

## **Eine wohlfahrtsökonomische Analyse der Übernutzung patentfreier Antibiotika und deren Auswirkungen auf die Verbreitung resistenter Infektionserreger**

Von Klaus Kaier

### **Abstract**

Hospital-acquired infections have become a serious public health thread. The emergence and spread of multidrug-resistant organisms as a direct result of uses of broad-spectrum antibiotics may be seen as a major driver of the incidence of this kind of infections. For many broad-spectrum antibiotics, however, generic substitutes became available in recent years leading to decreasing prices. The present work addresses the question which of the contrary effects *cheaper medication* and *spread of multidrug-resistant organisms* prevails from an economic perspective. Therefore, a partial equilibrium model is presented taking into account both the cost of medication as well as the impact of antibiotic use on the spread of resistant bacteria. In detail, the welfare effect of ciprofloxacin use was analyzed before and after patent expiration for the setting of a German tertiary care teaching hospital. Therefore, own-price elasticities of demand for ciprofloxacin were determined using a logit-type model of demand for differentiated goods. Finally, the welfare effect of the increasing demand for ciprofloxacin after patent expiration is calculated. The results of the analysis indicate that the effect *cheaper medication* is substantially overwhelmed by the additional costs imposed by the *spread of multidrug-resistant organisms*.

### **Zusammenfassung**

Krankenhaus-assoziierte Infektionen stellen ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar und führen zu erheblichen Mehraufwendungen der Krankenkassen durch höhere Erstattungsbeträge. Auslöser solcher Infektionen sind meist multiresistente Infektionserreger, deren krankenhauserne Verbreitung wiederum zu großen Teilen als Folge des übermäßigen Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika angesehen werden kann. Da aber gerade im Bereich der Breitspektrum-Antibiotika in den letzten Jahren wichtige Patente abgelaufen sind, ist es aus ökonomischer Sicht von entscheidender Bedeutung, welcher der beiden gegenläufigen Effekte *günstigere Medikation* und *Verbreitung multiresistenter Erreger* überwiegt. In der vorliegenden Arbeit wird ein partielles Gleichgewichtsmodell vorgestellt, das sowohl die Kosten der Medikation als auch den Einfluss der Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika auf die Resistenzentwicklung in die Analyse mit einbe-

zieht. Darauf aufbauend wird in einer Fallstudie exemplarisch die Wohlfahrtswirkung des Einsatzes von Ciprofloxacin an einem deutschen Universitätsklinikum vor- und nach Ablauf dessen Patentschutzes bestimmt. Dabei wird unter anderem die Eigenpreiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin anhand eines Logit-Nachfragemodell für heterogene Güter bestimmt. Schlussendlich wird die aus der Mehrnutzung günstiger-, weil patentfreier Antibiotika resultierende Wohlfahrtswirkung bestimmt. Die Ergebnisse der Fallstudie zeigen, dass die Verfügbarkeit von günstigem Ciprofloxacin zwar zu einer erheblichen Verbilligung der Medikamente beiträgt, welche aber in den vorgestellten Szenarien durch die resistenzbedingten Mehrkosten überkompensiert wird.

*JEL Classification: I18; I11; H23*

Received: 25 March 2011

Accepted: 01 December 2012

## 1. Einleitung

Die Effektivität von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern schwindet (Adam, 2006; Jansen et al., 2006; Kipp et al., 2004). Nachdem in den letzten 60 Jahren die Entwicklung ständig neuer, wirkungsvoller Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten zu einer steten Verringerung von Krankheitsschwere und Sterblichkeit geführt haben, scheint sich in den letzten Jahrzehnten der Trend umzukehren (Alanis, 2005; Holzgrabe, 2004). Schuld daran ist das verstärkte Auftreten (multi-)resistenter Mikroorganismen, die als Verursacher Krankenhaus-assoziiierter Infektionen Ärzten und Patienten das Leben schwer machen.

Da gerade im Bereich der Breitspektrum-Antibiotika in den letzten Jahren wichtige Patente abgelaufen sind, haben sich durch die Verfügbarkeit von Generika die Behandlungskosten erheblich vermindert. Als Folge dessen ist in den letzten Jahren die Menge der verabreichten Breitspektrum-Antibiotika in deutschen Kliniken erheblich angestiegen, was wiederum für einen gewissen Selektionsdruck verantwortlich gemacht wird, der die Verbreitung multiresistenter Erreger im Krankenhaus begünstigt (Kaier et al., 2009a).

Aus ökonomischer Sicht erscheint es letztlich von entscheidendem Interesse, die gegenläufigen Effekte *günstigere Medikation* und *Verbreitung multiresistenter Erreger* miteinander aufzurechnen. Schlussendlich steht dabei die Frage im Raum, ob für die Verfügbarkeit von Generika ein positiver oder negativer Nettoeffekt ausgewiesen werden kann. Zur Bestimmung des Nettoeffektes wird im Folgenden ein partielles Gleichgewichtsmodell vorgestellt, das sowohl die Kosten der Medikation als auch die Externalität der Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika in die Analyse mit einbezieht (Kaier & Frank 2010). Darauf aufbauend wird in einer Fallstudie exemplarisch die Wohlfahrtswirkung des Einsatzes von Ciprofloxacin an einem deutschen Universitätsklinikum vor- und nach Ablauf des Patentschutzes von Ciprofloxacin bestimmt.

## 2. Ein wohlfahrtsökonomisches Modell

Grundlage der Wohlfahrtsökonomie ist das Pareto-Prinzip. Danach steigt die Wohlfahrt, wenn mindestens ein Individuum besser gestellt wird und gleichzeitig kein anderes Individuum schlechter gestellt wird. In der gesundheitsökonomischen Praxis ist dieses Prinzip aber faktisch nutzlos, da kaum eine Maßnahme niemanden schlechter stellt. Die Kosten-Nutzen-Analyse stellt gewissermaßen eine praktische Anwendung der Wohlfahrtsökonomie dar, da sie nach der theoretisch existenten Möglichkeit der Kompensation nur untersucht, wie sich alle als Ganzes besser stellen können. Dabei werden die Kosten einer Intervention, beispielsweise der Behandlung mit einem bestimmten Antibiotikum, mit einem monetären Wert verglichen, wodurch sich die sozial optimale Menge der Intervention bestimmen lässt (Coast, 2004).

Die Bestimmung des monetären Werts in der Kosten-Nutzen-Analyse erfolgt über die Zahlungsbereitschaft. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Nutzen einer Person sowohl von der individuellen Höhe des verfügbaren Einkommens, als auch der jeweiligen Einschätzung von Lebensdauer und Lebensqualität, in Bezug auf die jeweilige Maßnahme, abhängt. Der Ansatz der Zahlungsbereitschaft basiert damit auf dem subjektiven Nutzenkonzept (Breyer et al., 2003). Durch die Wahl der Zahlungsbereitschaft als Indiz für den Nutzen einer Behandlung lässt sich das Zusammenspiel von Angebot und Nachfrage nach Antibiotika in einem partiellen Gleichgewichtsmodell mithilfe einer privaten Grenznutzenfunktion darstellen. Es gilt lediglich die Preiselastizität der Nachfrage zu bestimmen und daraus die Zahlungsbereitschaft abzuleiten. Geht man davon aus, dass auf dem Markt für Antibiotika vollständige Konkurrenz vorherrscht, so entspricht der Schnittpunkt der Grenznutzenfunktion mit der Grenzkostenfunktion der abgesetzten Menge Antibiotika.

Ein Beispiel für eine solche Modellierung liefert Elbasha (Elbasha, 2003), der den gleichgewichtigen Antibiotikakonsum unter Einbeziehung der Resistenz für verschiedene Szenarien der Wettbewerbsintensität modelliert. Dazu wird eine soziale Grenznutzenfunktion  $MB^s(Q)$  zur Bestimmung des sozial optimalen Antibiotikaeinsatzes  $Q_e$  hergeleitet. Das Besondere an einer solchen sozialen Grenznutzenfunktion ist, dass dadurch die für die Gesellschaft optimale Situation dargestellt wird, da der externe Effekt des Einsatzes von Antibiotika darin bereits enthalten ist. Zusätzlich wird eine Grenzertragsfunktion  $MR(Q)$  für die Bestimmung des gleichgewichtigen Antibiotikaeinsatzes im Oligopol  $Q_o$  und eine private Grenznutzenfunktion  $MB^p(Q)$  zur Bestimmung des Antibiotikaeinsatzes unter Marktbedingungen  $Q_m$  hergeleitet. Die Modellierung erfolgt mit dem Ziel, die in der Realität nachgefragte Menge Antibiotika mit der sozial optimalen Menge Antibiotika zu vergleichen und Schlüsse für mögliche Interventionen zu ziehen. Dafür lässt sich der als dead weight loss (DWL) bezeichnete Wohlfahrtsverlust für die Abweichung der Realität von dem sozial optimalen Szenario berechnen.

Der Modellierung von Elbasha liegt die Annahme zugrunde, dass auf dem Markt für Antibiotika oligopolistischer Wettbewerb herrscht, auf dem  $n$  Firmen in Konkurrenz zueinander stehen. Dementsprechend ist  $MR(Q)$  eine von  $n$  abhängige Funktion, die sich bei steigendem  $n$  immer mehr  $MB^P(Q)$  annähert.

Geht man allerdings davon aus, dass Antibiotika verschiedener Klassen nicht ausreichend substituierbar sind, so ist anzunehmen, dass verschiedene Märkte für die einzelnen Antibiotika existieren, auf denen sowohl Monopolbedingungen (im Falle gültigen Patentschutzes) wie auch Wettbewerbsbedingungen (im Falle abgelaufenen Patentschutzes) herrschen können. Entsprechend können für die einzelnen Märkte zwei Gleichgewichtszustände modelliert und berechnet werden: Einer unter Monopolbedingungen (bei  $c = MR(Q)_{n=1}$ ) und einer unter Wettbewerbsbedingungen (bei  $c = MB^P(Q) = MR(Q)_{n=\infty}$ ). Der Einfachheit sei hierbei unterstellt, dass nach Ablauf der Patentlaufzeit vollkommener Wettbewerb herrscht.

Wie im Anhang detailliert beschrieben wird, lässt sich der DWL sowohl unter Wettbewerbsbedingungen ( $n = \infty$ ):

$$(1) \quad DWL_{n=\infty} = DWL_G = \left(1/2\right) \frac{\gamma Q(\Delta V \varepsilon R)^2}{P_{n=\infty} + 2\gamma \Delta V \varepsilon R},$$

als auch unter Monopolbedingungen bestimmen ( $n = 1$ ):

$$(2) \quad DWL_{n=1} = DWL_O = \left(1/2\right) \frac{\gamma Q(\Delta V \varepsilon R - (P_{n=1} + \gamma \Delta V \varepsilon R)/\gamma)^2}{P_{n=1} + 2\gamma \Delta V \varepsilon R}.$$

Der Wohlfahrtsverlust ist gemäß den dargestellten Gleichungen von folgenden Parametern abhängig: Der Preiselastizität der Nachfrage nach Antibiotika  $\gamma$ , dem gesamten Antibiotikaeinsatz  $Q$ , den Kosten einer Infektion mit einem resistenten Erreger  $\Delta V$ , der Elastizität der Verbreitung multiresistenter Erreger in Bezug auf die Höhe des Antibiotikakonsums  $\varepsilon$ , der Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit einem resistenten Erreger  $R$  und dem durchschnittlichen Preis  $P$  des jeweiligen Antibiotikums.

Im Folgenden wird der Einsatz von Ciprofloxacin im Universitätsklinikum Freiburg in Bezug auf die damit verbundene Wohlfahrtswirkung genauer betrachtet. Die Wahl fiel dabei nicht zufällig auf den Wirkstoff Ciprofloxacin. Das Breitspektrum-Antibiotikum Ciprofloxacin feiert seit Ablauf des Patentschutzes und der damit verbundenen Verfügbarkeit günstiger Generika (in Deutschland seit August 2001 verfügbar) einen weltweiten Siegeszug (Jensen et al., 2010). Gleichzeitig konnte in einigen jüngeren Studien gezeigt werden, dass der vermehrte Einsatz dieses Antibiotikums sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich die Verbreitung resistenter Erreger begünstigt (Al-

deyab et al., 2009; Aldeyab et al., 2008; Jensen et al., 2010; Kaier et al., 2009a; Kaier et al., 2009b; Monnet et al., 2004; Vernaz et al., 2008).

In Bezug auf die Verbreitung krankenhausspezifischer Infektionserreger spielten in den letzten Jahren in Deutschland hauptsächlich Gram-positive Bakterien wie der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Zwischenzeitlich haben sich jedoch vor allem Cephalosporin-resistente *Enterobacteriaceae* weltweit in Krankenhäusern verbreitet. Häufig sind sog. Extended-Spektrum-beta-Laktamasen (ESBL) für diese Resistenz verantwortlich, die vor allem in *Escherichia coli* und Klebsiellen, aber auch häufiger in *Enterobacter cloacae*, vorkommt. In der Konsequenz sind bei schweren Infektionen, wie Pneumonie oder Sepsis, selbst Breitspektrum-Cephalosporine für die Therapie dann nicht mehr geeignet. Auch die Zunahme von *Clostridium difficile* (*C.diff*) assoziierten Infektionen in Krankenhäusern haben nicht nur in der Fachwelt, sondern auch in der breiten Öffentlichkeit eine erhöhte Aufmerksamkeit für diesen seit langem bekannten Erreger geweckt. In Bezug auf die Verbreitung krankenhausspezifischer Infektionserreger wird daher insbesondere das Auftreten von MRSA, ESBL und *C.diff* in die vorliegende Analyse mit einbezogen.

Im Folgenden wird einerseits der direkte Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung vorgestellt und analysiert, inwieweit sich dieser als Elastizität resistenzbedingter Infektionen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika interpretieren lässt. Andererseits wird anhand von Verbrauchsdaten des Universitätsklinikums Freiburg die Eigenpreiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin anhand eines Logit-Nachfragemodell für heterogene Güter bestimmt. Schlussendlich wird aus den am Universitätsklinikum Freiburg erhobenen- und in der Literatur verfügbaren Daten die aus der Mehrnutzung günstiger, weil patentfreier, Antibiotika resultierende Wohlfahrtswirkung bestimmt.

### 3. Die Preiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin

Generell wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Kostendeckung die Preiselastizität der Nachfrage nach medizinischen Leistungen in Deutschland eher gering ist (Breyer et al., 2003). Geht man jedoch davon aus, dass der Patient – beziehungsweise der Arzt als dessen Intermediär – neben einem teuren Medikament auch ein billigeres wählen kann, stellt sich die Frage nach den Anreizen dies auch zu tun. Im stationären Bereich wurde in Deutschland im Januar 2003 auf das ökonomisch-medizinischen Klassifikationssystem der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) umgestellt. Aus Sicht der Patienten werden die stationären Leistungen zwar nach wie vor nach dem Sachleistungsprinzip abgerechnet, für die Krankenhäuser hat sich die Situation aber grundlegend verändert, da sie durch die Umsetzung der DRGs lediglich fixe, diagno-

sebezogene Erstattungen für die behandelten Patienten erhalten. Am Universitätsklinikum Freiburg werden die verantwortlichen Ärzte zudem regelmäßig durch die Klinikumsapotheker über aktuelle Arzneimittelpreise informiert. Ebenso sind die ungefähren täglichen Behandlungskosten in den allgemein verfügbaren Ratgebern zur Antibiotikatherapie enthalten (Frank, 2008). Der durchschnittliche Preis für eine Tagesdosis Ciprofloxacin zur oralen Verabreichung fiel am Universitätsklinikum Freiburg von inflationsbereinigten 4,76 € im Jahr 2000 auf 1,81 € im Jahr 2002, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass ab August 2001 neben dem Originalpräparat Ciprobay Generika der Hersteller Ratiopharm, Mylan dura, CT und Heumann pharma auf dem deutschen Pharmamarkt verfügbar waren. In den darauffolgenden Monaten und Jahren stiegen weitere Generikahersteller in den Markt für Ciprofloxacin ein (Oktober 2001: AbZ Pharma; August 2002: Sandoz; September 2002: Dolorgiet; April 2003: Aristo Pharma; Juni 2003: Fatol/Riemser; November 2003: AWD Pharma; Oktober 2006: Hikma Pharma). Der Abwärtstrend des Preises setzte sich daraufhin in den Folgejahren fort und seit dem Jahr 2006 kostet eine Tagesdosis Ciprofloxacin zur oralen Verabreichung weniger als einen Euro. Gleichzeitig stieg der Verbrauch von Ciprofloxacin von rund 17 Tagesdosen je 1000 Patiententage im Jahr 2000 auf zunächst 21 Tagesdosen im Jahr 2002 und rund 25 Tagesdosen in den Jahren 2003 und 2004.

Verschiedene Studien haben Preiselastizitäten der Nachfrage nach Antibiotika im ambulanten Bereich bestimmt (Baye et al., 1997; Filippini et al., 2006; Filippini et al., 2008). Im stationären Bereich hingegen liegt nur eine Studie von Ellison et al. Vor. Diese allerdings legt keine rein stationären Verbrauchsdaten, sondern Großhandelsdaten aus den USA zugrunde, die auch den stationären Verbrauch beinhalten (Ellison et al., 1997).

Zur Modellierung der Nachfrage nach Ciprofloxacin stützen sich die folgenden Berechnungen auf ein simples Logit-Nachfragemodell für heterogene Güter, das auf einer Arbeit von Berry zurückgeht (Nevo, 2000; Berry, 1994; Kaiser, 2006). Zunächst wird davon ausgegangen, dass der verschreibende Arzt bei der Wahl des Antibiotikums einem Nutzenmaximierungskalkül unterliegt. Der durch die Verschreibung eines Antibiotikums  $j$  zum Zeitpunkt  $t$  entstehende Nutzen wird beeinflusst durch den Preis  $p_{jt}$ . Des Weiteren wird der Nutzen durch nicht beobachtbare Aspekte wie der patientenspezifischen Indikation  $\lambda_{jt}$  und dem jeweiligen Ermessensspielraum des Arztes  $e_{jt}$  beeinflusst sowie durch nicht beobachtbaren wirkstoffspezifische Aspekte  $\xi_{jt}$ . Der individuelle Nutzen aus der Verschreibung eines Antibiotikums lässt sich demnach wie folgt modellieren:

$$(3) \quad u_{ijt} = \beta_1 + \beta_2 p_{jt} + \lambda_{jt} + e_{jt} + \xi_{jt}$$

Im Aggregat betrachtet lassen sich diverse Arzt- und Patienten-spezifische Indikatoren durch Marktanteile ersetzen, was die Bestimmung der Nachfrage

auf Grundlage verfügbarer Daten ermöglicht. Die daraus resultierende Logit-Nachfragefunktion lautet wie folgt:

$$(4) \quad \log(s_{jt}/s_{0t}) = \beta_1 + \beta_2 \log(p_{jt}) + \beta_3 \log(s_{jt|g}) + \xi_{jt},$$

wobei die nicht beobachtbaren wirkstoffspezifischen Aspekte  $\xi_{jt}$  den Fehlerterm repräsentieren. Da Antibiotika im Krankenhaus in einer enorm hohen Frequenz verabreicht werden (im Universitätsklinikum Freiburg durchschnittlich etwa 0,6 definierte Tagesdosen je Patiententag) lässt sich die Summe aller verabreichten Antibiotika  $M_t$  als potentieller Markt definieren. Wie in Formel (4) zu sehen ist entspricht die abhängige Variable dem Marktanteil des Antibiotikums  $j$  zum Zeitpunkt  $t$ ,  $s_{jt} = q_{jt}/M_t$ , relativ zum Marktanteil aller anderen verschriebenen Antibiotika  $s_{0t} = (M_t - q_{jt})/M_t$ , wobei  $q_{jt}$  als Verbrauch von Antibiotikum  $j$  zum Zeitpunkt  $t$  interpretiert werden kann. Die Variable  $s_{jt|g}$  hingegen repräsentiert den Marktanteil von Antibiotikum  $j$  innerhalb der jeweiligen Antibiotika-Klasse. Im Falle von Ciprofloxacin ist das die Klasse der Fluorchinolone.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die aus Sicht des Statistikers nicht beobachtbaren wirkstoffspezifischen Aspekte  $\xi_{jt}$  sowohl den Anbietern als auch den Nachfragern bekannt sind. Entsprechend ist vor einer Korrelation zwischen  $\xi_{jt}$  und  $p_{jt}$  auszugehen, da auf der Angebotsseite die wirkstoffspezifischen Aspekte  $\xi_{jt}$  bei der Preissetzung miteinkalkuliert werden. Die daraus resultierenden Endogenitätsprobleme, das auch auf die Variable  $s_{jt|g}$  zutrifft, lässt sich lösen durch ein Instrumentieren des Preises  $p_{jt}$  und des Marktanteils innerhalb der jeweiligen Antibiotika-Klasse  $s_{jt|g}$ . Dabei muss darauf geachtet werden, dass zwar eine starke Korrelation besteht zwischen den Instrumentenvariablen und den zu instrumentierenden Variablen  $p_{jt}$  und  $s_{jt|g}$ . Es darf aber keine Korrelation bestehen zwischen den Instrumentenvariablen und dem Fehlerterm  $\xi_{jt}$ , bzw. zwischen den Instrumentenvariablen und der abhängigen Variablen  $s_{jt}/s_{0t}$ . Die Wahl der geeigneten Instrumentenvariablen für  $p_{jt}$  basiert auf der Annahme, dass Preisschocks anderer Antibiotika positiv korreliert sind mit  $p_{jt}$ , aber nicht korreliert sind mit  $\xi_{jt}$ . Im Hinblick auf die bestehende Literatur lässt sich generell festhalten, dass sich  $p_{jt}$  durch die Charakteristika anderer Produkte instrumentieren lässt, wohingegen sich  $s_{jt|g}$  durch die Charakteristika von Produkten der gleichen Produktgruppe (Antibiotikaklasse) instrumentieren lässt (Nevo, 2001; Verboven, 1996).

Entsprechend fiel die Wahl der Instrumentenvariablen aus: Zur Instrumentierung von  $p_{jt}$  wurde der durchschnittliche gewichtete Preis einer Tagesdosis Breitspektrum-Antibiotika (alle Wirkstoffe der ATC-Codes J01DB, J01DC, J01DD, J01DE, J01MA) im UKL herangezogen. Zusätzlich wurde  $p_{jt}$  durch eine Wettbewerbsintensität-Dummy-Variable instrumentiert, die die Anzahl der Anbieter von Ciprofloxacin zur oralen Verabreichung auf dem deutschen Arzneimittelmarkt abbildet.<sup>1</sup> Zur Instrumentierung von  $s_{jt|g}$  wurde eine zweite

Wettbewerbsintensität-Dummy-Variable genutzt, die die Anzahl der Anbieter von allen anderen Fluorchinolonen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt abbildet. Die gewählten Instrumente sind sehr stark mit  $p_{jt}$  bzw.  $s_{jt|g}$  korreliert. Aufgrund der Möglichkeit der Überidentifikation des Modells wurde die Exogenität der gewählten Instrumente getestet. Schlussendlich kann die Nullhypothese, dass keine Korrelation zwischen  $\xi_{jt}$  und den Instrumenten besteht anhand des  $J$ -Tests (Sargan Test) nicht verworfen werden ( $p=0.93$ ).

Dem Ansatz von Berry (1994) folgend wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Preiselastelastizitäten anhand der verallgemeinerten Momentenmethode (GMM) geschätzt (Nevo, 2000; Berry, 1994). Grundlage der Berechnungen bildet ein Datensatz mit monatlichen Verbrauchsdaten und -Preisen des Universitätsklinikums Freiburg (Januar 2000 bis Oktober 2007). Der Antibiotikaeinsatz wurde in definierte Tagesdosen umgerechnet um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Wirkstoffen herzustellen. Monatliche Preise wurden anhand des Verbraucherpreisindexes adjustiert (2005=100).

Tabelle 1

**Die Preiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin**

	<i>Koeffizient</i>	<i>p-Wert</i>
Konstante	-2,238	<0,001
Preis	-0,157	<0,001
Marktanteil	0,515	<0,001
Adj. R <sup>2</sup>	0,525	

Wie in Tabelle 1 zu sehen ist lässt sich anhand der Nachfrage nach Ciprofloxacin am Universitätsklinikum Freiburg eine relativ schwache, aber dennoch statistisch signifikante ( $p<0.001$ ) Eigenpreiselastizität in Höhe von -0,157 bestimmen. Diese relativ schwache Preiselastizität erscheint wenig verwunderlich, wenn man beachtet, dass die Kosten des einzelnen Antibiotikums im stationären Bereich aufgrund der hohen Kosten des stationären Aufenthaltes deutlich schwächer wiegen als die reinen Medikamentenkosten im ambulanten Bereich.

<sup>1</sup> Hierbei ist zu beachten, dass sich der Markteintritt eines Anbieters an der Erteilung der Zulassung orientiert, die in der Regel für die unterschiedlichen Verabreichungsformen (oral und parenteral) separat vergeben wird. Die entsprechenden Informationen wurden den Zulassungsbescheiden der verschiedenen Anbieter entnommen. Siehe <http://www.fachinfo.de/>.

#### 4. Die Kosten krankenhausessoziierter Infektionen

Das Auftreten krankenhausessoziierter Infektionen wird zunehmend als eine Bedrohung des öffentlichen Gesundheitswesens betrachtet, da sie schwerwiegende medizinische, menschliche und ökonomische Auswirkungen nach sich ziehen (Kipp et al., 2004).

Zu den genauen Mehrkosten, die eine MRSA-Infektion in deutschen Kliniken verursacht, gibt es verschiedene Berechnungen (Geldner et al., 1999; Greiner et al., 2007; Kreutzer et al., 2002; Resch et al., 2009). Hervorzuheben ist davon insbesondere eine jüngere Studie, in der Resch et al. das Auftreten von MRSA in 11 deutschen Kliniken im Jahr 2004 analysieren. Das Besondere an der genannten Studie ist, dass Resch et al. alle MRSA-Fälle in Ihre Berechnungen mit einbeziehen, die im Jahr 2004 in den 11 Kliniken verzeichnet wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein MRSA-Patient durchschnittlich 8.198 € an Mehrkosten verursacht (Resch et al., 2009). Die genannten Mehrkosten beziehen sich auf die Mehrausgaben der Krankenkassen gemäß des in Deutschland verwendeten ökonomisch-medizinischen Klassifikationssystems der Diagnose-bezogenen Fallgruppen (DRGs). Die dem Krankenhaus tatsächlich entstehenden Kosten werden nicht bestimmt. Diese Ergebnisse stehen jedoch im Einklang mit der international verfügbaren Literatur: Jüngst veröffentlichte Literaturreviews verzeichnen die durchschnittlichen Zusatzkosten vom MRSA-Infektionen (jeweils im Vergleich mit einer angemessenen Kontrollgruppe) mit 6.916 US\$ (Sepsis, drei Studien), 7.731 US\$ (Pneumonie, eine Studie) und 13.901 US\$ (Wundinfektionen, eine Studie) (Maragakis et al., 2008; Shorr, 2007).

In Bezug auf *C.diff*-Infektionen wurde in einer jüngeren Krankheitskostenstudie an der Medizinischen Hochschule Hannover Mehrkosten je Infektionen in Höhe von 7.147 € bestimmt (Vonberg et al., 2008). Dieses Ergebnis ist ebenso im Einklang mit der international verfügbaren Literatur: die hierzu verfügbaren Kostenparameter bewegen sich zwischen 4.000 GB£ und 8,130 US\$ je *C.diff*-Infektion (Spencer, 1998; Wilcox et al., 1996).

Zu den Mehrkosten einer ESBL-Infektion in deutschen Krankenhäusern liegen unglücklicherweise keine Studien vor. Auch die international verfügbare Literatur ist wenig umfangreich: Lediglich zwei Studien bestimmen die Mehrkosten einer ESBL-Infektion, welche sich zwischen 9.620 US\$ und 16.450 US\$ bewegen (Lee et al., 2006; Schwaber et al., 2006). Für die weiteren Berechnungen wird daher zunächst von vorsichtig veranschlagten Mehrkosten in Höhe von 5.000 € je ESBL-Infektion ausgegangen. In der an die Analyse anschließenden Sensitivitätsanalyse wird dieser Wert jedoch nochmals hinterfragt werden.

## 5. Die Elastizität krankenhaussassoziierter Infektionen in Bezug auf den Einsatz von Fluorchinolonen

In verschiedenen Studien zum Einfluss des Einsatzes von Antibiotika auf das Resistenzlevel von MRSA konnte mittels linearer Regressionsanalysen der Einfluss verschiedener Antibiotika auf das Auftreten von krankenhaussassozierten Infektionen aufgezeigt werden (Aldeyab et al., 2008; Kaier et al., 2009a; Monnet et al., 2004; Vernaz et al., 2008).

In zwei dieser Studien konnte auch am Universitätsklinikum Freiburg ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Inzidenzdichten krankenhaussassoziierter Infektionen und dem Einsatz einzelner Antibiotika hergestellt werden. Hintergrund dieser Analysen war die Annahme, dass der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika einen gewissen Selektionsdruck auslösen und damit zur Verbreitung verschiedener Infektionserreger im Klinikum beitragen kann. Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass die untersuchten Inzidenzdichten krankenhaussassoziierter Infektionen (die Erreger MRSA, ESBL und *C.diff* wurden hierbei in separaten multivariaten Zeitreihenanalysen untersucht) und der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika positiv korreliert sind (Kaier et al., 2009a; Kaier et al., 2009b). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass innerhalb der Studienzeiträume (MRSA und *C.diff*: Januar 2003 bis Oktober 2007; ESBL: Januar 2005 bis Oktober 2007) ein einprozentiger Mehreinsatz von Fluoroquinolon-Antibiotika einen 1,12-prozentigen Anstieg der MRSA-Inzidenz, einen 4,43-prozentigen Anstieg der ESBL-Inzidenz sowie einen 1,01-prozentigen Anstieg der *C.diff*-Inzidenz zur Folge hatte (Kaier et al., 2009a; Kaier et al., 2009b). Der Einsatz von Fluoroquinolon-Antibiotika wiederum besteht zu ca. 60% aus dem Hauptwirkstoff Ciprofloxacin.

Dieser direkte Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung wird gemeinhin als Elastizität resistenzbedingter Infektionen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika bezeichnet. Die Ergebnisse der drei genannten Regressionsanalysen legen nahe, dass nicht nur die Resistenzrate, sondern insbesondere auch die Anzahl krankenhaussassoziierter Infektionen als Funktion des Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika gesehen werden kann. Da es sich in den genannten Zeitreihenanalysen um log-lineare Schätzmodelle handelt, lassen sich die Ergebnisse ohne weitere Transformationen als Elastizitäten interpretieren.

Letztendlich lässt sich festhalten, dass in den genannten Studien zu drei bedeutenden krankenhausspezifischen Infektionserregern Elastizitäten resistenzbedingter Infektionen in Bezug auf den Einsatz von Antibiotika bestimmt wurden, die allesamt darauf hindeuten, dass die Anzahl resistenzbedingter Infektionen als Funktion des Einsatzes einiger weniger Klassen von Breitspektrum-Antibiotika gesehen werden kann. Ein Einfluss des gesamten Antibiotikaeinsatzes auf die genannten Infektionserreger konnte in keiner der genann-

ten Regressionsanalysen gezeigt werden (Kaier et al., 2009a; Kaier et al., 2009b).

Ein nicht ganz unwichtiges Detail ist dabei, dass die zu diesem Thema bisher veröffentlichten ökonomischen Modellierungen des externen Effektes den Antibiotikaeinsatz nur als Ganzes berücksichtigen (Coast et al., 1996; Coast et al., 1998; Elbasha, 2003; Horowitz/Moehring, 2004; Laxminarayan/Brown, 2001; Phelps, 1989; Smith et al., 2006; Smith et al., 2005; Herrmann, 2010; Kaier, 2012). In den Beiden am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführten Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass lediglich der Einsatz von Breit-spektrum-Antibiotika die Anzahl krankenhausausschließender Infektionen beeinflusst (Kaier et al., 2009a; Kaier et al., 2009b).

Zudem konnte in bereits veröffentlichten Studien zum Antibiotikaeinsatz am Universitätsklinikum Freiburg gezeigt werden, dass der Einsatz einzelner Wirkstoffe von Breitspektrum-Antibiotika wie dem Ciprofloxacin infolge einer Verringerung des Preises substantiell angestiegen ist (Kaier, 2010). Als Folge dessen hat der Einsatz der beiden bedeutendsten Klassen von Breitspektrum-Antibiotika (der Fluorchinolone und der Cephalosporine) zwischen 2000 und 2007 deutlich zugenommen, wohingegen der Gesamteinsatz von Antibiotika relativ konstant blieb. Der Einsatz von Fluorchinolonen zur oralen Verabreichung, zu denen auch der hier untersuchte Wirkstoff Ciprofloxacin zählt, hat zwischen den Jahren 2000 und 2007 von rund 26 Tagesdosen je 1000 Patiententage auf rund 67 Tagesdosen je 1000 Patiententage zugenommen.

Dementsprechend wird in der folgenden Analyse des gleichgewichtigen Antibiotikaeinsatzes unter Einbeziehung der Resistenz davon ausgegangen, dass die oben bestimmte Eigenpreiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin im Wesentlichen dem Wechsel von Schmalspektrum-Antibiotika zu eben diesem Breitspektrum-Antibiotikum geschuldet ist.

## 6. Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse

Geht man nun davon aus, dass sich die Ergebnisse für Fluoroquinolon-Antibiotika auf den Einsatz von Ciprofloxacin eins zu eins übertragen lassen, lässt sich der Wohlfahrtsverlust, bedingt durch den Einsatz von Ciprofloxacin durch Einsetzen der in Tabelle 2 aufgeführten Parameter in die Formeln (1) und (2) für die Situation vor- und nach Ablauf des Patentschutzes bestimmen. Da von einem Einfluss von Ciprofloxacin auf alle drei untersuchten Infektionserreger ausgegangen wird, lassen sich die Formeln (1) und (2) entsprechend Formel (5) erweitern:

$$(5) \quad \Delta V_{\varepsilon R} = (\Delta V_{M_{RSA} \varepsilon_{M_{RSA}} R_{M_{RSA}}}) + (\Delta V_{ESBL \varepsilon_{ESBL} R_{ESBL}}) + (\Delta V_{C.diff \varepsilon_{C.diff} R_{C.diff}})$$

Anhand der Formeln (1) und (2) und der in Tabelle 2 aufgeführten Parameter lässt sich der Wohlfahrtsverlust für Ciprofloxacin vor und nach Markteintritt von Generika im August 2001 bestimmen. Für den Zeitraum vor August 2001 lässt sich der durchschnittliche monatliche Wohlfahrtsverlust von 610,12 € berechnen, was 0,70 € je eingesetzter DDD Ciprofloxacin entspricht. Für den Zeitraum nach dem Markteintritt von Generika hingegen lässt sich ein monatlicher Wohlfahrtsverlust von 55.985,94 € berechnen was 64,87 € je eingesetzter DDD Ciprofloxacin entspricht. Daraus lässt sich schließen, dass nach dem Markteintritt von Generika eine Übernutzung von Ciprofloxacin vorliegt und damit der positive Effekt des günstigeren Preises durch die aus der Mehrnutzung resultierenden Resistenzkosten überkompensiert wird.

Tabelle 2  
Die Höhe der Parameter

Parameter	Symbol	Wert	Quelle
Preiselastizität der Nachfrage nach Ciprofloxacin	$\gamma$	0,157	Eigene Berechnungen
Einsatz von Ciprofloxacin (in DDDs, Januar 2000 bis Oktober 2007)	$Q$	863	Eigene Berechnungen
Kosten von MRSA (in €)	$\Delta V_{MRSA}$	8198	(Resch et al. 2009)
Elastizität von MRSA-Infektionen in Bezug auf die Höhe des Einsatzes von Fluoroquinolonen	$\varepsilon_{MRSA}$	1,12	(Kaier et al. 2009a)
Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Infektion (Januar 2000 bis Oktober 2008)	$R_{MRSA}$	0,00311418	Eigene Berechnungen
Kosten von ESBL (in €)	$\Delta V_{ESBL}$	5000	(Lee et al. 2006; Schwaber et al. 2006)
Elastizität von ESBL-Infektionen in Bezug auf die Höhe des Einsatzes von Fluoroquinolonen	$\varepsilon_{ESBL}$	4,43	(Kaier et al. 2009b)
Wahrscheinlichkeit einer ESBL-Infektion (Januar 2000 bis Oktober 2008)	$R_{ESBL}$	0,00446107	Eigene Berechnungen
Kosten von <i>C.diff</i> -Infektionen (in €)	$\Delta V_{C.diff}$	7147	(Vonberg et al. 2008)
Elastizität von <i>C.diff</i> -Infektionen in Bezug auf die Höhe des Einsatzes von Fluoroquinolonen	$\varepsilon_{C.diff}$	1,01	(Kaier et al. 2009a)
Wahrscheinlichkeit einer <i>C.diff</i> -Infektion (Januar 2000 bis Oktober 2008)	$R_{C.diff}$	0,01888469	Eigene Berechnungen
Preis von Ciprobay (in €)	$P_{n=1}$	4,4	Eigene Berechnungen
Preis von Generika (in €)	$P_{n=\infty}$	1,35	Eigene Berechnungen

Schlussendlich stellt sich die Frage der Robustheit der einzelnen Parameter. Die Elastizität von AMR in Bezug auf die Höhe des Einsatzes von Fluoroquinolonen wurde beispielsweise auch für andere Kliniken bestimmt (Aldeyab et al. 2008; Vernaz et al. 2008). Die Ergebnisse der beiden Studien, die in Krankenhäusern in Belfast und Genf durchgeführt wurden lassen sich zu Elastizitäten in Höhe von 0,36 (Belfast) und 0,27 (Genf) transformieren (Kaier/Frank, 2009). Ein Verringern der in Tabelle 2 aufgeführten Elastizitäten auf ein vergleichbar geringeres Maß ( $\varepsilon_{MRSa} = \varepsilon_{ESBL} = \varepsilon_{C.diff} = 0,3$ ) würde unter der Ceteris-Paribus-Bedingung zur einem monatlichen Wohlfahrtsverlust in Höhe von 2.461,09 € im Monopolfall (vor dem August 2001) und 10.971,85 € im Wettbewerbsfall (nach dem Markteintritt von Generika im August 2001) führen.

Auch die Preiselastizität der Nachfrage nach Antibiotika wurde bereits an anderer Stelle errechnet. In der Schweiz beispielsweise wurde eine Eigenpreiselastizität von  $-0.561$  bis  $-0.66$  mit Hilfe von Daten aus dem ambulanten Bereich bestimmt (Filippini et al., 2008; Filippini et al., 2006). In den USA konnten ebenfalls für die ambulante Nachfrage nach Antibiotika Eigenpreiselastizitäten in Höhe von  $-0.785$  und  $-0.916$  bestimmt werden (Baye et al. 1997). In einer weiteren US-amerikanischen Studie wurde anhand von Großhandelsdaten zum Antibiotikaabsatz (und diese schließen den stationären Bereich erstmals mit ein) Eigenpreiselastizitäten zwischen  $-0.38$  und  $-2.87$  bestimmt (Ellison et al. 1997). Unter der Ceteris-Paribus-Bedingung würde ein Anheben der Eigenpreiselastizität ( $\gamma = 1$ ) zu einem jährlichen Wohlfahrtsverlust in Höhe von etwa 15,70 € im Monopolfall und 56.753,39 € im Wettbewerbsfall führen.

Bleibt noch die Frage, inwieweit die in Tabelle 2 aufgeführten Kostenparameter einen repräsentativen Wert darstellen. Aufgrund fehlender (deutscher) Vergleichsstudien lässt sich diese Frage schwerlich beantworten. Ein Verringern der in Tabelle 2 aufgeführten Kosten je Infektion auf ein vergleichbar geringeres Maß ( $\Delta V_{MRSa} = \Delta V_{ESBL} = \Delta V_{C.diff} = 2000$ ) würde unter der Ceteris-Paribus-Bedingung zur einem monatlichen Wohlfahrtsverlust in Höhe von 1.717,56 € im Monopolfall und 17.380,03 € im Wettbewerbsfall bzw. nach dem Markteintritt von Generika im August 2001, führen.

## 7. Diskussion

Die Fallstudie hat gezeigt, dass der übermäßige Einsatz von günstigem weil nicht mehr patentgeschütztem Ciprofloxacin deutliche Wohlfahrtsverluste nach sich ziehen kann. Die Verfügbarkeit von preisgünstigen Generika trägt damit gerade nicht zu einer simplen Verbilligung der Medikamente bei, was durchaus zu begrüßen wäre, sondern führt durch die Übernutzung von Ciprofloxacin und den damit verbundenen Resistenzkosten zu erheblichen Mehrkosten. Die genaue Höhe der zu tragenden Resistenzkosten und die Frage, inwieweit diese auf den Einsatz von Ciprofloxacin zurückzuführen sind, lassen sich durchaus

hinterfragen. Gerade die Sensitivitätsanalyse hat gezeigt, dass ein solches Hinterfragen die Höhe des Wohlfahrtsverlustes substanziell beeinflussen kann.

Ökonomische Maßnahmen zur Verminderung der AMR sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass ein Teil der AMR auf falsche Anreizsetzungen im Gesundheitssystem zurückzuführen ist. Auf der Nachfrageseite dienen die richtigen Anreize einem effizienten Einsatz von Antibiotika und beziehen sich auf das Entscheidungskalkül von Ärzten und Patienten. Die richtigen Anreize auf der Angebotsseite wiederum zielen darauf ab, die Investitionen in Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika zu vergrößern und beziehen sich auf das Entscheidungskalkül der einzelnen Pharmaunternehmen. Die Unsicherheit um die tatsächlichen Wirkungszusammenhänge, Kosten und Nutzen sind ein integraler Bestandteil des Problems antimikrobieller Resistenz und müssen bei der Bewertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden (Coast et al., 1998). In der Mikroökonomik werden zur Internalisierung externer Effekte die beiden Alternativen Besteuerung (Pigou-Steuer) und Verhandlung (Coase-Theorem) genannt (Varian, 1992). In der Literatur wird als Beispiel der Verhandlungslösung der Vorschlag unterbreitet, eine zentrale Instanz für den Einkauf von Antibiotika zu benennen, um die Verantwortung über den Einsatz von Antibiotika und dessen zukünftige Folgen bei einer Instanz zu bündeln (Horowitz/Moehring, 2004). Neben der einfachen Besteuerung wird auch die Möglichkeit benannt, zur Internalisierung eine bestimmte Menge Antibiotikazertifikate (ähnlich den Emissionszertifikaten im Europäischen Emissionsrecht) herauszugeben, um so den Markt über deren Preis entscheiden zu lassen (Smith/Coast, 1998).

Auf der Angebotsseite lässt sich die Problematik mit dem folgenden Satz zusammenfassen: „Die Antibiotika-Pipeline der Pharmazeutischen Industrie läuft trocken“ (Clarke, 2003). Dafür werden in der Literatur gleich mehrere Gründe genannt (Holzgrabe, 2004; Norrby et al., 2005; Projan, 2003), wobei immer wieder angeführt wird, dass Aufgrund der meist kurzen Behandlungsdauer mit Antibiotika die Einnahmemöglichkeiten geringer seien als beispielsweise bei Arzneimitteln gegen Herzkrankheiten und chronische Erkrankungen (Holzgrabe, 2004; Norrby et al., 2005; Projan, 2003).<sup>2</sup> Anreiz zur Investition in Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika ließe sich durch eine Ausweitung des Patentschutzes von Antibiotika setzen. Zusätzlich zu dem daraus resultierenden Innovationsanreiz versprechen sich Fischer und Laxminarayan (Fischer/Laxminarayan, 2005) durch die Ausweitung des Patentschutzes einen gemäßigten Einsatz der Ressource Antibiotika. Ebenso argumentieren Horowitz und Moehring (Horowitz/Moehring, 2004) und weisen darauf hin, dass Unternehmen der Pharmazeutischen Industrie, die Eigentumsrechte an Medikamenten besitzen, ein Interesse daran haben, die Wirksamkeit dieser Medika-

---

<sup>2</sup> Damit wird es paradoxerweise zum Verhängnis für Antibiotika, dass sie die Krankheiten gegen die sie eingesetzt werden auch wirklich heilen (Leeb, 2004).

mente über die Zeit zu gewährleisten. Ungeachtet der Diskussion, ob die Besteuerung, die dezentrale oder die zentralisierte Verhandlungslösung zu einer effizienteren Lösung des Problems führt, besteht die eigentliche Problematik eines Markteingriffes auf der Nachfrageseite darin, dass dessen wohlfahrtsökonomische Folgen schlicht unzureichend bekannt sind. Ähnlich sieht es bei einer Ausweitung des Patentschutzes aus, dessen mittelfristige Wirkung als Innovationsanreiz sich kaum abschätzen lässt.

## Literatur

- Adam, D.* (2006): Antibiotikatherapie: Fortschritte und Resistenzentwicklung, *Der Internist* 47, 758–763.
- Alanis, A. J.* (2005): Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?, *Archives of Medical Research* 36, 697–705.
- Aldeyab, M. A./Harbarth, S./Vernaz, N./Kearney, M. P./Scott, M. G./Funston, C./Savage, K./Kelly, D./Aldiab, M. A./McElnay, J. C.* (2009): Quasiexperimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, 2082–2088.
- Aldeyab, M. A./Monnet, D. L./Lopez-Lozano, J. M./Hughes, C. M./Scott, M. G./Kearney, M. P./Magee, F. A./McElnay, J. C.* (2008): Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62, 593–600.
- Baye, M. R./Maness, R./Wiggins, S. N.* (1997): Demand systems and the true subindex of the cost of living for pharmaceuticals, *Applied Economics* 29, 1179–1189.
- Berry, S. T.* (1994): Estimating discrete-choice models of product differentiation, *The Rand Journal of Economics* 25, 242–262.
- Breyer, F./Zweifel, P./Kifmann, M.* (2003): *Gesundheitsökonomie*, Berlin.
- Clarke, T.* (2003): Drug companies snub antibiotics as pipeline threatens to run dry, *Nature* 425, 225.
- Coast, J.* (2004): Is economic evaluation in touch with society's health values?, *British Medical Journal* 329, 1233–1236.
- Coast, J./Smith, R. D./Millar, M. R.* (1998): An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance, *Social Science & Medicine* 46, 29–38.
- Coast, J./Smith, R. D./Millar, M. R.* (1996): Superbugs: Should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation?, *Health Economics* 5, 217–226.
- Elbasha, E. H.* (2003): Deadweight loss of bacterial resistance due to overtreatment, *Health Economics* 12, 125–138.

- Ellison, S. F./Cockburn, I./Griliches, Z./Hausman, J. (1997): Characteristics of demand for pharmaceutical products: An examination of four cephalosporins, *The Rand Journal of Economics* 28, 426–446.
- Filippini, M./Masiero, G./Moschetti, K. (2006): Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland, *Health Policy* 78, 77–92.
- Filippini, M./Masiero, G./Moschetti, K. (2008): Small area variations and welfare loss in the use of outpatient antibiotics, *Health Economics, Policy and Law* 4, 55–77.
- Fischer, C./Laxminarayan, R. (2005): Sequential development and exploitation of an exhaustible resource: Do monopoly rights promote conservation?, *Journal of Environmental Economics and Management* 49, 500–515.
- Frank, U. (2008): *Antibiotika am Krankenbett*, Heidelberg.
- Geldner, G./Ruoff, M./Hoffmann, H.-J./Kiefer, P./Georgieff, M./Wiedeck, H. (1999): Eine Kostenanalyse von MRSA-Infektionen auf einer operativen Intensivstation, *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 34, 409–413.
- Greiner, W./Rasch, A./Kohler, D./Salzberger, B./Fatkenheuer, G./Leidig, M. (2007): Clinical outcome and costs of nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in haemodialysis patients, *Clinical Microbiology and Infection* 13, 264–268.
- Herrmann, M. (2010): Monopoly pricing of an antibiotic subject to bacterial resistance, *Journal of Health Economics* 29, 137–150.
- Hines, J. R. (1999): Three sides of Harberger Triangles, *The Journal of Economic Perspectives* 13, 167–188.
- Holzgrabe, U. (2004): Antibiotika-Entwicklung gestern und heute, *Chemotherapie Journal* 13, 142–147.
- Horowitz, J. B./Moehring, H. B. (2004): How property rights and patents affect antibiotic resistance, *Health Economics* 13, 575–583.
- Jansen, W. T. M./van der Bruggen, J. T./Verhoef, J./Fluit, A. C. (2006): Bacterial resistance: A sensitive issue – Complexity of the challenge and containment strategy in Europe, *Drug Resistance Updates* 9, 123–133.
- Jensen, U. S./Muller, A./Brandt, C. T./Frimodt-Moller, N./Hammerum, A. M./Monnet, D. L. (2010): Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65, 1286.
- Kaier, K. (2012): Economic implications of the dynamic relationship between antibiotic use and hospital-acquired infections, *Value in Health* 15, 87–93.
- Kaier, K. (2010): The impact of pricing and patent expiration on the demand for pharmaceuticals: an examination of the use of broad-spectrum antimicrobials, *Diskussionsbeiträge des Forschungszentrums Generationenverträge* 48.
- Kaier, K./Frank, U. (2009): An econometric view of the dynamic relationship between antibiotic consumption, hand disinfection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63, 630–631.

- Kaier, K./Frank, U.* (2010): Measuring the Externality of Antibacterial Use from Promoting Antimicrobial Resistance, *Pharmacoeconomics* 28, 1123–1128.
- Kaier, K./Frank, U./Hagist, C./Conrad, A./Meyer, E.* (2009b): The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains: a time-series analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63, 609–614.
- Kaier, K./Hagist, C./Frank, U./Conrad, A./Meyer, E.* (2009a): Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection, *Infection Control and Hospital Epidemiology* 30, 346–353.
- Kaiser, U.* (2006): Magazines and their companion websites: competing outlet channels?, *Review of Marketing Science* 4, 1–24.
- Kipp, F./Friedrich, A. W./Becker, K./Eiff, C.* (2004): Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme, *Deutsches Ärzteblatt* 101, A2045–2050.
- Kreutzer, J./Nußbaum, B./Bernd, L./Simank, H.-G.* (2002): Reale Kosten der MRSA-Osteitis, *Trauma und Berufskrankheit* 4, 344–349.
- Laxminarayan, R./Brown, G. M.* (2001): Economics of antibiotic resistance: A theory of optimal use, *Journal of Environmental Economics and Management* 42, 183–206.
- Lee, S. Y./Kotapati, S./Kuti, J. L./Nightingale, C. H./Nicolau, D. P./PharmD, F.* (2006): Impact of extended spectrum lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study, *Infection Control and Hospital Epidemiology* 27, 1226–1232.
- Leeb, M.* (2004): Antibiotics: A shot in the arm, *Nature* 431, 892–893.
- Maragakis, L. L./Perencevich, E. N./Cosgrove, S. E.* (2008): Clinical and economic burden of antimicrobial resistance, *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 6, 751–763.
- Monnet, D. L./MacKenzie, F. M./Lopez-Lozano, J. M./Beyaert, A./Camacho, M./Wilson, R./Stuart, D./Gould, I. M.* (2004): Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000, *Emerging Infectious Diseases* 10, 1432–1441.
- Nevo, A.* (2000): A Practitioner's Guide to Estimation of Random Coefficients Logit Models of Demand, *Journal of Economics & Management Strategy* 9, 513–548.
- Nevo, A.* (2001): Measuring Market Power in the Ready-to-Eat Cereal Industry, *Econometrica* 69, 307–342.
- Norrby, S. R./Nord, C. E./Finch, R.* (2005): Lack of development of new antimicrobial drugs: A potential serious threat to public health, *The Lancet Infectious Diseases* 5, 115–119.
- Phelps, C. E.* (1989): Bug/drug resistance. Sometimes less is more, *Medical Care* 27, 194–203.

- Projan, S. J.* (2003): Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery?, *Current Opinion in Microbiology* 6, 427–430.
- Resch, A./Wilke, M./Fink, C.* (2009): The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German hospitals, *European Journal of Health Economics* 10, 287–297.
- Schwaber, M. J./Navon-Venezia, S./Kaye, K. S./Ben-Ami, R./Schwartz, D./Carmeli, Y.* (2006): Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, 1257–1262.
- Shorr, A. F.* (2007): Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature, *Pharmacoeconomics* 25, 751–768.
- Smith, R. D./Coast, J.* (1998): Controlling antimicrobial resistance: A proposed transferable permit market, *Health Policy* 43, 219–232.
- Smith, R. D./Yago, M./Millar, M./Coast, J.* (2005): Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: The application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance, *Journal of Health Economics* 24, 1055–1075.
- Smith, R. D./Yago, M./Millar, M./Coast, J.* (2006): A macroeconomic approach to evaluating policies to contain antimicrobial resistance: A case study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Applied Health Economics and Health Policy* 5, 55–65.
- Spencer, R. C.* (1998): Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 5.
- Varian, H. R.* (1992): *Microeconomic Analysis*, New York.
- Verboven, F.* (1996): International price discrimination in the European car market, *The Rand Journal of Economics* 27, 240–268.
- Vernaz, N./Sax, H./Pittet, D./Bonnabry, P./Schrenzel, J./Harbarth, S.* (2008): Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62, 601–607.
- Vonberg, R. P./Reichardt, C./Behnke, M./Schwab, F./Zindler, S./Gastmeier, P.* (2008): Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, *Journal of Hospital Infection* 70, 15–20.
- Wilcox, M. H./Cunniffe, J. G./Trundle, C./Redpath, C.* (1996): Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection, *Journal of Hospital Infection* 34, 23–30.

## Anhang

### Die Bestimmung des DWL

Zur Modellierung des sozial optimalen Antibiotkakonsums mittels eines Cournot-Nash Gleichgewichts bestimmt Elbasha (Elbasha 2003) zunächst die inverse Nachfragefunktion nach Antibiotika in Abhängigkeit vom jeweiligen

Antibiotikalevel  $x$  und der Wahrscheinlichkeit einer resistenten Infektion  $R$ , die als vom gesamten Antibiotikakonsum  $Q$  abhängige Funktion dargestellt wird. Zur Vereinfachung wird weder zwischen Art und Schwere der Infektion noch zwischen verschiedenen Bakterien als deren Ursache unterschieden.

Die Nachfragefunktion bei einer Antibiotika-sensiblen Infektion  $D_s$  wird von mit  $D_s(x) = a - \alpha x$  beschrieben und die Nachfragefunktion im Falle einer resistenten Infektion beträgt entsprechend  $D_r(x) = a - \Delta V - \alpha x$ . Unter der Annahme, dass das Resistenzlevel eine positive Funktion des gesamten Antibiotikaeinsatzes  $Q$  ist,  $R(Q) = h + \theta Q$ , beträgt der Grenznutzen des Einsatzes von Antibiotika

$$R(Q)D_r(x) + (1 - p(Q))D_s = a - \alpha x - \Delta Vh - \Delta V\theta Q.$$

Die marginalen Kosten  $c$  der Produktion von Antibiotika werden als konstant angenommen, was den – bei neoklassischen Produktionsfunktionen üblichen – konstanten Skalenerträgen entspricht. Die positiven Wohlfahrtseffekte des Antibiotikaeinsatzes werden nach dem Konzept der Konsumenten – und der Produzentenrente als Fläche zwischen der Kostengeraden und der Nachfragefunktion nach Antibiotika berechnet (Varian 1992). Da die Nachfragefunktion als von  $R(Q)$  abhängige Funktion definiert ist, kann von einer den externen Effekt einbeziehenden Wohlfahrtsbetrachtung gesprochen werden. Der erwartete Wohlfahrtseffekt  $W$  aus dem Einsatz vom  $Q$  Einheiten Antibiotika beträgt damit

$$W(Q) = \int_0^Q (a - \Delta Vh - \alpha x - \Delta V\theta Q - c) dx.$$

Gemäß dem Wohlfahrtsmaximierungskalkül erster Ordnung  $dW/dQ = 0$  ist das optimale Level des Einsatzes von Antibiotika unter Einbeziehung der Resistenz erreicht, wenn  $a - \Delta Vh - \alpha Q - 2\theta \Delta V Q = c$ . Dies führt, aufgelöst auf  $Q$ , zu der sozial optimalen Menge Antibiotika:

$$Q_e = (a - \Delta Vh - c) / (\alpha + 2\theta \Delta V).$$

Elbasha modelliert das Oligopol für  $n$  Firmen im Markt, die ihre individuelle gewinnmaximale Menge Antibiotika  $q_i$  bestimmen, indem die jeweilige Nachfrage nach Antibiotika in die Überlegungen miteinbezogen und das Angebot der Wettbewerber als fix angenommen wird. Der erwartete Gewinn einer Firma  $i$  entspricht damit

$$\pi_i = \left( a - \Delta Vh - (\alpha + \Delta V\theta) \sum_j q_j - c \right) q_i.$$

Die Berechnung des Gleichgewichtspunktes im Cournot-Oligopol erfolgt durch Gleichsetzen der Grenzertragsfunktion  $a - \Delta Vh - (\alpha + \Delta V\theta) \sum_i q_i - (\alpha + \Delta V\theta)q_i$  mit den Grenzkosten  $c$ , unter der Annahme, dass  $q_i$  für alle  $i$  identisch groß ist und  $\sum_i q_i = Q$ . Durch Auflösen auf  $Q$  erhält man die Gleichgewichtsmenge:

$$Q_o = \frac{n}{n+1} \frac{a - \Delta Vh - c - \tau}{\alpha + \Delta V\theta}.$$

Durch Einsetzen von  $Q_o$  in die private Grenznutzenfunktion  $a - \Delta Vh - \Delta V\theta Q - \alpha Q$  lässt sich der Gleichgewichtspreis im Oligopol berechnen:

$$P_o = \frac{a - \Delta Vh + nc}{n+1}.$$

Die Grenzertragsfunktion  $MR(Q)$  lässt sich umformen in  $a - \Delta Vh - (\alpha + \Delta V\theta)(1+n)Q/n$ . Die Höhe des DWL lässt sich durch die Berechnung der Fläche von *GFK* bzw. *KMN* mittels der Formel  $(1/2)(Q_o - Q_e)(MR(Q_o) - MB^s(Q_o))$  bestimmen. Dabei wird zur Bestimmung des DWL das sogenannte Harbergerdreieck gewählt, das vor allem zur Messung von Wohlfahrtsverlusten unter imperfekten Wettbewerbsbedingungen verwendet wird (Hines 1999). Durch Einsetzen der Formeln für  $Q_e$ ,  $MR(Q)$  und  $MB^s(Q)$  lässt sich das DWL bestimmen:

Zunächst erhält man

$$\left(\frac{1}{2}\right)Q_o \frac{(\alpha + 2\Delta V\theta - \frac{n+1}{n}(\alpha + \Delta V\theta))}{\alpha + 2\Delta V\theta} \left((\alpha + 2\Delta V\theta) - \frac{1+n}{n}(\alpha + \Delta V\theta)\right)Q_o,$$

was sich durch multiplizieren der beiden Klammern zunächst zu

$$\left(\frac{1}{2}\right) \frac{Q_o^2 (\alpha + 2\Delta V\theta - \frac{n+1}{n}(\alpha + \Delta V\theta)) ((\alpha + 2\Delta V\theta) - \frac{1+n}{n}(\alpha + \Delta V\theta))}{\alpha + 2\Delta V\theta}$$

und durch ausmultiplizieren und zusammenfassen schließlich zu

$$\left(\frac{1}{2}\right) \frac{Q_o^2 \left( (\alpha + 2\Delta V\theta)^2 - 2\left(\frac{1+n}{n}\right)(\alpha + 2\Delta V\theta)(\alpha + \Delta V\theta) + \left(\frac{1+n}{n}\right)^2 (\alpha + \Delta V\theta)^2 \right)}{\alpha + 2\Delta V\theta}$$

umformen lässt. In der Klammer lässt sich die zweite binomische Formel anwenden wodurch der Term zu

$$\left(\frac{1}{2}\right) \frac{Q_o^2 \left( (\alpha + 2\Delta V\theta) - \left(\frac{1+n}{n}\right)(\alpha + \Delta V\theta) \right)^2}{\alpha + 2\Delta V\theta}$$

vereinfacht werden kann. Durch erneutes Ausmultiplizieren der Klammer erhält man

$$\left(\frac{1}{2}\right) \frac{Q_o^2 \left(\alpha + 2\Delta V\theta - \frac{\alpha}{n} - \alpha - \frac{\Delta V\theta}{n} - \Delta V\theta\right)^2}{\alpha + 2\Delta V\theta},$$

was sich wiederum zu

$$DWL = \left(\frac{1}{2}\right) \frac{Q_o^2 (\Delta V\theta - (\alpha + \Delta V\theta) / n)^2}{\alpha + 2\Delta V\theta}$$

vereinfachen lässt.

Elbasha folgend lässt sich die Preiselastizität der Nachfrage nach Antibiotika als  $\gamma = P / (\alpha Q)$  und die Elastizität von AMR in Bezug auf die Höhe des Antibiotikakonsums als  $\varepsilon = \theta Q / R$  definieren. Durch Einsetzen der daraus abgeleiteten Umformungen  $\alpha = P / Q\gamma$  und  $\theta = R\varepsilon / Q$  in das DWL erhält man

$$DWL = \left(\frac{1}{2}\right) \frac{\gamma Q_o (\Delta V\varepsilon R - (P_o + \gamma \Delta V\varepsilon R) / n\gamma)^2}{P_o + 2\gamma \Delta V\varepsilon R}.$$

Das von Elbasha für den oligopolistischen Wettbewerb konzipierte DWL lässt sich durch einsetzen von  $n$  (1 bzw.  $\infty$ ) für den Fall vollständigen Wettbewerbs,

$$(1) \quad DWL_{n=\infty} = \left(\frac{1}{2}\right) \frac{\gamma Q (\Delta V\varepsilon R)^2}{P_{n=\infty} + 2\gamma \Delta V\varepsilon R},$$

und den Monopolfall,

$$(2) \quad DWL_{n=1} = \left(\frac{1}{2}\right) \frac{\gamma Q (\Delta V\varepsilon R - (P_{n=1} + \gamma \Delta V\varepsilon R) / \gamma)^2}{P_{n=1} + 2\gamma \Delta V\varepsilon R}$$

umformen.