Chinolone (Gyrasehemmer), die als wichtigste Wirkstoffe Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Enoxacin sowie das neuere Moxifloxacin umfassen, ebenfalls häufig eingesetzt. Als Reservemittel ist ihr Einsatz jedoch nur dann indiziert, wenn eine Standardtherapie nicht erfolgreich war. Von einem unkritischen Einsatz wird auch angesichts der nicht unerheblichen Risiken unerwünschter Wirkungen insbesondere bei älteren Patienten abgeraten. Wegen der Gefahr von Knorpel- und Gelenkschädigungen dürfen sie bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase gar nicht eingesetzt werden.

- Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine mit den wichtigsten Wirkstoffen Amoxicillin in Kombination mit einem Enzym-Inhibitor, Cefaclor, Cefixim, Cefpodoxim, Ceftibuten und Cefuroximaxetil zeigen im Vergleich zu Basispenicillinen eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken. Ihr Einsatz sollte jedoch auf die Fälle beschränkt bleiben, in denen eine Standardtherapie versagt oder die Oralcephalosporine als Alternative bei einer Penicillinallergie gegeben werden.
- Die letzte Gruppe der Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure spielt mit zwei Prozent nur eine untergeordnete Rolle im ambulanten Verordnungsgeschehen. In erster Linie kann der Wirkstoff Clindamycin bei Penicillinallergie oder Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden.

Die Darstellung der verordneten Antibiotikagesdosen macht damit deutlich, dass der größte Teil der Verordnungen zwar auf die wichtigsten Gruppen der Standardtherapie fällt, aber dennoch im ambulanten Bereich mit mehr als einem Drittel der verordneten Tagesdosen in großem Umfang Reserveantibiotika verordnet werden. Gerade bei diesen Wirkstoffen ist jedoch ein indikationsgerechter Einsatz besonders wichtig, wenn wir uns auch zukünftig darauf verlassen wollen, dass Antibiotika im Ernstfall helfen können.

7 Indikationsgerechter Einsatz von Antibiotika

Die grundsätzliche Frage bei jeder Arzneimitteltherapie nach Nutzen und Risiken stellt sich daher 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.

7.1 Antibiotika bei Atemwegsinfektionen?

Doch wann ist eine Antibiotikagabe notwendig? Antibiotika wirken gegen Bakterien, nicht aber gegen Viren. Studien zeigen, dass mehr als bisher eine kritische Indikationsstellung in der therapeutischen Praxis erforderlich ist. Handlungsbedarf lässt sich am Beispiel der Atemwegsinfektionen verdeutlichen. Systematische Übersichtsarbeiten zeigen, dass ein regelhafter Einsatz von Antibiotika bei Erkrankungen wie akuter Bronchitis, akuter Nasennebenhöhlenentzündung, bei Halsschmerzen oder Schnupfen sowie bei Erkältungen nicht indiziert ist. Bei diesen Erkrankungen wurde in den bisher verfügbaren klinischen Untersuchungen keine oder nur eine marginale Überlegenheit der Antibiotika im Vergleich zu einer Behandlung mit Scheinmedikamenten nachgewiesen (*Fahey et al. 2004; Williams et al. 2003, Del Mar et al. 2004; Arroll et al. 2005*). Akute Bronchitiden (Entzündungen der Bronchien) sind für die ärztliche Praxis im Hinblick auf die Entscheidung zur Antibiotikatherapie besonders relevant. Mehr als 80 Prozent aller akuten Bronchitiden sowie die meisten Rachenentzündungen (Pharyngitiden) werden durch Viren verursacht, bei denen die Behandlung mit Antibiotika unwirksam ist (*Koch 1999; Macfarlane et al. 2002; Steinmann et al. 2003*). Nach vorliegenden Studien scheinen dennoch in 80 Prozent 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 Prozent der Patienten, die eine Antibiotikaverschreibung wünschten, ein Rezept, zum Teil sogar wider besseren Wissens des verschreibenden Arztes (*Macfarlane et al. 1997*). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2005 zeigt, dass Antibiotika keinen Nutzen bei akuter Bronchitis haben (*Little et al. 2005*): Der Einsatz von Antibiotika hatte keinen relevanten Einfluss auf die Dauer des Hustens bzw. auf den Schweregrad und die Häufigkeit anderer Krankheitssymptome wie Atembeschwer-

den, Auswurf und Krankheitsgefühl. Darüber hinaus zeigte sich in dieser englischen Studie mit 640 untersuchten Patienten, dass die Mehrzahl der Patienten mit akuter Bronchitis, die kein Antibiotikum verordnet bekamen oder dies erst bei Bedarf erhielten, wenn sich die Symptomatik nicht besserte, dieses Vorgehen gut akzeptiert. Würden diese Studienergebnisse schneller in die Praxis einfließen, könnte der Antibiotikagebrauch deutlich reduziert werden. Des Weiteren zeigten Ergebnisse aus weiteren Studien, dass eine spezielle Fortbildung und Schulung der Ärzte und die intensive Aufklärung der Patienten die Nachfrage nach Antibiotika bei Erkältungen zum Teil drastisch senken konnte (*Gonzales et al. 1999, Macfarlane et al. 2002*).

Hinweise, dass der nicht-indikationsgerechte Einsatz von Antibiotika auch in Deutschland eine Rolle spielt, konnte 2001 aus der Gegenüberstellung der entsprechenden Konsultationsinzidenzen und der Antibiotikaverschreibungshäufigkeit im Jahresverlauf abgeleitet werden (*Schröder et al. 2003*).

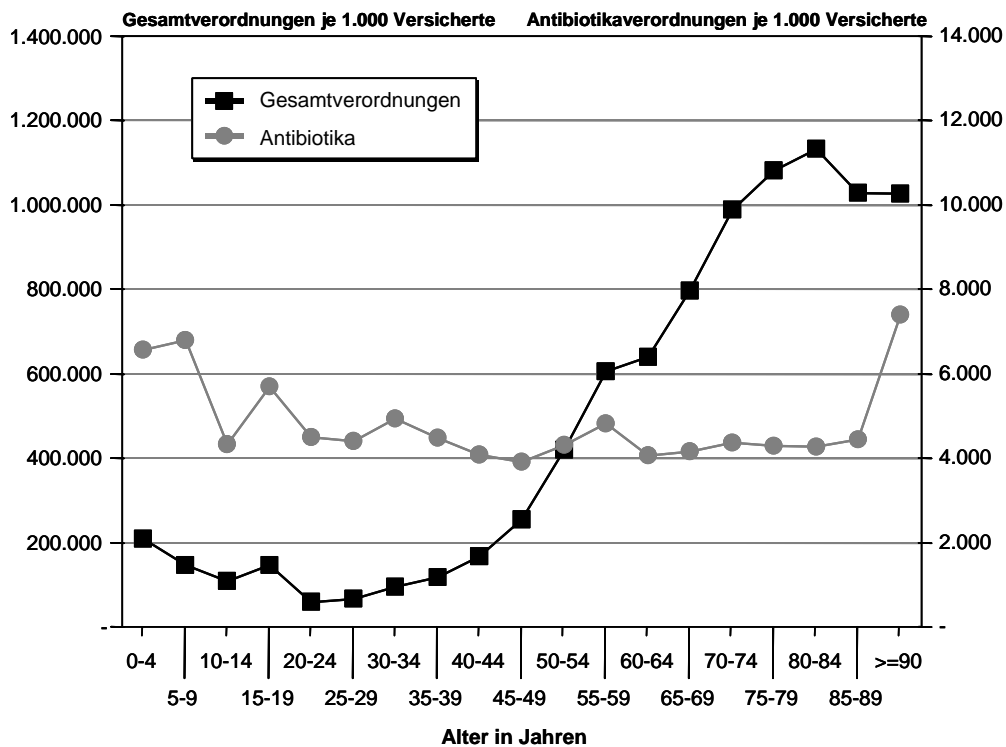
Die Konsultationsinzidenzen, die von der Arbeitsgruppe Influenza in der Winterzeit im wöchentlichen Rhythmus zwischen der 40. und der 11. Kalenderwoche erhoben werden, berechnen die wöchentliche Anzahl von akuten respiratorischen Ersterkrankungen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung. Unter akuten respiratorischen Erkrankungen werden „Pharyngitis, Bronchitis und Pneumonie mit oder ohne Fieber“ verstanden (*Arbeitsgruppe Influenza 2002*). Im damaligen Untersuchungszeitraum zwischen Januar 2001 und April 2002 wurden im Januar 2001 sowie im März 2002 die meisten Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen in den Arztpraxen vorstellig. Die von einem Drittel der teilnehmenden Praxen untersuchten Rachenabstriche konnten in diesen Zeiträumen bei bis zu 45 Prozent der Patienten Influenza-Viren nachweisen, die sich jeweils zu gleichen Teilen auf den Typ A und den Typ B verteilen. Beachtlich ist dabei, dass die Antibiotikaverordnungen in diesen beiden Monaten ebenfalls einen Höhepunkt erreichten. Bei der Interpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Konsultationsinzidenzen und die Verschreibungshäufigkeit der Antibiotika nur rein korrelativ gegenüber gestellt werden konnten und damit kein direkter Zusammenhang zwischen Diagnosen und Verordnungen gemessen werden kann. Dennoch geben die Zahlen und insbesondere der parallele Verlauf beider Kurven deutliche Hinweise, dass hier möglicherweise ein nicht indikationsgerechter Einsatz erfolgt ist. Eine kritische Indikationsstellung muss somit in der ärztlichen Praxis erste Priorität haben.

7.2 Zu viele Antibiotika bei Kindern?

Auch die häufigen Antibiotikaverordnungen bei Kindern geben Anlass für einen solchen Hinweis. So hat beispielsweise jedes Kind bis 10 Jahre im Jahr 2001 rein rechnerisch eine einwöchige Antibiotikatherapie erhalten (s. *Abbildung 5*).

Abbildung 6

Jedes Kind erhielt im Durchschnitt eine Woche Antibiotika pro Jahr Tagesdosen im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und für Antibiotika je 1.000 Versicherte nach Alterklassen 2004



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Berücksichtigt man frühere Untersuchungen, nach denen überhaupt nur circa die Hälfte der Kinder pro Jahr antibiotisch behandelt wird (*Ferber et al. 1996*), haben im Jahr 2001 mehr als 3 Millionen Kinder im Durchschnitt eine knapp vierzehntägige Antibiotikatherapie erhalten. Ob diese allerdings immer leitliniengerecht erfolgte, ist fraglich. Selbst in 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 Prozent der häufig 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. Dennoch werden in Deutschland fast alle Kinder mit Mittelohrentzündung antibiotisch behandelt und damit dreimal so häufig wie ihre Altersgenossen in den Niederlanden. Die entsprechende Leitlinie beschreibt die Therapie für akute Mittelohrentzündung bei Kindern: „...kann ohne Antibiotika behandelt werden, wenn keine erschwerenden Umstände vorliegen und Eltern und Arzt gut zusammenarbeiten“ (*Medizinisches Wissensnetzwerk der Universität Witten/Herdecke 2002*). Damit müssen die betroffenen Personen bzw. deren Eltern in die Therapieentscheidung des Arztes mit einbezogen werden, damit eine spezielle Aufklärung im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verschiedenen Therapiemöglichkeiten erfolgen kann.

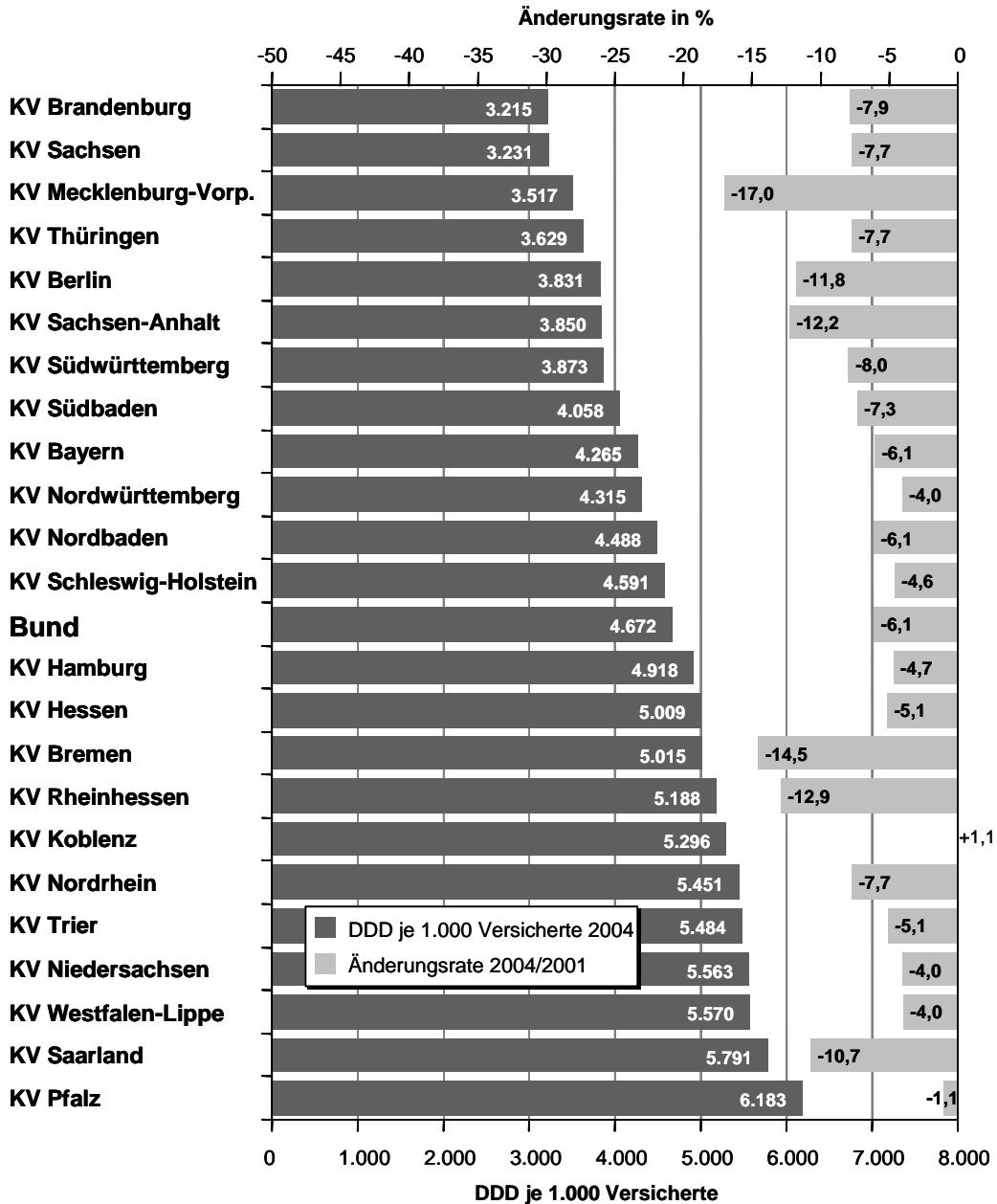
7.3 Deutliche regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch

Nicht nur innerhalb Europas, auch innerhalb Deutschlands werden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch deutlich (*Günther et al. 2003*). Dies betrifft sowohl die verordnete Menge als auch das Spektrum der verordneten Wirkstoffe. Insbesondere in westlichen Kassenärztlichen Vereinigungen verordnen Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den östlichen Regionen. Dies hat sich auch zwischen 2001 und 2004 nicht geändert und es deutet daraufhin, dass im Westen gegenüber dem Osten Deutschlands dauerhaft andere Verhaltensweisen bei den verordnenden Ärzten und den therapierten Patienten vorliegen (*s. Abbildung 6*).

So hatte jeder Versicherte im Saarland im Jahr 2001 rund 6,4 Tagesdosen antibiotisch wirkender Substanzen verordnet bekommen, doppelt soviel wie ein Versicherter in Sachsen, der im gleichen Zeitraum mit knapp 3,2 Tagesdosen ausgekommen ist. Dieser Befund war 2001 umso überraschender, als die Versicherten in Sachsen bei der Betrachtung aller verordneten Arzneimittel den höchsten Verbrauch unter allen Kassenärztlichen Vereinigungen zeigen. Auch 2004 zeigen sich ähnliche regionale Differenzen: Zwischenzeitlich wird der Spitzenplatz beim Antibiotikaverbrauch von den Versicherten in der Pfalz erreicht, die 2001 noch auf Platz 2 zu finden waren. Am anderen Ende der Skala befinden sich 2004 die Versicherten in Brandenburg, dicht gefolgt von der KV in Sachsen. Auf Platz drei derjenigen Regionen, die deutlich zurückhaltender Antibiotika verordnen, ist Mecklenburg-Vorpommern zu finden, wo im Vergleich 2004/2001 bei den Antibiotika der stärkste regionale Verordnungsrückgang (-17 Prozent) erfolgt ist.

Abbildung 7

**Deutliche regionale Unterschiede.
Antibiotikaverordnungen nach Kassenärztlichen Vereinigungen
2001 und 2004. Tagesdosen je 1.000 Versicherte**



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Auch wenn damit vermutet werden kann, dass verstärkt in den westdeutschen Regionen mit Resistenzen zu rechnen ist, ist es eine Frage der Zeit, bis die östlichen Regionen aufgrund von „Wanderungsbewegungen“ der resistenten Bakterien ebenfalls davon betroffen sind. Erste Hinweise deuten auf gravierende regionale Unterschiede bei der Resistenzhäufigkeit hin: So

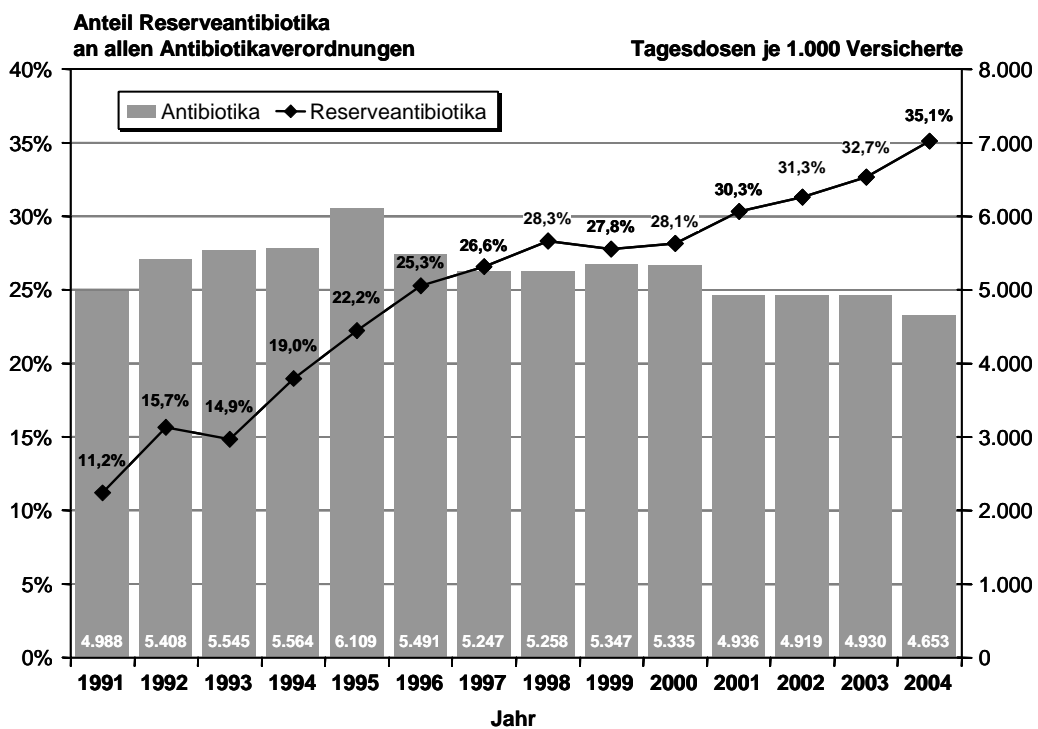
waren je nach Region zwischen 14 und 28 Prozent der im Rahmen einer multizentrischen Studie untersuchten *Streptococcus-pneumoniae*-Stämme nicht sensibel gegenüber Standardantibiotika aus den Gruppen der Penicilline, Makrolide, Tetracykline oder Co-trimoxazol (Kresken 2003).

7.4 Trend zu Reserveantibiotika

Doch selbst ein zurückhaltenderes Ordnungsverhalten der Ärzte allein würde noch nicht den Trend zu Reserveantibiotika aufhalten können: Mehr als jede dritte deutsche Antibiotikaverordnung im Jahr 2004 ist auf ein Antibiotikum der Reserve entfallen (s. Abbildung 7).

Abbildung 8

Trend zu Reserveantibiotika Tagesdosen je 1.000 Versicherte zwischen 1991 und 2004



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Reserveantibiotika sollen erst dann eingesetzt werden, wenn Standardantibiotika nicht mehr wirken. Meist handelt es sich bei diesen Antibiotika um neuartige Wirkstoffe, gegen die aufgrund ihrer nur kurzen Marktverfügbarkeit bisher kaum Resistenzen bestehen. Hierzu zählen eine Reihe von meist neueren Substanzen oder Wirkstoffe mit einem spezifischen Wirkprofil gegen bestimmte Erreger wie Staphylokokkenpenicilline/Oralcephalosporine (z. B.

Amoxicillin mit Clavulansäure, Cefaclor, Cefpodoxim, Cefadroxil, Cefixim, Cefuroximaxetil), neuere Makrolide und Ketolide (z. B. Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin oder Telithromycin), Chinolone (Gyrasehemmer) und Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure (z. B. Clindamycin).

Während die Antibiotikaverschreibungen im Jahr 2004 insgesamt leicht zurückgegangen sind, stieg der Anteil der Reserveantibiotika in diesem Marktsegment erneut deutlich an (s. *Abbildung 7*).

Auch hier muss das Verschreibungsverhalten der ambulant tätigen Ärzte kritisch hinterfragt werden. Bei breitem und insbesondere ungezieltem Einsatz von Reserveantibiotika können sich Resistenzen rasch entwickeln mit der Konsequenz, dass wertvolle Antibiotika schnell ihre Wirksamkeit als therapeutische Waffe gegen Infektionen einbüßen. So ist aufgrund steigender Resistenzraten bei Makroliden bei Standardindikationen deren Austausch gegen Standardtherapeutika wie Basispenicilline zu erwägen. Rund 80 Prozent aller Verordnungen aus der Wirkstoffklasse der Makrolide entfallen auf neuere 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 zu Gunsten von Standardantibiotika wie Basispenicillinen empfohlen, die hierzulande immer noch nur geringere Resistenzprobleme aufweisen.

Chinolone werden mit steigendem Lebensalter der Patienten häufiger verordnet. So erhalten die über 70-jährigen Patienten nach den Basispenicillinen am häufigsten Chinolone (wie z. B. *Avalox*) für eine Antibiotikatherapie. Insbesondere bei älteren Patienten ist unter der Therapie mit (neueren) Chinolonen, aber mit einer erhöhten Rate unerwünschter kardialer oder zentraler Wirkungen zu rechnen. Jeder sechste Patient dieser Altersgruppe erhielt im Jahr 2004 bei der Chinolonauswahl einen neuen Wirkstoff. Die Chinolone können zudem die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden und zu zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel und Verwirrtheit führen. 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.

Vor dem Hintergrund einer fortschreitenden Resistenzentwicklung wäre es sinnvoller, Reservesubstanzen zu schonen, damit diese momentan noch hochwirksamen Antibiotika ihren Nutzen auch weiterhin entfalten können. Bei

vielen Indikationen ist „älteren“, aber dennoch gut wirksamen Substanzen der Vorzug zu geben. Dies wurde erst kürzlich wieder in einer systematischen Übersichtsarbeit für die Behandlung von Patienten mit nicht-schwerwiegender ambulant erworbener Pneumonie bestätigt. Nach den bisherigen Studienergebnisse findet sich für den regelhaften Einsatz von Reservemitteln wie Chinolone, Ketolide und Makrolide bei dieser Indikation kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Einsatz von altbewährten Standardtherapeutika (*Mills et al. 2005*). Hier scheint sowohl Aufklärungsbedarf in Richtung der Ärzteschaft aber auch bei Patienten notwendig.

Die Forderung nach einem indikationsgerechten Einsatz hochwirksamer Antibiotika in der Therapie ist unumstritten. Jedoch geben die vorliegenden Ergebnisse deutliche Hinweise darauf, dass häufig Antibiotika dort eingesetzt werden, wo sie überhaupt nicht wirken. Darüber hinaus werden nach der Entscheidung für eine antibiotische Therapie in großem Umfang Antibiotika der Reserve eingesetzt. Daraus kann gefolgert werden, dass im Bereich der Qualitätssicherung die Bereitstellung von Hilfen zur optimierten Auswahl von Substanzen sowie deren angemessener Dosis und Behandlungsdauer notwendig sind. Letztlich ist die Verbesserung des Wissensstandes von Arzt und Patient zu Nutzen und Risiken der Antibiotikatherapie ein wichtiger Schritt hin zu einem rationalen Antibiotikaeinsatz.

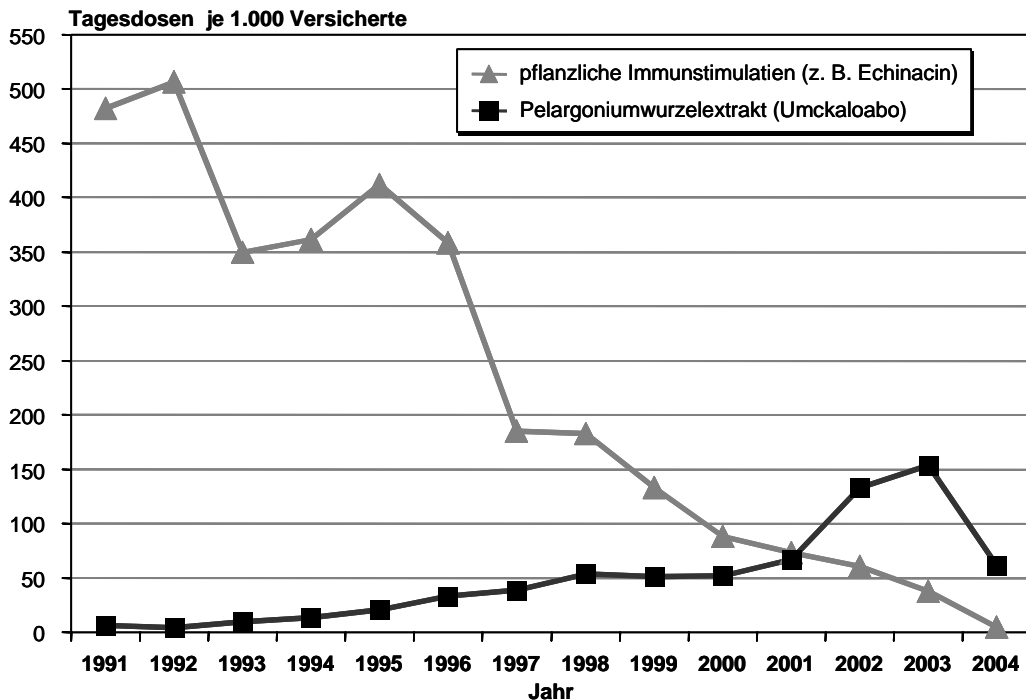
7.5 Pflanzliche „Antibiotika“

Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen Phytotherapie, Homöopathie und anthroposophischer Medizin - im Volksmund auch als alternative oder komplementäre Arzneimittel oder Naturheilmittel bekannt - erfreuen sich großer Beliebtheit bei den Patienten und erfüllen ein verbreitetes Bedürfnis nach natürlichen Heilmethoden und sanfter Medizin. Sie gelten als mild wirkend und gut verträglich und damit als angenehme Alternative zu chemischen Arzneistoffen, die als nebenwirkungsreich und potenziell gefährlich angesehen werden. Tatsächlich spielen Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen in den Arzneiverordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung traditionell eine nicht unerhebliche Rolle: Dies wird auch bei der Betrachtung der Antibiotika, Immunstimulantien und Grippemitteln deutlich, die im Kontext der antibiotischen Versorgung eingesetzt werden.

Einen deutlichen Rückgang haben in den letzten Jahren die pflanzlichen Mittel mit den Zubereitungen insbesondere aus Echinacea (Sonnenhut) erfahren müssen (*s. Abbildung 8*).

Abbildung 9

**Deutlicher Rückgang von Echinacin und
Anstieg des Pelargoniumwurzelextrakts.
Tagesdosen je 1.000 Versicherte zwischen 1991 und 2004**



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Echinaceaextrakte werden zur Steigerung der körpereigenen Abwehr, zur Vorbeugung und Behandlung leichter Erkältungskrankheiten, bei bakteriellen Hautinfektionen, Herpes simplex labialis sowie bei Leukopenien nach Strahlen- und Zytostatikaanwendung angeboten. Die Indikationen waren lange Zeit nur durch Erfahrungsberichte belegt und auch in nachfolgenden Placebo-kontrollierten Studien gelang es nicht, die prophylaktische Wirksamkeit auf den Respirationstrakt nachzuweisen. Bislang liegen nur widersprüchliche Ergebnisse zur therapeutischen Wirksamkeit von Echinaceaextrakten bei Erkältungskrankheiten vor (Zeller 2004). Demgegenüber finden sich aber klare Berichte zu unerwünschten Wirkungen von Echinaceapräparaten. Insbesondere sind Fälle allergischer Reaktionen und Störungen im Respirationstrakt mit Asthma bronchiale auch nach oraler Gabe aufgetreten. Auch ein in Australien veröffentlichter Fall weist auf schwere allergische Reaktionen hin, die sich dadurch noch komplizieren können, dass sich auch kreuzallergische Reaktionen zu anderen Pflanzenprodukten mit ähnlichen Wirkstoffen ausbilden können. In Anbetracht dieser Berichte muss vor einer unkritischen Anwendung von Echinaceapräparaten gewarnt werden. Diese Warnung gilt auch für die Anwendung bei Kindern, die sogar noch häufiger als Erwachsene mit diesen Präparaten behandelt werden.

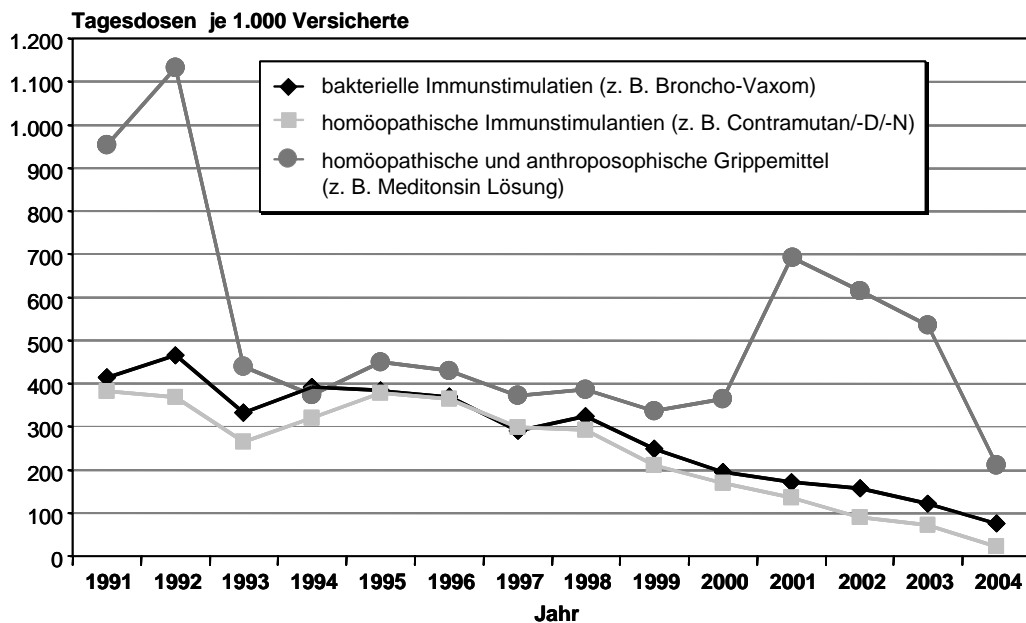
Mit dem Rückgang der Verordnungen bei den Echinaceapräparaten kann ein Anstieg von *Umckaloabo* beobachtet werden. Dieses Arzneimittel, das im Internet als „3fach wirksam – natürlich pflanzlich“ beworben wird (<http://www.umckaloabo.de/um-ckaloabo/>), soll die Bakterienvermehrung hemmen, die Virenabwehr stärken und zähen Schleim lösen. Dabei liegen die Ursprünge Ende des 19. Jahrhunderts im Süden Afrikas, wo ein Engländer durch einen pflanzenkundigen Zulu aus dem Basuto-Land einen abgekochten Sud kennenlernte: dieser soll seit Jahrhunderten zur Behandlung von Atemwegsinfekten eingesetzt worden sein. Der Wirkstoff von *Umckaloabo* ist tatsächlich ein „Pelargonium-Wurzelextrakt“, eine afrikanische Geraniart. Dieses ehemalige Zulu-Mittel wird in Deutschland zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen angeboten, insbesondere Infektionen der Atemwege und des Hals-Nasen-Ohrenbereichs wie z. B. Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündungen, Mandelentzündungen und Entzündungen des Kehlkopfes. Der Extrakt soll auf vielen verschiedenen Wegen seine Wirkung entfalten. Neben antibakterieller, immunstimulierender und schleimlösender Effekte soll der Extrakt auch die Anbindung von Mikroorganismen wie Viren und Bakterien an den Schleimhäuten von Mandeln und Rachenraum reduzieren, so dass Infektionen verhindert werden. Ein Nachweis für die therapeutische Wirksamkeit des Extraktes bei bakteriellen Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden sollen, fehlt (Kern 2004). So war dieses Arzneimittel mit gleichlautender Anwendung und Dosierung bis 2003 vom Arzt in der Roten Liste unter Antibiotika zu finden, seit 2004 jedoch in der Gruppe der Antitussiva. Aber auch die Empfehlung, das Mittel insbesondere bei Infektionen einzusetzen, die in der Regel keinen Einsatz von Antibiotika erfordern, beispielsweise bei akuter Bronchitis oder bei viral bedingten Mandel- oder Rachenentzündungen, ist nicht ausreichend abgesichert: Die hierzu bislang veröffentlichten Studien weisen methodische Mängel auf, ihre Aussagekraft ist entsprechend gering. Die Arzneimittelbewertung der Stiftung Warentest wertet *Umckaloabo* daher auch als „Wenig geeignet bei bakteriellen Infektionen der Atemwege, die mit Antibiotika behandelt werden sollen. Die therapeutische Wirksamkeit ist nicht ausreichend nachgewiesen. Die Empfehlung, das Mittel bei Erkrankungen einzusetzen, die in der Regel keinen Einsatz von Antibiotika erforderlich machen, ist bisher nicht durch aussagekräftige Studien abgesichert“. Die Verordnungen von *Umckaloabo* sind 2004 erstmals seit vielen Jahren deutlich (um nahezu 60 %) gesunken, da es als nicht verschreibungspflichtiges Mittel nur noch bei Kindern bis zu 12 Jahren zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig ist. Die bundesweiten Absatzzahlen des Mittels sprechen dagegen eine andere Sprache: Hier finden sich sowohl für 2004 als auch für 2005 deutliche Zuwächse. Das Mittel wird demnach wohl häufig nicht mehr zu Lasten der GKV verordnet, erfreut sich aber im Selbstmedikationsbereich - trotz der nicht ausreichenden Studienlage – weiterhin einer ungebrochenen Beliebtheit.

Weitere deutliche Rückgänge bei den Verordnungen haben die homöopathischen und bakteriellen Immunstimulantien sowie die homöopathischen und anthroposophischen Grippemittel zu verzeichnen (s. *Abbildung 9*).

Die Verordnungen der bakteriellen Mittel wie *Broncho-Vaxom* oder *Symbi-*oflor** sinken seit Jahren. Die Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit sind nicht eindeutig (*Zeller 2004*): In einigen Placebo-kontrollierten Studien an Patienten mit chronischen Bronchitiden bzw. rezidivierenden Atemwegsinfektionen konnte eine Reduktion der infektiösen Episoden und in Teilen des Antibiotikaverbrauchs gezeigt werden. In einer weiteren, methodisch jedoch unzureichenden Studie konnte keine Abnahme der Häufigkeit akuter Exazerbationen chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen nachgewiesen werden, dafür aber ein Rückgang bei der Anzahl der Tage, die ein Patient im Krankenhaus verbringen musste.

Abbildung 10

**Deutlicher Rückgang homöopathischer, anthroposophischer und bakterieller Mittel zu Lasten der GKV.
Tagesdosen je 1.000 Versicherte zwischen 1991 und 2004**



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

Ebenfalls rückläufig sind die Verordnungsmengen der homöopathischen und anthroposophischen Grippemittel, in der das Arzneimittel *Meditonsin Lösung* zu finden ist. Dieses allem Anschein nach bei Grippeleiden von Patienten beliebte Arzneimittel sollte insbesondere vor dem Hintergrund der potenziell toxischen Schwermetalle wie Blei, Quecksilber oder Arsen kritisch beurteilt werden. So enthält das Homöopathikum *Meditonsin* 40 Gramm Mercurius

cyanatus D8 in 100 ml Lösung. Dahinter verbirgt sich eine Verdünnung von 1:100 Millionen Quecksilbercyanid in einer Menge von 0,004 mg/l, eine Konzentration von Quecksilber, die immerhin vierfach über der Grenzkonzentration im Trinkwasser liegt (*Schwabe 2000*).

Als letzte große Gruppe, die ebenfalls rückläufige Verordnungszahlen zu verzeichnen hat, sind die homöopathischen Immunstimulantien beispielsweise mit dem Präparat *Contramutan/-D/-N* zu nennen. Grundsätzlich gilt, dass es bisher keinen Nachweis über die Wirksamkeit von homöopathischen Arzneimitteln im Vergleich zu Placebo gibt. Eine aktuelle Metastudie (*Shang et. al 2005*) konnte zeigen, dass diejenigen Studien, die einen über Placebo hinausgehenden Effekt von Homöopathie nachweisen konnten, aufgrund methodischer Mängel oder selektiver Publikation von Positivstudien erklärbar sind. Bei der homöopathischen Behandlung könnte dabei der sogenannte Kontexteffekt wichtiger sein, zu dem insbesondere die Arzt-Patienten-Beziehung beiträgt, die den Nutzen einer Therapie beeinflussen kann. Hierin – und weniger in der medikamentösen Behandlung – könnte eine Stärke der Homöopathie liegen, während in diesem Bereich die moderne konventionelle Medizin eher Defizite erkennen lässt.

8 Fazit

Auf dem Weg zu einem rationalen Antibiotikaeinsatz in Deutschland besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf. Es ist zu vermuten, dass auch in Deutschland 2004 noch immer nicht der „goldenen“ Regel in der Antibiotikatherapie gefolgt wird, die besagt: So wenig wie nötig, aber so gezielt wie möglich.

Zu klären ist, in welchem Umfang die Therapieentscheidung von Ärzten und Patienten mit dem neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand übereinstimmt. Für die Beantwortung der Frage nach einem indikationsgerechten Einsatz ist es notwendig, Verordnungsdaten mit Diagnosedaten zu verknüpfen. Erst damit könnte abschließend beurteilt werden, ob die vorliegenden Hinweise auf eine Über- oder Fehlversorgung mit antibiotischen Wirkstoffen auch in Deutschland ein Phänomen ist, das auf alle Facharztgruppen in allen Regionen Deutschlands zutrifft und alle Patientengruppen gleichermaßen betrifft.

Erste Ergebnisse auf europäischer Ebene, die eine Zusammenstellung des Antibiotikaverbrauchs als Ziel haben, wurden im Rahmen des Projekts „European Surveillance of Antibiotic Consumption“ (ESAC) von der europäischen Union unternommen und sind auch mit deutscher Beteiligung im Entstehen (*ESAC 2003*). Damit Ärzte bei ihren Verordnungen vorhandene und zukünftige Resistenzentwicklungen angemessen berücksichtigen können, ist die Existenz eines Resistenzatlases zwingend notwendig, der Auskünfte über regionale Resistenzraten ermöglicht. Erst Ansätze bestehen hier auch auf europäischer Ebene mit dem European Antimicrobial Resistance Surveillance System (*EARSS 2004*). Nur so können wichtige Erkenntnisse über die Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen gewonnen werden, über die heute lediglich Einzelbefunde vorliegen (*Goosens et al. 2005*).

Werden diese Erkenntnisse jeweils aktuell in die Leitfäden zur Antibiotikabehandlung an den Arzt, aber auch den Patienten oder gegebenenfalls deren Eltern weitervermittelt, kann sichergestellt werden, dass Antibiotika noch lange wirken.

9 Kernaussagen

- Mit dem therapeutischen Einsatz von Antibiotika ist immer die Gefahr einer Resistenzentwicklung verbunden. Die Geschwindigkeit, wie schnell sich diese entwickelt, ist abhängig vom Wirkprinzip der betroffenen Substanz wie auch von der Häufigkeit ihrer Anwendung. Um der Resistenzbildung möglichst entgegenzuwirken gilt daher die Regel: Antibiotikaeinsatz so wenig wie nötig und so gezielt wie möglich.
- Antibiotika sind bei vielen Infektionen nicht indiziert: Antibiotika wirken nur gegen Bakterien nicht gegen Viren. Bei Infektionen, die überwiegend durch Viren verursacht sind, ist ein regelhafter Einsatz von Antibiotika nicht erforderlich. Hierzu zählen insbesondere Atemwegsinfektionen wie akute Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, Halsschmerzen, Schnupfen, Erkältungen, sowie die akute Mittelohrentzündung im Kindesalter.
- Reserveantibiotika wurden auch 2004 wieder häufiger eingesetzt und dies trotz leicht sinkender Verordnungen bei den Antibiotika insgesamt. Mehr als jede dritte Antibiotikaverordnung geht an einen Wirkstoff, der erst eingesetzt werden soll, wenn Standardwirkstoffe (z.B. Penicilline) nicht ausreichend wirken. Aufgrund bereits bestehender und tendenziell ansteigender Resistenzraten wird national und international eine zurückhaltendere Verordnung von Reserveantibiotika gefordert.
- Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland eine mittlere Position beim Antibiotikaverbrauch pro Person und Jahr ein. Dieses Ergebnis ist zunächst einmal positiv, gibt aber auch noch keinen Anlass zur Entwarnung. Aufgrund globaler Wanderungsbewegungen können resistente Keime rasch Grenzen überwinden und regionale Resistenzraten verändern.
- Für Deutschland finden sich deutliche regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch: So verordnen Ärzte im Westen deutlich mehr Antibiotika als Ärzte im Osten. Die Ursachen für diese Diskrepanz sind bisher nicht geklärt, es können aber andere ärztliche Verhaltensweisen bei der Behandlung von Infektionen in Ost und West vermutet werden.

10 Verbrauchertipps für die medikamentöse Therapie bei Infektionen

- Erkältungen werden durch Viren verursacht. Ein Einsatz von Antibiotika ist nicht angezeigt. Bei einer Erkältung können gezielt Arzneimittel zur Symptomlinderung eingesetzt werden. Bei Schnupfen sind dies lokal wirkende Nasentropfen und bei Fieber und Gliederschmerzen fiebersenkende und schmerzlindernde Mittel wie Ibuprofen, Paracetamol oder Acetylsalicylsäure.
- Bei Halsschmerzen können zuckerfreie Lutschbonbons helfen. Bei Husten wird allgemein empfohlen viel zu trinken – insbesondere wenn die Körpertemperatur erhöht ist : Damit wird das Abhusten des Schleimes erleichtert. Diese Empfehlung entstammt aber nicht klinischen Untersuchungen, sondern vielmehr der Erfahrung. Viel Flüssigkeit kann bei bestimmten Patienten (Patienten mit Herzinsuffizienz) jedoch auch gefährlich sein.
- Nicht bei allen Atemwegsinfektionen ist der Einsatz von Antibiotika sinnvoll. Patienten sollten wegen einer Infektion einen Arzt aufsuchen und sich darüber aufklären lassen, ob es sich um eine virale oder eine bakterielle Infektion handelt. Nur bei bakteriellen Infektionen ist der Einsatz von Antibiotika erforderlich.
- Wird Patienten ein Antibiotikum verordnet, sollte der Patient nachfragen, ob es sich um ein Reserveantibiotikum handelt. Falls ja, sollte mit dem Arzt über Alternativen nachgedacht werden.

11 Weiterführende Literatur

Arbeitsgemeinschaft Influenza (2002): Abschlussbericht der Influenzasaison 2001/02, <http://www.influenza.rki.de>. Cars O/Mölstad S/Melander A(1997): Variation in antibiotic use in European Union. Lancet 357, 1851-1853.

Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub2.

Cunha BA (2002): Antibiotic essentials. Physicians Press, Michigan, USA.

Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.

EMA (1999): Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines Report and Qualitative Risk Assessment. Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products. www.emea.eu.int Euro-Info (2002): Ernährung - Den Antibiotika geht es an den Kragen. Euro-Info Nr. 266, 2-6.

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2004): EARSS Annual Report 2003.

European Surveillance of Antibiotic Consumption (2003): www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC.

Euro-Info (2002): Ernährung – Den Antibiotika geht es an den Kragen. Euro-Info Nr. 266: 2-6.

Fahey T, Smucny J, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.

- Ferber L/Schubert I/Ihle P/Köster I/Adam C (1996): Wieviel Arzneimittel (ver)braucht der Mensch? Arzneiverbrauch in der Bevölkerung: Behandlungsformen, Therapiedauer und Verordnungsanlässe; Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn.
- Fleming A (1945): Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945, www.nobel.se/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf.
- 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 3, 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.
- Goossens H/Ferech M/Vander Stichele R/Elseviers M, for the ESAC Project Group (2005): Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, in Lancet 2005; 365: 579–87.
- Grote M (2005): Antiinfektivaeinträge aus der Tierproduktion in terrestrische und aquatische Kompartimente. Zusammenfassung des Abschlussberichts für das Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen.
- Günther J/Kern WV/Nink K/Schröder H/de With K (2003): Solange sie noch wirken... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. Wissenschaftliches Institut der AOK, Universitätsklinikum Freiburg, Bonn und Freiburg.
- Kern W V (2004): Antibiotika und Chemotherapeutika; in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2004. Heidelberg; Springer-Verlag.

Koch K (1999): Therapieentscheidung wider besseres Wissen - Warum Ärzte gegen Viren mit Antibiotika vorgehen. Dtsch Ärzteblatt 96, A1822-A1823.

Kresken M (2003): Situation in Deutschland. www.zuendstoff-antibiotika-resistenz.de.

Little P/Rumsby K/Kelly J/Watson L/Moore M/Warner G/Fahey T/Williamson I (2005): Information Leaflet and Antibiotic Prescribing Strategies for Acute Lower Respiratory Tract Infection. A Randomized Controlled Trial, in: JAMA, June 22/29, 2005-Vol 293, No. 24.

Macfarlane J/Holmes W/Gard P/Thornhill D/Macfarlane R/Hubard 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.

Medizinisches Wissensnetzwerk der Universität Witten/Herdecke (2002): Patientenleitlinie Mittelohrentzündung bei Kindern, www.patientenleitlinien.de/Mittelohrentzuendung/mittelohrentzuendung.html.

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. BMJ 2005; 330: 456-463. Epub 2005 Jan 31.

Mutschler E/Geisslinger G/Kroemer HK/Schäfer-Korting M (Hrsg.) (2001): Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Nink K/Schröder H (2003): Antibiotika maßvoll einsetzen; in: Gesundheit und Gesellschaft, 2/2003, S. 14-15.

Nink K/Schröder H (2005): Ergänzende statistische Übersicht, in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg; Springer-Verlag.

- 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.
- Schröder H/Nink K/Günther J/Kern WV (2003): Solange sie noch wirken... in: Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft 2/2003, Bonn, 7-16.
- Schwabe U (2000): Arzneimittel der besonderen Therapierichtung; in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 1999. Heidelberg; Springer-Verlag.
- Schwabe U (2005): Überblick über die Arzneiverordnungen im Jahr 2004; in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg; Springer-Verlag.
- Shang A/Huwiler-Mntener K/Nartey L/J,ni P/Drig S/Sterne JA/Pewsner D/Egger M (2005): Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. In: Lancet 2005; 300:726-32.
- Simon C/Stille W (1999): Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 10. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Steinman M/Landefeld C/Gonzales R (2003): Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. JAMA, 289, 719-725.
- Williams JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, Simel DL. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2003 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000243.
- Zeller W J (2004): Immuntherapeutika und Zytostatika; in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2004. Heidelberg; Springer-Verlag.

12 Autoren

Helmut Schröder

Forschungsbereichsleiter im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und dort verantwortlich für die Bereiche Arznei- und Heilmittel. Nach dem Abschluss als Diplom-Soziologe an der Universität Mannheim als wissenschaftlicher Mitarbeiter im 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 tätig. Seit 1996 wissenschaftlicher Mitarbeiter im WIdO.

Katrin Nink

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsprojekt GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Nach dem Studium der Pharmazie an der Universität Bonn mit anschließender Tätigkeit als Apothekerin in verschiedenen öffentlichen Apotheken. Aufbaustudium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld. Zwischen 1998 und 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen im Bereich Gesundheitlicher Verbraucherschutz. Seit 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin im WIdO.

Judith Günther

Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei pharmafacts GmbH, Freiburg. Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Nach der Promotion am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion in Essen, freie Mitarbeiterin in verschiedenen gesundheitspolitisch relevanten Projekten und bis 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Projekt GKV-Arzneimittelindex. Seit 2002 bei pharmafacts GmbH, Freiburg im Bereich Arzneimittelverbrauchsanalyse und Arzneimittelbewertung tätig. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.

Winfried V. Kern

Professor für Infektiologie und Leiter der BMBF-Forscherguppe Klinische Infektiologie an der Universität Freiburg. Studium der Medizin in Bordeaux, Erlangen und Heidelberg mit 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.