

Antibiotika: Solange sie noch wirken ...

von Helmut Schröder, Katrin Nink, Judith Günther und Winfried V. Kern*

ABSTRACT

Einst galten Antibiotika als Wunderwaffe gegen Infektionen. Doch ihr großzügiger Einsatz hat viele Erreger resistent gemacht. 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. Damit Antibiotika auch zukünftig noch wirken, müssen sie indikationsgerecht eingesetzt werden und es muss bei der Auswahl darauf geachtet werden, dass ältere wirksame Standardtherapeutika den Vorzug vor Reserveantibiotika erhalten.

Schlüsselworte: Antibiotika, indikationsgerechte Verordnung, Risiken, Resistenzen, Reserveantibiotika

In the past, antibiotics were regarded as the silver bullet against infections. Because of their widespread application, however, many germs developed resistance. In order to contribute to an objective and differentiated discussion, this article describes chances and risks of state-of-the-art antibiotics therapy. These are then contrasted with the actual prescribing behaviour of SHI-accredited physicians. To ensure that antibiotics remain effective, they must be used strictly according to indication and physicians must give older effective standard therapeutic preference over reserve antibiotics.

Keywords: Antibiotics, prescription according to indication, risks, resistances, reserve antibiotics

■ 1. 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 mehr als 40 Millionen ausgestellten Verordnungen im GKV-Markt im Jahr 2001 auf Platz drei der am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen (*Schwabe* 2002).

Doch 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...“ heißt daher der Titel einer gemeinsamen Studie des Wissenschaftlichen Instituts der AOK und der Universität Freiburg, die den Antibiotikaverbrauch in Deutschland analysiert und kommentiert (*Günther et al.* 2003).

■ 2. 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 No-

***Helmut Schröder** und **Katrin Nink**
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

***Dr. Judith Günther**
pharmafacts GmbH

***Prof. Dr. Winfried V. Kern**
Universitätsklinikum Freiburg

Kortrijker Str. 1, 53177 Bonn · Tel.: (0228) 84 33 93 · Fax: (0228) 84 31 44
E-Mail: ai@wido.bu.aok.de · Internet: www.wido.de

Arnsbacher Str. 5, 10787 Berlin · Tel.: (0761) 38 36 957
Fax: (0761) 27 89 96 · E-Mail: jg@phacts.de

Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg · Tel.: (0761) 27 01 819
E-Mail: Kern@medizin.ukl.uni-freiburg.de

belpreisverleihung 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 underdosage. 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 Erstes 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 indentical 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. In dieser Situation ist ein umsichtiger, verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika notwendig.

■ 3. Resistenzentwicklung

Nach kaum mehr als 50 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.

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 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 oxacillinresistenten 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.

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. Resistenzanstiege sind hierzulande gerade in den letzten Jahren beobachtet worden. Deutschland befindet sich hier an der Schwelle zu einer Problemsituation (siehe 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.

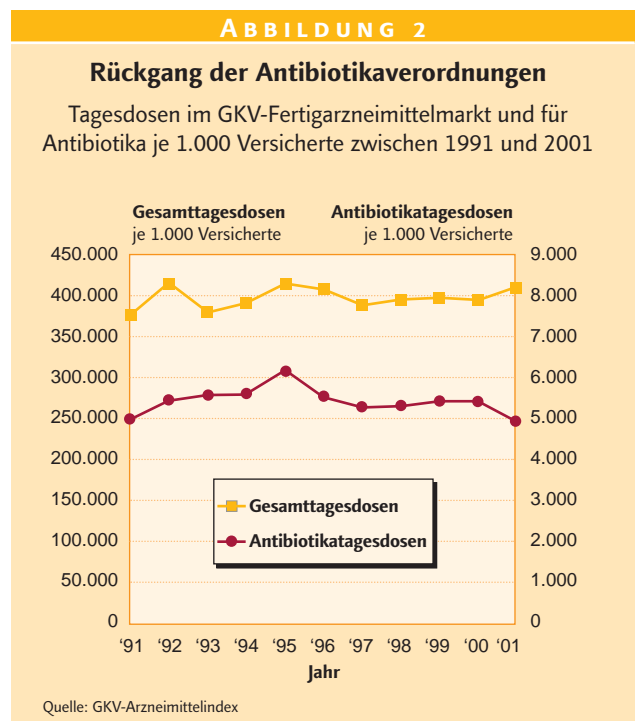
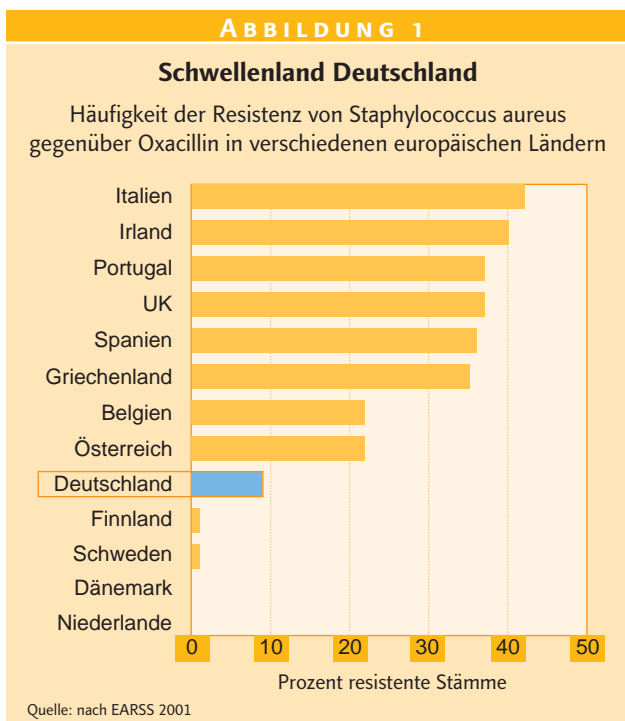
Intensive und ungezielte Antibiotikagabe führt zwangsläufig zu mehr Resistenz. Neu entwickelte Antibiotika, die auch gegen resistente Bakterien wirken, können dies daher auch nur mit einer begrenzten Dauer tun. Je mehr neue Substanzen oder Reserveantibiotika eingesetzt werden, umso mehr werden auch dagegen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

4. Deutscher Antibiotikaverbrauch im europäischen Vergleich

Die Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für den ambulanten Bereich in Deutschland bilden mit einem Anteil von rund 17 Prozent im Jahr 2001 nach den Ausgaben für Krankenhausbehandlungen den zweitgrößten Ausgabenposten der Krankenkassen. Antibiotikaausgaben machen einen Anteil von 3,6 Prozent an diesen Arzneimittelumsätzen der GKV aus. In Deutschland wurden im Jahr 2001 insgesamt mehr als 400 unterschiedliche Präparate verordnet. Der Umsatzwert dieser Arzneimittel zu Lasten der GKV lag im Jahr 2001 bei 764 Millionen Euro. Im Durchschnitt kostet eine antibiotische Tagesdosis (DDD) 2,16 Euro.

Die Antibiotikaverschreibungen seit 1991 zeigen zunächst einen gleichmäßigen Anstieg bis zu einem Höchstwert von 6.140 Tagesdosen je 1.000 Versicherte im Jahr 1995, um anschließend wieder langsam auf einen Wert von 4.948 Tagesdosen je 1000 Versicherte im Jahr 2001 zu fallen (siehe Abbildung 2).

Dies entspricht für das Jahr 1995 16,8 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag, oder anders ausgedrückt: Im Jahr 1995 waren 1,68 Prozent 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 Prozent. Die Rate der statistisch dauerversorgten Patienten sank demnach zwischen 1995 und 2001 um 0,3 Prozent auf 1,38 Prozent.

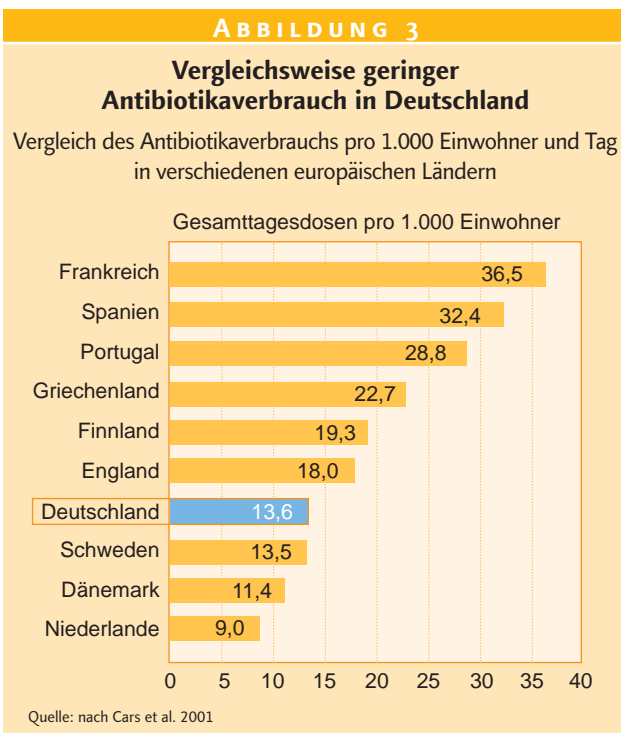


Beim Blick auf die europäischen Nachbarn zeigt sich, dass eben nicht nur deutliche Unterschiede bei der Resistenzlage, sondern auch im Antibiotikaverbrauch bestehen. So erhielten im Jahr 1997 in Frankreich knapp 37 von 1.000 Einwohner täglich ein Antibiotikum, während es in den Niederlanden nur neun unter 1.000 Einwohnern waren (siehe Abbildung 3).

Damit liegt der Verbrauch beim Spitzenreiter Frankreich rund viermal so hoch wie beim Schlusslicht Niederlande und immerhin fast dreimal so hoch wie in Deutschland mit dem Vergleichswert von 13,6. 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.

■ 5. 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 Defi-



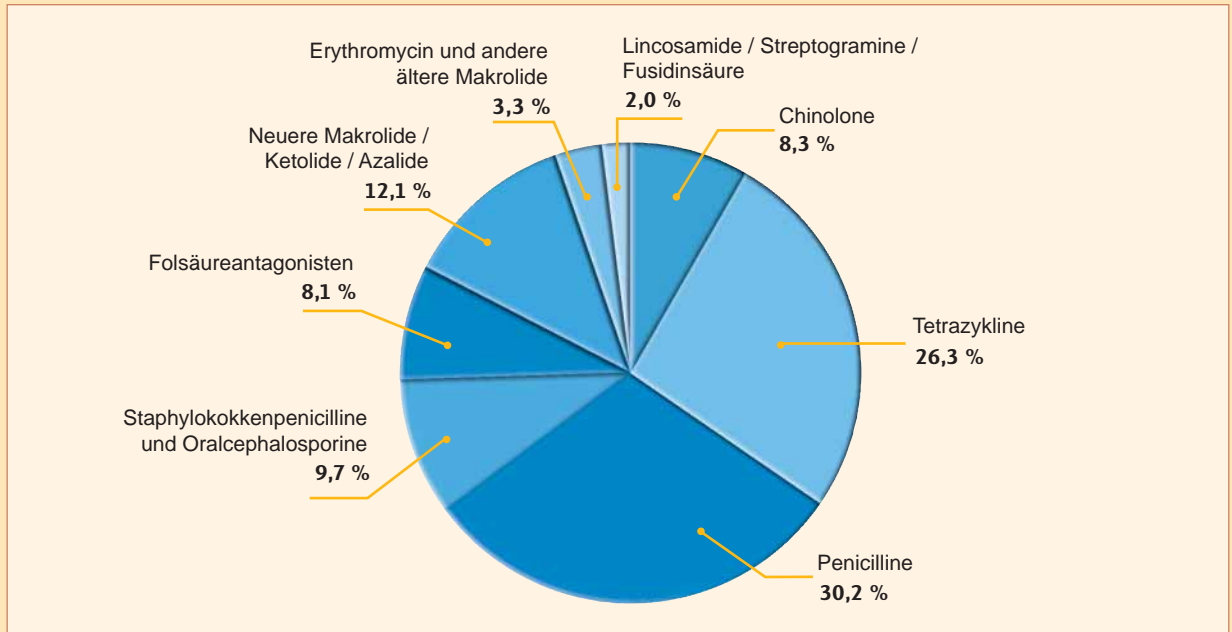
nitionen verwenden vorzugsweise den Begriff der Antiinfektiva, da dieser auch synthetisch gewonnene Substanzen einschließt (Mutschler et al. 2001). Antibiotika haben ihre Domäne in der Therapie bakterieller Infektionen. Die Vielzahl bakterieller Erreger, aber auch die zunehmende Resistenzproblematik machen eine permanente Suche nach neuen potenten Wirkstoffen erforderlich. Seit 1978 wurden 63 neue antibiotische Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen auf den Markt gebracht und derzeit sind insgesamt 78 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 aktuellen 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 bakterio-statische Wirkung. Die Antibiotikagruppe der Tetracycline wirkt beispielsweise bakterio-statisch, 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 Breitspektrumantibiotikum. 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 Breitspektrumantibiotika 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. So muss beispielsweise bei einer bakteriellen Meningitis (Hirnhautentzündung) eine Substanz zum Einsatz kommen, die die Blut-Hirnschranke überwinden kann.

ABBILDUNG 4

351 Millionen verordnete Tagesdosen von Antibiotika im Jahr 2001

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



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Die derzeit im Einsatz befindlichen Antibiotika lassen sich weitestgehend in acht Wirkstoffgruppen unterteilen (siehe Abbildung 4):

- Am häufigsten wurden im Jahr 2001 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 Infektionen mit Streptokokken einschließlich der Pneumokokken, die so unterschiedliche Erkrankungen wie eine Angina bis hin zur Hirnhaut- oder Herzklappenentzündungen auslösen können.
- Dicht gefolgt werden die Basispenicilline in der Verordnungsrangliste von den Tetrazyclinen, 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 Chlamy-

dien-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/Fusidinsäure zu den Antibiotika der Reserve und sollen ihre Wirksamkeit entfalten können, wenn Standardtherapeutika versagen oder lebensgefährliche Erkrankungen vorliegen. Dennoch entfiel im Jahr 2001 fast jede dritte Verordnung auf einen Reservewirkstoff:

- Am häufigsten wurden mit rund 12 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 10 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, Cefibuten 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 Oralcepha-

losporine 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 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.

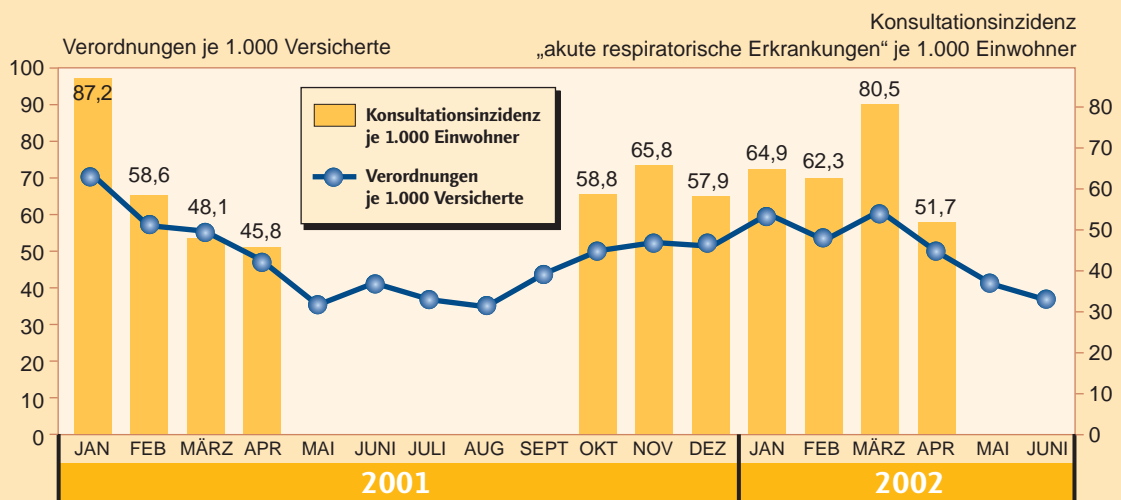
■ 6. Indikationsgerechter Einsatz von Antibiotika

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.

ABBILDUNG 5

Akute Erkrankung der oberen Atemwege und Antibiotikaverbrauch

Verordnungen je 1.000 Versicherte und Konsultationsinzidenz je 1.000 Einwohner zwischen Januar 2001 und Juni 2002



Datenbasis: GAmSi und Arbeitsgemeinschaft Influenza

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. Erkrankungen der Atemwege wie 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). Demgegenüber konnte eine spezielle Fortbildung und Schulung der Ärzte und die intensive Aufklärung der Patienten die Nachfrage nach Antibiotika bei Erkältungen zum Teil drastisch senken (Gonzales et al. 1999, Macfarlane et al. 2002).

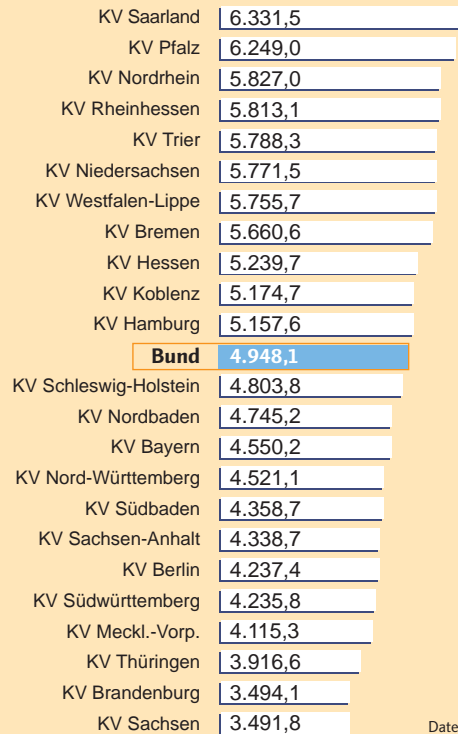
Hinweise, dass dieses Phänomen nach wie vor eine Rolle spielt, kann man aus der Gegenüberstellung der entsprechenden Konsultationsinzidenzen und der Antibiotikaverschreibungshäufigkeit im Jahresverlauf ableiten (siehe Abbildung 5)¹.

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). Die meisten Patienten wurden im Januar 2001 sowie im März 2002 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 und damit kein direkter Zusammenhang

ABBILDUNG 6

Deutliche regionale Unterschiede

Antibiotikaverordnungen nach Kassenärztlichen Vereinigungen 2001. Tagesdosen je 1.000 Versicherte



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.

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. Berücksichtigt man anhand früherer Untersuchungen, dass 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 vierzehntägige Antibiotikatherapie erhalten. Ob diese allerdings immer leitliniengerecht erfolgte, ist fraglich. 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 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.

Deutliche regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch

Nicht nur innerhalb Europas, auch innerhalb Deutschlands werden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaver-

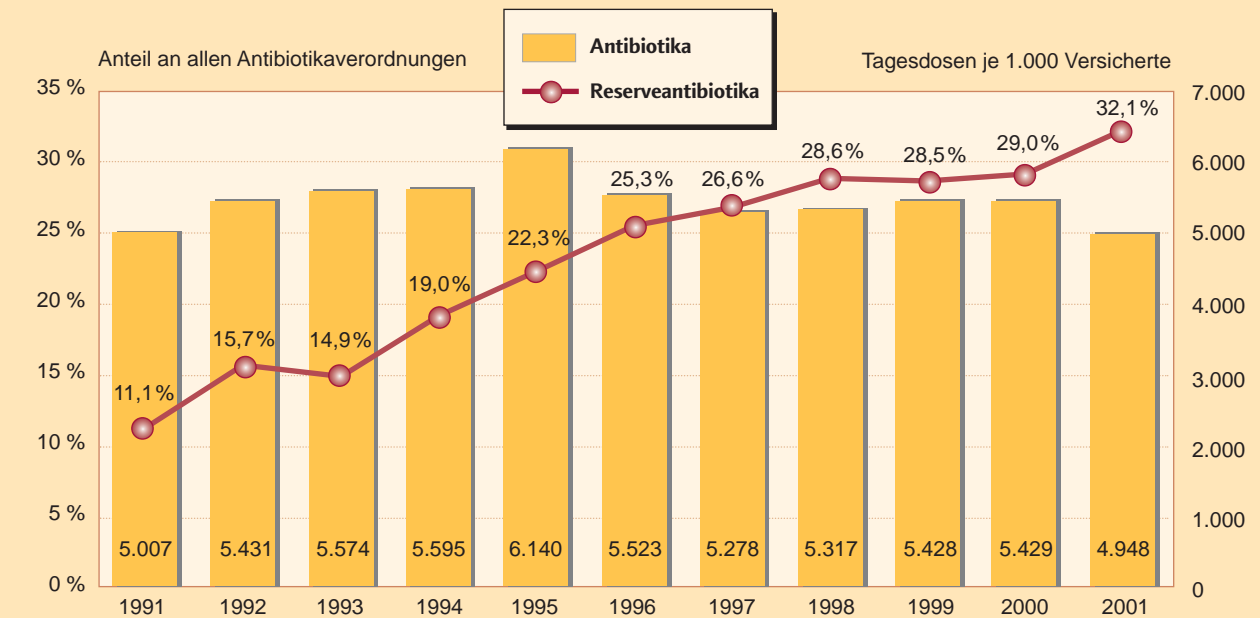
brauch deutlich (Günther et al. 2003). Dies betrifft sowohl die verordnete Menge als auch das Spektrum der verordneten Wirkstoffe. Insbesondere in westlichen Kassenärztlichen Vereinigungen verordnen Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den östlichen Regionen (siehe Abbildung 6).

So hat jeder Versicherte im Saarland im Jahr 2001 rund 6,3 Tagesdosen antibiotisch wirkender Substanzen verordnet bekommen, fast doppelt soviel wie ein Versicherter in Sachsen, der im gleichen Zeitraum mit knapp 3,5 Tagesdosen ausgekommen ist. Dieser Befund ist umso überraschender, als die Versicherten in Sachsen bei der Betrachtung aller verordneten Arzneimittel den höchsten Verbrauch unter allen Kassenärztlichen Vereinigungen zeigen. Auch wenn damit vermutet werden kann, dass Resistenzen verstärkt in den westdeutschen Regionen auftauchen werden, ist es eine Frage der Zeit, bis die östlichen Regionen aufgrund von „Wanderungsbewegungen“ der resistenten Bakterien ebenfalls davon betroffen sind. Erste Hinweise deuten auf die gravierenden regionalen 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 den Standardantibiotika der Gruppen Penicillin, Makrolide, Tetracycline oder Clotrimazol (Kresken 2003).

ABBILDUNG 7

Trend zu Reserveantibiotika

Tagesdosen je 1.000 Versicherte zwischen 1991 und 2001



Datenbasis: GKV-Arzneimittelindex

Trend zu Reserveantibiotika

Doch selbst ein zurückhaltenderes Ordnungsverhalten der Ärzte allein würde noch nicht den Trend zu Reserveantibiotika aufhalten können: Jede dritte deutsche Antibiotikaverordnung im Jahr 2001 ist auf ein Antibiotikum der Reserve entfallen (siehe Abbildung 7).

Auch hier muss das Verschreibungsverhalten der ambulant tätigen Ärzte kritisch hinterfragt werden. 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 empfohlen.

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 (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.

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. Hier scheint sowohl Aufklärungsbedarf in Richtung 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 Bereitstel-

lung 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. Fazit

Auf dem Weg zu einem rationalen Antibiotikaeinsatz in Deutschland besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf. Es ist zu vermuten, dass auch in Deutschland nicht immer 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, Ordnungsdaten 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 Anstrengungen 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 Re-sistenzatlases zwingend notwendig, der Auskünfte über regionale Resistenzraten ermöglicht. Auch dieses soll in Kürze zumindest für Deutschland verwirklicht werden. Nur so können wichtige Erkenntnisse über die Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen gewonnen werden, über die heute lediglich Einzelbefunde vorliegen. Werden diese Erkenntnisse jeweils aktuell in die Leitfäden zur Antibiotikabehandlung an den Arzt, aber auch den Patienten oder gegebenenfalls dessen Eltern weitervermittelt, kann sichergestellt werden, dass Antibiotika noch lange wirken. ♦

Fußnote

1 Die Autoren bedanken sich bei Herrn Dr. Upphoff von der Arbeitsgemeinschaft Influenza für die Bereitstellung der monatlichen Konsultationsinzidenzen der Influenzaisson 2001/2002.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft Influenza (2002): Abschlussbericht der Influenzaisson 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.

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

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

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2002): EARSS Annual Report 2001.

Fleming A (1945): Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945, www.nobel.se/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf.

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; Bonn.

Gilbert DN/Moellering RC/Sande MA (2002): The Sanford guide to antimicrobial therapy, 32.edition, Antimicrobial therapy, Inc., Hyde Park, USA

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.

Glasiou PP/Del Mar CB/Sanders SL/Hayem M (2002): Antibiotics for acute otitis media in children. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002, Oxford.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

Schwabe U (2002): Überblick über die Arzneiverordnungen im Jahr 2001; in: Schwabe U/Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1-19.

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.

DIE AUTOREN



Helmut Schröder (Jg. 1965)

Forschungsbereichsleiter „GKV-Arzneimittelindex und Evaluation“ im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). 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 gewesen. Seit 1996 wissenschaftlicher Mitarbeiter im WIdO.



Katrin Nink (Jg. 1967)

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



Winfried V. Kern (Jg. 1955)

Professor für Infektiologie und Leiter der BMBF-Forschungsgruppe 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.



Judith Günther (Jg. 1964)

Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Pharmafacts. 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. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.