

Originalarbeit

Antibiotikaresistenz von E. coli bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion

Eine prospektive Kohortenstudie der Jahre 2015/2016 (SARHA-Studie) im Vergleich mit Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)

Anja Klingenberg, Ines Noll, Niklas Willrich, Marcel Feig, Dagmar Emrich, Edith Zill, Annegret Krenz-Weinreich, Wiltrud Kalka-Moll, Klaus Oberdorfer, Guido Schmiemann, Tim Eckmanns

Abteilung für Infektions-
epidemiologie,
Robert Koch-Institut,
Berlin: Anja Klinge-
berg, Dr. rer. nat.
Niklas Willrich, Dr.
med. Tim Eckmanns,
Marcel Feig, Ines Noll
Charité – Universi-
tätsmedizin Berlin:
Anja Klingenberg

LADR GmbH, Medizi-
nisches Versorgung-
szentrum Plön: Dr.
med. Annegret
Krenz-Weinreich

MVZ Dr. Stein und
Kollegen GbR,
Mönchengladbach:
Prof. Dr. med. Wiltrud
Kalka-Moll

MVZ Labor Dr.
Limbach & Kollegen
GbR, Heidelberg:
Dr. med. Klaus
Oberdorfer

Medizinisches
Versorgungszentrum,
Labor 28 GmbH,
Berlin: Dr. med. Edith
Zill, Dagmar Emrich

Universität Bremen,
Institut für Public
Health und Pflegefor-
schung, Abteilung 1:
Versorgungsför-
schung, Bremen:
PD Dr. med. Guido
Schmiemann

Zusammenfassung

Hintergrund: Da bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) keine mikrobiologische Diagnostik empfohlen wird, wird die Resistenzsituation in Bezug auf HWI in Routinedaten nicht angemessen abgebildet. Es wurde die Empfindlichkeit von Escherichia coli (E. coli) gegenüber Trimethoprim (TMP) und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol, [TMP/SMX]) bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen untersucht und mit den Resistenzdaten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) verglichen.

Methode: Niedergelassene Allgemeinmediziner und Internisten rekrutierten prospektiv alle volljährigen Patienten mit Symptomen einer Harnwegsinfektion. Von Mai 2015 bis Februar 2016 wurde von jedem Studienteilnehmer eine Urinprobe mikrobiologisch untersucht und dokumentiert, ob es sich um eine komplizierte oder unkomplizierte HWI handelte.

Ergebnisse: 1 245 Studienteilnehmer aus 58 Arztpraxen wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 877 Teilnehmern waren Erreger in der Urinkultur nachweisbar (davon 74,5 % E. coli). Bei den E.-coli-positiven HWI wurden 52,4 % als unkompliziert und 47,6 % als kompliziert eingestuft. Der Anteil resistenter E. coli gegenüber TMP und TMP/SMX bei unkomplizierten HWI lag bei 15,2 % beziehungsweise 13,0 %. Die entsprechenden Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS; HWI nicht differenziert) von 2015 belaufen sich auf 25,3 % beziehungsweise 24,4 %. Studienteilnehmer mit vorangegangener Antibiotikagabe hatten mit 30,9 % die höchsten Resistenzanteile, gefolgt von Patienten, die an mindestens zwei HWI innerhalb von sechs Monaten (28,9 %) erkrankt waren.

Schlussfolgerung: Die Resistenz von E. coli gegenüber TMP war bei unkomplizierten HWI in der Studienstichprobe signifikant niedriger als in den Routinedaten von ARS. Entsprechend kann TMP zur kalkulierten Therapie der unkomplizierten HWI eingesetzt werden. TMP/SMX gilt aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils als zweite Wahl. Surveillance-Systeme, die auf Routinedaten basieren, stellen keine repräsentative Datengrundlage für die Beurteilung der Resistenzlage bei unkomplizierten HWI dar.

Zitierweise

Klingenberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, Krenz-Weinreich A, Kalka-Moll W, Oberdorfer K, Schmiemann G, Eckmanns T: Antibiotic-resistant E. coli in uncomplicated community-acquired urinary tract infection—a prospective cohort study from 2015/16 (the SARHA study) compared with data from the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 494–500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494

Harnwegsinfektionen (HWI) sind im ambulanten Bereich eine der häufigsten bakteriellen Infektionen und somit einer der häufigsten Gründe für die Verschreibung eines Antibiotikums (1–3). Im Jahr 2013 lag die Prävalenz der Diagnose Harnwegsinfektion (N39.0) beziehungsweise akute Zystitis (N57.0) bei 7,3 / 1,7 % aller weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahre der Barmer GEK (4). Die Mehrheit der ambulant erworbenen HWI manifestiert sich in Form einer akuten Zystitis, der Begriff unkomplizierte HWI repräsentiert in dieser Studie daher primär die akute unkomplizierte Zystitis (5). Der häufigste Erreger mit 70–80 %

ist Escherichia coli (E. coli) (6–8). Bei komplizierten Harnwegsinfektionen, die durch das Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, Folgeschäden oder ein Therapieversagen definiert sind, wird vor Therapiebeginn eine mikrobiologische Diagnostik des Urins empfohlen, ebenso bei Schwangeren und Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen, wovon insbesondere junge gesunde Frauen betroffen sind, findet man ein schmales Spektrum an Erregern, für die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die antibiotische Empfindlichkeit vorhersagen lässt. (9). Die routinemäßige Durch-

führung einer Urinkultur wird aus praktikablen und ökonomischen Gründen nicht empfohlen, stattdessen erfolgt eine kalkulierte antibiotische Therapie (6, 10).

Grundlage der Erstellung von Therapieempfehlungen für die kalkulierte Antibiotikatherapie sind Resistenzdaten aus epidemiologischen Studien oder aus Surveillance-Systemen wie beispielsweise der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). ARS ist ein am Robert Koch-Institut etabliertes laborgestütztes Surveillance-System, das zum Ziel hat, Referenzdaten zur Resistenzlage in der ambulanten sowie stationären Versorgung bereitzustellen (11, 12).

Antibiotikaresistenzen unterliegen zeitlichen und regionalen Unterschieden (13). Durch die Möglichkeit, regelmäßig aktuelle Daten zu liefern, stellt ARS eine essenzielle Grundlage für die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums bei der kalkulierten Therapie dar. Im Fall von unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist dies problematisch. Da routinemäßig keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt wird, sind unkomplizierte HWI in den Surveillance-Routinedaten unterrepräsentiert. Vielmehr bilden die Referenzdaten zur Resistenz von Erregern aus Urinkulturen aus der ambulanten Versorgung überwiegend die Situation bei komplizierten HWI ab. Weil bei dieser Form – im Gegensatz zu den unkomplizierten HWI – ein breiteres Erregerspektrum sowie höhere Resistenzanteile zu erwarten sind, wird die Resistenzlage im Hinblick auf unkomplizierte Harnwegsinfektionen überschätzt (14–17). Die vermeintlich hohen Resistenzanteile können zur Folge haben, dass eigentlich geeignete Antibiotika nicht mehr als erste Wahl bei unkomplizierten HWI empfohlen werden und anstelle dessen vermehrt auf Reserveantibiotika mit einem breiteren Spektrum zurückgegriffen wird.

Trimethoprim (TMP) und Cotrimoxazol (TMP/SMX) sind überwiegend gut verträgliche und kostengünstige Präparate, die in der Vergangenheit in der empirischen Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion als Mittel der Wahl galten. Zur Gewährleistung eines optimalen Nutzens dieser Antibiotika bei der kalkulierten Therapie sollten die Resistenzanteile unter 20 % liegen (6, 13, 18). Aufgrund von Resistenzanteilen deutlich über 20 % galten TMP und TMP/SMX entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie von 2010 nicht mehr als Substanz der ersten Wahl zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen (6, 8, 19). Dennoch zählten sie in Deutschland weiterhin zu den am häufigsten verordneten Antibiotika bei Harnwegsinfektionen (4). In der 2017 herausgebrachten überarbeiteten Fassung der klinischen Leitlinie wird TMP wieder als erste Wahl empfohlen (6, 20).

Die Zielsetzung der Studie ist zum einen, aktuelle Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit von *E. coli* bei ambulant erworbenen unkomplizierten HWI zur Verfügung zu stellen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die Resistenzanteile bei unkomplizierten HWI in ARS-Daten überschätzt werden. Die Ergebnisse sollen helfen, die Frage zu klären,

TABELLE 1

Erregernachweis bei Studienteilnehmern mit positiver Urinkultur

Erreger	Anzahl	Prozent *1
<i>Escherichia coli</i>	653	74,5
<i>Enterococcus</i> spp. *2	73	8,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	5,5
Streptokokken Gruppe B/S. <i>agalactiae</i>	35	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	34	3,9
<i>Citrobacter</i> spp. *3	19	2,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	17	1,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	1,3
weitere	132	15,1
Summe	1 022	

Mehrfachnennungen waren möglich

*1 Summe ergibt mehr als 100 %, da auf Anzahl Studienteilnehmer mit positiver Urinkultur bezogen und in 14,6 % der Fälle mehr als ein Erreger in der Urinprobe nachweisbar war.

*2 *Enterococcus* spp. setzt sich zusammen aus *Enterococcus* spp., *E. faecalis*, *E. faecium* und *E. gallinarium*

*3 *Citrobacter* spp. setzt sich zusammen aus *Citrobacter amalonaticus*, *C. freundii*, *C. braakii* und *C. koseri*

in welcher Form ARS-Routinedaten von Urinkulturen für die Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI künftig genutzt werden können.

Methode

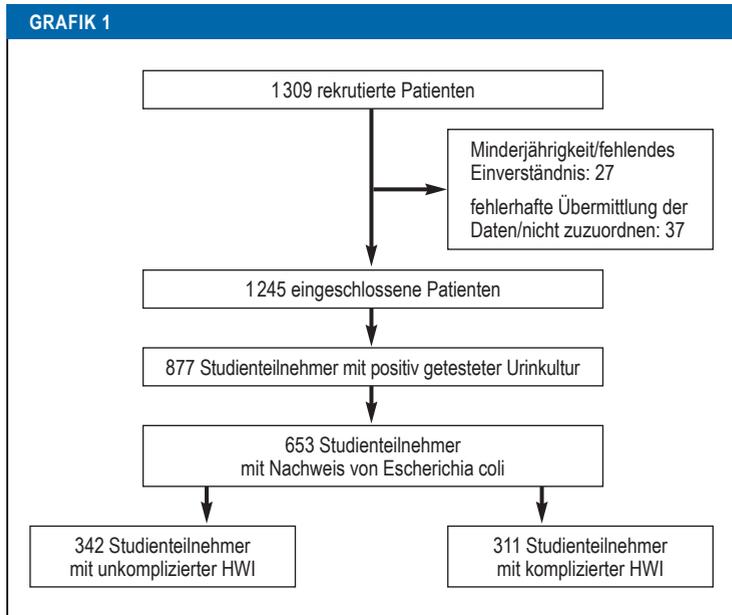
In der SARHA-Studie (Surveillance der Antibiotikaresistenz von Harnwegsinfektionen, die ambulant erworben wurden) wurde der aktuelle Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber TMP, TMP/SMX und weiteren Antibiotika bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen ermittelt. Das Resultat wurde mit der Resistenzsituation bei komplizierten HWI, in den teilnehmenden Praxen im Jahr vor dem Studienzeitraum sowie den ARS-Resistenzdaten aus Urinkulturen von internistischen/allgemeinmedizinischen Praxen verglichen.

Stichprobe

Aus der Gesamtheit der 40 im Jahr 2015 an ARS teilnehmenden mikrobiologischen Labore wurden vier Labore nach folgenden Kriterien für die Studie rekrutiert:

- regelmäßige Übermittlung von Daten aus der ambulanten Versorgung zu Erreger und Resistenz von Urinproben verschiedener Regionen Deutschlands
- Interesse an der Studienteilnahme.

Von Mai 2015 bis Februar 2016 wurden über die teilnehmenden Labore niedergelassene internistisch und hausärztlich tätige Ärzte, die von den Laboren versorgt werden, rekrutiert. Alle in den Praxen vorstelligen Patienten ab 18 Jahren mit der klinischen Symptomatik einer Harnwegsinfektion (Dysurie, häufiger Harndrang)



Zusammensetzung der Studienpopulation
HWI, Harnwegsinfektion

wurden bei vorliegender Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen. Von jedem Studienteilnehmer wurde eine Urinprobe abgegeben. Eine mikrobiologische Diagnostik wurde bei allen Urinproben, unabhängig von der Empfehlung in der S3-Leitlinie, durchgeführt.

Mikrobiologie

Erregeridentifizierung und Resistenztestung erfolgten mit automatisierten Systemen. Der Nachweis einer Keimzahl von $\geq 10^3$ Kolonienbildenden Einheiten (KBE)/mL wurde als positive Urinkultur gewertet (21, 22). Neben TMP und TMP/SMX waren folgende Antibiotika Bestandteil der Empfindlichkeitsprüfung: Fosfomycin, Nitrofurantoin, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Ciprofloxacin. Die Ergebnisse wurden nach den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert.

Erhebungsbogen

Im Erhebungsbogen wurden Geburtsjahr und -monat, Geschlecht und folgende Faktoren erfasst:

- Schwangerschaft
- Diabetes mellitus
- Dauerkatheter
- Immunsuppression
- funktionelle/anatomische Besonderheiten
- urologische/renale Erkrankungen
- Antibiotikatherapie in den zurückliegenden zwei Wochen
- Häufigkeit des Auftretens von Harnwegsinfektionen innerhalb der letzten sechs Monate.

Zusätzlich wurde von den behandelnden Ärzten angegeben, ob sie eine Urinkultur auch unter Routinebedingungen angefordert hätten oder dies nur im Rahmen der Studie der Fall war.

Statistische Methoden

Die Datenanalyse wurde mit R 3.3.1 durchgeführt (23). Konfidenzintervalle (95 %) für Proportionen wurden mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet (24).

In einer univariablen Analyse und multivariablen Analyse wurde mithilfe von logistischer Regression die Assoziation unterschiedlicher Faktoren mit der Resistenz gegenüber TMP beziehungsweise TMP/SMX bei Studienteilnehmern mit Nachweis von E. coli überprüft. Mit p_{corr} werden für multiples Testen korrigierte p-Werte bezeichnet. Unkorrigierte p-Werte sind als deskriptiv zu verstehen.

Eine detaillierte Beschreibung des Surveillance-Systems ARS, der Vergleichsgruppen sowie weitere Details der verwendeten statistischen Methoden sind im *eMethodenteil* zu finden.

Ethikantrag

Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Studiendurchführung liegt vor (Nummer EA2/008/15).

Ergebnisse

Stichprobe

Vier Labore aus verschiedenen Regionen Deutschlands (Norden, Osten, Westen, Südwesten) nahmen an der Studie teil (*eGrafik 1*). In 58 Praxen wurden insgesamt 1 309 Patienten rekrutiert. 1 245 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und deren Daten ausgewertet. Gründe für einen Ausschluss waren fehlendes Einverständnis, Minderjährigkeit oder fehlende Übereinstimmung von Probe und Patientendaten.

Bei 877 (70,4 % von 1 245) aller eingeschlossenen Studienteilnehmer (800 [91,2 %] Frauen/77 [8,8 %] Männer) lag eine positiv getestete Urinkultur vor. Das durchschnittliche Alter von Frauen mit Nachweis eines HWI lag bei 57,5 Jahren (Standardabweichung [SD] 16,1; Range 18–95), bei Männern bei 68,3 Jahren (SD 20,9; Range 25–96).

Bei 749 Proben (85,4 % der Proben mit positiver Urinkultur) war nur ein Erreger nachweisbar, bei 128 (14,6 %) mehr als ein Erreger. E. coli war in 653 Proben (74,5 %) der häufigste nachgewiesene Erreger (*Tabelle 1*). Die Häufigkeit des Auftretens weiterer Angaben sind in *eTabelle 1* zu finden. Bei 342 (52,4 %) der Proben mit E.-coli-Nachweis wurde die Harnwegsinfektion als unkompliziert gewertet, bei 311 (47,6 %) als kompliziert (*Grafik 1*).

Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung

Bei der Empfindlichkeitsprüfung wurden zum Teil nicht alle Antibiotika untersucht. Bei Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin lag der Anteil getesteter Isolate unter 50 %, bei allen anderen Antibiotika bei über 90 %. Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der für das jeweilige Antibiotikum getesteten Isolate.

Der Resistenzanteil von E. coli gegenüber TMP und TMP/SMX lag bei unkomplizierten HWI bei

TABELLE 2

Resistenzanteile von E. coli gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol

Vergleichsgruppe	Anzahl Arztpraxen (n)	Trimethoprim			Cotrimoxazol		
		R in %	95%-KI	n getestet	R in %	95%-KI	n getestet
Studie unkomplizierte HWI	58	15,2	[11,3; 19,2]	315	13,0	[9,4; 16,7]	330
Studie komplizierte HWI	58	26,1	[21,0; 31,3]	283	23,3	[18,5; 28,0]	301
Studienpraxen Mai 2014 bis Februar 2015 *1	51*2	23,4	[18,4; 28,5]	273	22,6	[19,0; 26,2]	526
ARS 2014	6909	24,6	[23,9; 25,4]	13020	25,4	[25,0; 25,8]	47149
ARS 2015	11235	25,3	[24,6; 25,9]	18347	24,4	[24,0; 24,7]	59653
ARS 2016	13962	25,0	[24,6; 25,5]	32456	23,2	[22,9; 23,5]	75035

*1 Zeitraum liegt ein Jahr vor dem Studienzeitraum. ARS-Routinedaten ohne Differenzierung zwischen unkomplizierten/komplizierten HWI

*2 Aus diesem Zeitraum liegen Daten von 51 der insgesamt 58 Studienpraxen in ARS vor.

ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance; HWI, Harnwegsinfektion; KI, Konfidenzintervall; R, Resistenzanteil

15,2 % beziehungsweise 13,0 % und bei komplizierten HWI bei 26,1 % beziehungsweise 23,3 %, mit entsprechenden Resistenzanteilen von 25,3 % beziehungsweise 24,4 % in den ARS-Routinedaten von Urinproben aus dem Jahr 2015 (Tabelle 2).

Die höchsten Resistenzanteile bezogen auf die Zusatzangaben waren bei Studienteilnehmern mit vorangegangener Antibiotikaeinnahme mit 30,9 % gegenüber TMP (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: [20,2; 43,3]) beziehungsweise 27,1 % gegenüber TMP/SMX (95%-KI: [17,2; 39,1]) sowie mit Auftreten von mindestens zwei HWI innerhalb der letzten sechs Monate mit 28,9 % (95%-KI: [22,7; 35,6]) beziehungsweise 25,0 % (95%-KI: [19,3; 31,4]) zu finden.

In der univariablen Analyse war der Resistenzanteil von E. coli gegenüber TMP und TMP/SMX mit dem Auftreten ≥ 2 HWI innerhalb der letzten sechs Monate statistisch signifikant assoziiert (TMP: Odds Ratio [OR] = 2,09; 95%-KI: [1,39; 3,13], $p_{\text{corr}} = 0,0035$, TMP/SMX: OR = 1,97, 95%-KI: [1,3; 2,98], $p_{\text{corr}} = 0,013$). Bei den weiteren untersuchten Faktoren ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation (eTabelle 2). Die Ergebnisse der multivariablen Analyse sind in eTabelle 3 dargestellt.

Die nach Laboren beziehungsweise Regionen stratifizierte Resistenzanteile von E. coli gegenüber TMP zeigten geringe Unterschiede in Bezug auf unkomplizierte HWI, während die Resistenzanteile der komplizierten HWI zwischen den verschiedenen Regionen stärker variierten (Tabelle 3). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Die Empfindlichkeitsprüfung weiterer Antibiotika bei unkomplizierten HWI ergab niedrige Resistenzanteile für Nitrofurantoin (0,6 %), Fosfomycin (0,6 %) und Ciprofloxacin (4,5 %) sowie hohe Resistenzanteile für Amoxicillin/Clavulansäure (27,3 %) und Ampicillin (29,3 %) (eTabelle 4). Im zeitlichen Verlauf 2013–2016 blieben die Resistenzanteile in Bezug auf TMP und Fosfomycin in den ARS-Routinedaten konstant, gegenüber TMP/SMX und Nitrofurantoin war ein rückläufiger Trend erkennbar (eTabelle 5).

Anfordern von Urinkulturen

Bei insgesamt 649 (52,1 %) der Studienteilnehmer wäre basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie eine Urinkultur indiziert gewesen. Bei 409 (63,0 %) dieser Personengruppe wäre dies nach Selbstaussage der Ärzte tatsächlich routinemäßig durchgeführt worden. Bei 251 (42,1 %) der 596 Patienten, bei denen entsprechend der Empfehlung eine Urinkultur nicht notwendig gewesen wäre, wurde diese dennoch angefordert (eTabelle 6). Die Entscheidung der Ärzte für oder gegen die Anforderung einer Urinkultur korrelierte nur zum Teil mit der Leitlinienempfehlung (Phi-Koeffizient $\phi = 0,21$).

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Resistenzanteil von E. coli bei ambulant erworbenen unkomplizierten HWI in 58 Arztpraxen niedergelassener Internisten und Allgemeinmediziner in verschiedenen Regionen Deutschlands untersucht und mit entsprechenden Daten aus dem ARS-System verglichen.

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste, in die alle Patienten mit klinischer Diagnose eines HWI einbezogen wurden, und bei denen erst im Rahmen der Auswertung anhand der zusätzlichen Angaben in den Erhebungsbögen die Einteilung in unkomplizierte und komplizierte HWI vorgenommen wurde. So wurde sichergestellt, dass die Einteilung nach den vorgegebenen Kriterien erfolgte. Im Rahmen der Studie wurden zudem die Kosten für alle mikrobiologischen Untersuchungen übernommen. Auf diese Weise wurde ein möglicher Einschussbias weitgehend minimiert.

Die Resistenzanteile von E. coli gegenüber TMP und TMP/SMX bei unkomplizierten HWI waren deutlich niedriger als die entsprechenden Werte der Antibiotika-Resistenz-Surveillance aus demselben Zeitraum. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Nutzung der in ARS bereitgestellten Routinedaten im Hinblick auf die Auswahl eines Antibiotikums für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI nur

TABELLE 3

Stratifizierte Resistenzanteile von Escherichia coli gegenüber Trimethoprim in den teilnehmenden Laboren

Labor/Region	unkomplizierte HWI			komplizierte HWI		
	R in %	95%-KI	n getestet	R in %	95%-KI	n getestet
Norden	13,4	[6,9; 22,7]	82	21,7	[12,7; 33,3]	69
Osten	16,3	[9,4; 25,5]	92	32,6	[22,8; 43,5]	86
Westen	13,8	[6,1; 25,4]	58	30,4	[18,8; 44,1]	56
Südwesten	16,9	[9,5; 26,7]	83	19,4	[11,1; 30,5]	72

HWI, Harnwegsinfektion; KI, Konfidenzintervall; R, Resistenzanteil

unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist. Eine Option zur optimalen Nutzung von ARS stellt die Auswahl von Sentinelpraxen dar, die regelmäßige Urinproben aller Patienten mit Verdacht auf HWI zur mikrobiologischen Diagnostik einsenden und eine Einteilung der Patienten in die Gruppen „unkompliziert“ und „kompliziert“ ermöglichen, um auf diese Weise komplette Daten höherer Qualität ohne Bias zu erhalten (25). Eine Alternative wäre die regelmäßige Durchführung von Validierungsstudien.

Die niedrigen Resistenzanteile von Fosfomycin, Nitrofurantoin und TMP unterstützen die aktuelle Empfehlung als erste Wahl für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI in der S3-Leitlinie (6, 20). TMP/SMX und Ciprofloxacin zeichneten sich in dieser Studie ebenfalls durch niedrige Resistenzanteile aus, sollen aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums jedoch nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Ciprofloxacin sollte aufgrund seines breiten Wirkspektrums zudem schweren Infektionen vorbehalten bleiben.

In aktuellen Studien aus Deutschland sind ähnliche Resistenzanteile von 17,5 % (TMP) beziehungsweise 15,0 % (TMP/SMX) bei unkomplizierten HWI zu finden, ebenso in Studien aus Nachbarländern: Österreich 15,8 % (TMP)/14,4 % (TMP/SMX), Frankreich 17,5 % (TMP) (7, 26–28). Da die Gabe von TMP mit einer Zunahme der TMP-Resistenz assoziiert ist, sollte unter dem Aspekt, dass TMP wieder als erste Wahl empfohlen wird, die Entwicklung der Resistenzsituation beobachtet werden (29).

Die Resistenzanteile der Studienpraxen aus dem Vorjahr (Mai 2014 bis Februar 2015) unterschieden sich nicht statistisch signifikant von denen aller allgemeinmedizinischen und internistischen Praxen (ARS 2014 und 2015) (Tabelle 2). Daher erscheint ein Selektionsbias in Bezug auf die teilnehmenden Ärzte unwahrscheinlich.

Die Resistenzanteile von E. coli gegenüber TMP und TMP/SMX waren nach multipler Testkorrektur in den univariablen Analysen nur mit dem Faktor „≥ 2 HWI in den letzten sechs Monaten“ statistisch signifikant assoziiert. Ein weiterer zu erwähnender Faktor ist die Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten zwei Wochen. Wir schätzen diesen Faktor als

grundsätzlich prädiktiv für die Resistenzanteile ein. Ohne Korrektur für multiples Testen ist der p-Wert grenzwertig signifikant und somit in eine andere Kategorie einzuordnen als die weiteren untersuchten Faktoren, für die auch unkorrigiert die p-Werte deutlich über 0,05 lagen. Dies kann zum Teil auch an der geringen Zahl von Teilnehmern in den einzelnen Kategorien liegen (zum Beispiel nur drei Schwangere). Bei Patienten mit HWI und vorangegangener Antibiotikaeinnahme oder rezidivierendem HWI sollte aufgrund hoher Resistenzanteile primär der Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erwogen werden und gegebenenfalls zusätzlich eine mikrobiologische Diagnostik erfolgen. Im Einzelfall ist dann auch eine Behandlung nach mikrobiologischer Diagnostik möglich.

Bei Orientierung an den Leitlinienempfehlungen werden routinemäßig überwiegend bei komplizierten HWI Urinproben zur mikrobiologischen Diagnostik eingesandt.

Zwischen der Leitlinienempfehlung und der Entscheidung der Ärzte hinsichtlich des Anforderns einer Urinkultur ergab sich in der Studie jedoch nur ein schwacher Zusammenhang. So wurde einerseits trotz vorhandener Empfehlung keine Urinkultur angefordert und andererseits bei nicht vorhandener Empfehlung eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Variierende Vorgehensweisen in der ambulanten Versorgung in Bezug auf Diagnostik und auch Therapie von Harnwegsinfektionen sind nicht unbekannt und konnten bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden (25, 30, 31). Die Ursache hierfür liegt weniger in fehlendem Wissen hinsichtlich vorhandener Empfehlungen als vielmehr in Einstellungen und gewohnten Verhaltensweisen, aber auch äußeren Barrieren (32, 33).

Limitationen

Vorherige Krankenhausaufenthalte wurden nicht erfragt. Dementsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei einem geringen Teil der HWI nicht um ambulant erworbene HWI handelt.

Die Gruppe der Patienten, die mit Symptomen eines HWI in die Praxis kamen und nicht an der Studie teilnahmen, ist nicht bekannt, daher ist ein Selektionsbias möglich.

Kernaussagen

- Der Anteil resistenter *Escherichia coli* gegenüber gegenüber Trimethoprim (TMP) und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol [TMP/SMX]) lag in der SARHA-Studie bei 15,2 % beziehungsweise 13,0 % bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) und war somit deutlich niedriger als in den ARS-Routinedaten (ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance) aus Urinkulturen, die 2015 erhoben wurden.
- Der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber TMP und TMP/SMX war statistisch signifikant mit rezidivierenden HWI (≥ 2 /letzte 6 Monate) assoziiert.
- Bei rezidivierenden HWI und bei vorheriger Einnahme eines Antibiotikums ist aufgrund hoher Resistenzraten gemäß Leitlinie eine mikrobiologische Diagnostik vor Antibiotikagabe bei HWI empfehlenswert.
- Das Anfordern einer Urinkultur durch die an der Studie teilnehmenden Ärzte korrelierte nur zum Teil mit der Leitlinienempfehlung.
- Surveillance-systeme, die auf Routinedaten basieren, bilden Trends ab, aber überschätzen die Resistenz von unkomplizierten HWI.

Fazit

Die aktuelle Datenlage unterstützt die Empfehlung der S3-Leitlinie von TMP, Fosfomycin und Nitrofurantoin für die kalkulierte Therapie bei ambulant erworbenen unkomplizierten HWI. Bei Patienten mit rezidivierenden HWI oder nach Einnahme eines Antibiotikums innerhalb der letzten zwei Wochen ist aufgrund hoher Resistenzanteile eine mikrobiologische Diagnostik mit der auf dieser Basis erfolgenden Auswahl eines geeigneten Antibiotikums empfehlenswert.

Von Surveillance-Systemen bereitgestellte Routinedaten zu Resistenzen von Harnwegsinfektionen, die insbesondere Daten von komplizierten Infektionen mit hohen Resistenzanteilen beinhalten, eignen sich ohne zusätzliche klinische Informationen nur eingeschränkt für die Therapieplanung unkomplizierter HWI. Validierungsstudien oder die intensivierete Surveillance mithilfe von Sentinelpraxen sind Möglichkeiten, die Datengrundlage zu verbessern.

Die Entscheidung für eine mikrobiologische Diagnostik erfolgte nur zum Teil entsprechend den Vorgaben der Leitlinie.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 24. 11. 2017, revidierte Fassung angenommen: 11. 4. 2018

Literatur

1. Foxman B: The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 653–60.
2. Naber KG: [New aspects on diagnostics and therapy of uncomplicated cystitis]. *Der Urologe* 2014, Ausgabe A; 53: 1489–94.

3. Schulz M, Kern W, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen in 2009 – Teil 1 und 2. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 14/04. Berlin 2014. www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=46 (last accessed on 22 January 2018).
4. Dicheva S: Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schickanz C: BARMER GEK Arzneimittelreport 2015; 107–37.
5. Stamm WE: An epidemic of urinary tract infections? *N Engl J Med* 2001; 345: 1055–7.
6. Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1–2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen (last accessed on 20 June 2017).
7. Schmiemann G, Gagyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J: Resistance profiles of urinary tract infections in general practice—an observational study. *BMC Urol* 2012; 12: 33.
8. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG: Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. *Urologe* 2010; 49: 253–61.
9. Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328–34.
10. Rothberg MB, Wong JB: All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 433–43.
11. RKI: Antibiotika-Resistenz-Surveillance. <https://ars.rki.de/> (last accessed on 11 June 2018).
12. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T: [Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS)]. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1370–6.
13. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G: Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl int* 2011; 108: 415–23.
14. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, et al.: Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1000–8.
15. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Muhlemann K: Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011; 17: 1845–51.
16. Nicolle LE: Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis* 2005; 16: 349–60.
17. Stamm WE, Norrby SR: Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183, Suppl 1: 1–4.
18. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29: 745–58.
19. Kahlmeter G: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76.
20. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F: Uncomplicated bacterial community-acquired urinary tract infection in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 866–73.
21. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E: The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 361–7.
22. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463–8.
23. R Core Team: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria 2008. www.R-project.org (last accessed on 20 January 2018).
24. Clopper CJ, Pearson ES: The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26: 404–13.
25. Chin TL, McNulty C, Beck C, MacGowan A: Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2723–8.
26. Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E: Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther* 2015; 4: 417–23.

27. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, Fink W, Spiegel W, Hoffmann K: Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO.SENS II data from primary health care in Austria. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 222.

28. Zwirner M, Bialek R, Roth T, et al.: Local resistance profile of bacterial isolates in uncomplicated urinary tract infections (LORE study). *Kongressabstract DGHM* 2016.

29. Pouwels KB, Freeman R, Muller-Pebody B, et al.: Association between use of different antibiotics and trimethoprim resistance: going beyond the obvious crude association. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:1700–7.

30. Christoffersen T, Bjerrum L, Nielsen AB: General practitioners do not systematically adhere to regional recommendations on treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Dan Med J* 2014; 61: A4814.

31. Lindback H, Lindback J, Melhus A: Inadequate adherence to Swedish guidelines for uncomplicated lower urinary tract infections among adults in general practice. *APMIS* 2017; 125: 816–21.

32. Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, Westert GP: Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 51.

33. Kuehle T, Goetz K, Laux G, Gutsche A, Szecsenyi J, Joos S: Antibiotics in urinary-tract infections. Sustained change in prescribing habits by practice test and self-reflection: a mixed methods before-after study. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 522–6.

Anschrift für die Verfasser

Anja Klingeberg
 Robert Koch-Institut
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von
 Antibiotikaresistenz und -verbrauch
 Seestraße 10, 13353 Berlin
 klingeberga@rki.de

Zitierweise

Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, Krenz-Weinreich A, Kalka-Moll W, Oberdorfer K, Schmiemann G, Eckmanns T: Antibiotic-resistant E. coli in uncomplicated community-acquired urinary tract infection—a prospective cohort study from 2015/16 (the SARHA study) compared with data from the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 494–500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2918 oder über QR-Code

eMethodenteil, eGrafiken, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/18m0494 oder über QR-Code

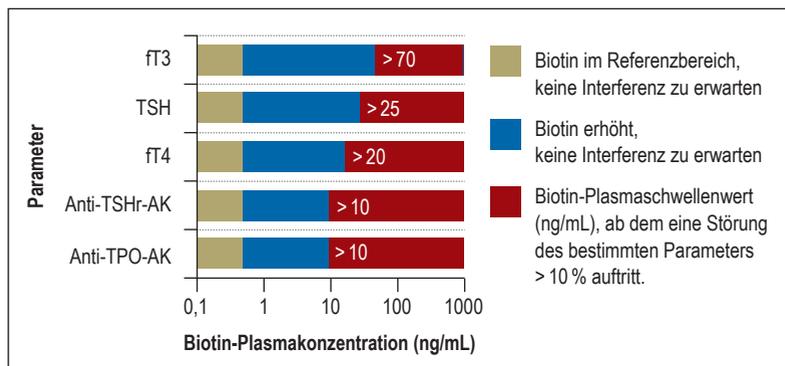


KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Biotin-Interferenz bei der Schilddrüsenhormonbestimmung

Wir berichten über einen 47-jährigen Patienten, der sich zur Verlaufskontrolle bei multipler Sklerose (MS) vorstellte. Wegen einer Therapieumstellung im Rahmen der MS-Behandlung erfolgte eine laborchemische Untersuchung. Laborchemisch zeigte sich eine Hyperthyreose mit positiven schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern. Die Bestimmung erfolgte mittels Immunoassay, der auf einer Biotin-/Streptavidin-Interaktion basiert. Wegen der Diskrepanz zwischen klinischer Präsentation und laborchemischem Resultat wurde keine thyreostatische Therapie begonnen. Auf Nachfrage gab der Patient an, zur Behandlung der MS 300 mg/Tag Biotin einzunehmen. Die Kontrolle mit einem nichtbiotinylierten Assay ergab einen unauffälligen Befund.

Bei Einnahme von Biotin sollte bei Diskrepanz zwischen klinischer Präsentation und biochemischen Ergebnissen an eine Biotin-Interferenz gedacht werden. Betroffen sind neben endokrinologischen Parametern auch Tumormarker und Myokardläsionsmarker. Es gibt Hinweise, dass die Hochdosis-Biotin-Einnahme bei progressiver MS wirksam ist. Aufgrund laufender Studien ist von einer steigenden Zahl an Hochdosis-Konsumenten auszugehen. Vor Anwendung von Biotin-/Streptavidin-basierten Assays sollte die Biotin-Einnahme 2–5 Tage unterbrochen werden. Alternativ können nichtbiotinylierte Assays verwendet werden.



Biotin-Plasmaschwellenwert (ng/mL), der eine Störung des bestimmten Parameters > 10% im Biotin-/Streptavidin-basierten Immunoassay verursacht. Ein ausgeglichener Biotin-Haushalt besteht bei einer Biotin-Plasmakonzentration von 0,25–0,6 ng/mL.

Anti-TPO-AK, Anti-Thyreoperoxidase-Antikörper; Anti-TSHr-AK, Anti-TSH-Rezeptor-Autoantikörper; ft4, freies Tetrajodthyronin; TSH, Thyreotropin; ft3, freies Trijodthyronin

Dr. med. Viktoria F. Köhler, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Viktoria.Koehler@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Ulrike Mann, Prof. Dr. med. W. Alexander Mann, MVZ Endokrinologikum Frankfurt/Main

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Köhler VF, Mann U, Mann WA: Biotin interference in the measurement of thyroid hormone. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0500

► **Vergößerte Abbildung und englische Übersetzung unter:** www.aerzteblatt.de

Zusatzmaterial zu:

Antibiotikaresistenz von *E. coli* bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion

Eine prospektive Kohortenstudie der Jahre 2015/2016 (SARHA-Studie) im Vergleich mit Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)

Anja Klingeberg, Ines Noll, Niklas Willrich, Marcel Feig, Dagmar Emrich, Edith Zill, Annegret Krenz-Weinreich, Wiltrud Kalka-Moll, Klaus Oberdorfer, Guido Schmiemann, Tim Eckmanns

Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 494–500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494

eLiteratur

- e1. Bundesministerium für Gesundheit. DART- Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie, 2008. www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie/ (last accessed on 15 February 2018).
- e2. Noll I, Eckmanns T, Abu Sin M: Antibiotikaresistenz: Vergleich mit europäischen Daten. Dtsch Arztebl 2017; 114: A-2209–10.
- e3. Noll I, Eckmanns T: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Krankenhhyg update 2013; 08: 125–38.
- e4. Holm S: A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics 1979; 6: 65–70.

eMETHODENTEIL

Antibiotika-Resistenz-Surveillance

Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) wurde 2008 entsprechend der Vorgaben der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) am Robert Koch-Institut ins Leben gerufen (e1). Durch die kontinuierliche Erfassung und Bewertung der Resistenzsituation und -entwicklung in medizinischen Einrichtungen sollen lokale Probleme frühzeitig erkannt werden um entsprechende Interventionen einleiten zu können (12). Die auf freiwilliger Basis teilnehmenden mikrobiologischen Labore übermitteln zeitnah die Ergebnisse zu Erregeridentifizierung und Resistenztestung aus der mikrobiologischen Routinediagnostik an ARS (e2). Die Surveillance erstreckt sich über alle klinisch relevanten bakteriellen Erreger aus allen Probenmaterialien in der ambulanten und stationären Versorgung. Die Übermittlung der Daten erfolgt in standardisierter Form über eine elektronische Schnittstelle an das Robert Koch-Institut, wo die eingehenden Daten nach einer Plausibilitätsprüfung in einer zentralen Datenbank abgelegt werden (eGrafik2). Die Daten werden kontinuierlich ausgewertet und einmal jährlich veröffentlicht. Die Resistenzdaten eines bestimmten Zeitraumes werden für die häufigsten Erreger (differenziert nach Region und Versorgungsstufe der Einrichtung) in aggregierter Form auf der Website öffentlich zugänglich gemacht. Die an ARS teilnehmenden Labore erhalten ein strukturiertes Feedback mit einsenderspezifischen Resistenzstatistiken, die sie ihren Kunden zu Verfügung stellen können (www.ars.rki.de). ARS ist als nationales Surveillance-System Kooperationspartner des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (e3). Für das Jahr 2016 enthält die ARS-Datenbank validierte Daten aus über 400 Krankenhäusern, 45 Rehabilitationseinrichtungen und fast 14.000 Arztpraxen.

Einteilung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen

Die Einteilung der Studienteilnehmer in die Gruppen unkomplizierte beziehungsweise komplizierte Harnwegsinfektion (HWI) erfolgte auf Basis der S3-Leitlinie (6).

Kriterium für die Zuordnung „komplizierte Harnwegsinfektion“ war das Vorliegen mindestens einer der folgenden Faktoren: männliches Geschlecht, Dauerkatheter, Einnahme eines Antibiotikums in den zurückliegenden zwei Wochen, Immunsuppression, Auftreten von mindestens einem vorangegangenen HWI innerhalb der letzten sechs Monate (rezidivierende HWI) sowie funktionelle/anatomische Beschwerden oder urologische/renale Erkrankungen. Bei allen anderen Patienten sowie bei Schwangeren, Patienten mit Diabetes mellitus und älteren Patienten wurde, sofern nicht zusätzlich eines der als kompliziert gewerteten Kriterien angegeben worden war, die Harnwegsinfektion als unkompliziert gewertet (6).

Insbesondere bei Männern unter 30 Jahren sind auch unkomplizierte Verläufe einer HWI zu finden, in den meisten Fällen handelt es sich bei Männern jedoch um komplizierte HWI. Aufgrund dessen wurden im Rahmen der Studie alle HWI, die bei Männern auftraten, als kompliziert gewertet.

Rezidivierende HWI können – je nachdem, ob komplizierende Faktoren vorliegen oder nicht – sowohl unkompliziert als auch kompliziert verlaufen. In der Studie wurden sie aufgrund hoher Resistenzraten mit dem damit einhergehenden erhöhten Potenzial eines Therapieversagens als kompliziert gewertet.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Durchführung einer Urinkultur wird entsprechend der S3-Leitlinie bei komplizierten HWI empfohlen, darüber hinaus bei Schwangeren und Patienten mit rezidivierenden HWI. Für Frauen in der Postmenopause besteht aufgrund fehlender aussagekräftiger Studien keine klare Empfehlung. Diese wurden, sofern keine komplizierenden Faktoren vorlagen, in die Gruppe ohne Empfehlung für eine Urinkultur eingeordnet.

ARS-Vergleichsdaten

Zum Vergleich der in der Studie erhobenen Daten wurden die Resistenzdaten der Studienpraxen aus dem Jahr vor dem Studienzeitraum (Mai 2014–Februar 2015) herangezogen. Von insgesamt 51 der 58 Praxen, die an der Studie teilgenommen hatten, waren in diesem Zeitraum Urinproben zur mikrobiologischen Diagnostik an ein ARS-Labor versandt worden (Tabelle 2).

Weiter wurden die Studiendaten mit ARS-Routinedaten von Urinproben von niedergelassenen allgemeinmedizinischen und internistischen Praxen aus den Jahren 2013 bis 2016 verglichen. Die Anzahl der Praxen lag im Jahr 2013 bei 7 049, 2014 bei 6 909, 2015 bei 11 235 und 2016 bei 13 962.

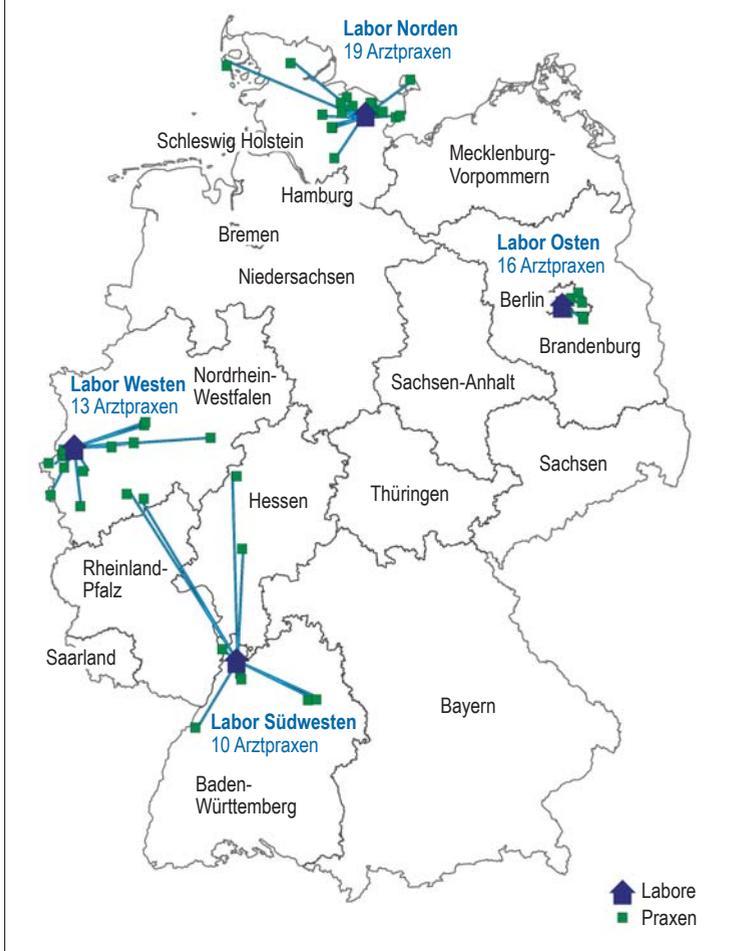
Statistische Methoden

Als Testfamilie für die Bonferroni-Holm Korrektur für multiples Testen wurden jeweils die Kovariablen für Trimethoprim (TMP) und Cotrimoxazol (TMP/SMX) verwendet (e4). Da die Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffen sehr ähnlich sind, wäre die implizite Unabhängigkeitsannahme einer Korrektur bei Betrachtung der Regressionen über beide Wirkstoffe gemeinsam zu konservativ. Auf diese Weise korrigierte p-Werte werden mit p_{corr} bezeichnet. Die Ergebnisse aus der univariablen Analyse wurden bei $p_{\text{corr}} < 0,05$ als signifikant gewertet. Um auf Unabhängigkeit in 2×2 Kontingenztafeln zu testen wurde der exakte Test nach Fisher (Signifikanz: $p_{\text{corr}} < 0,05$) verwendet.

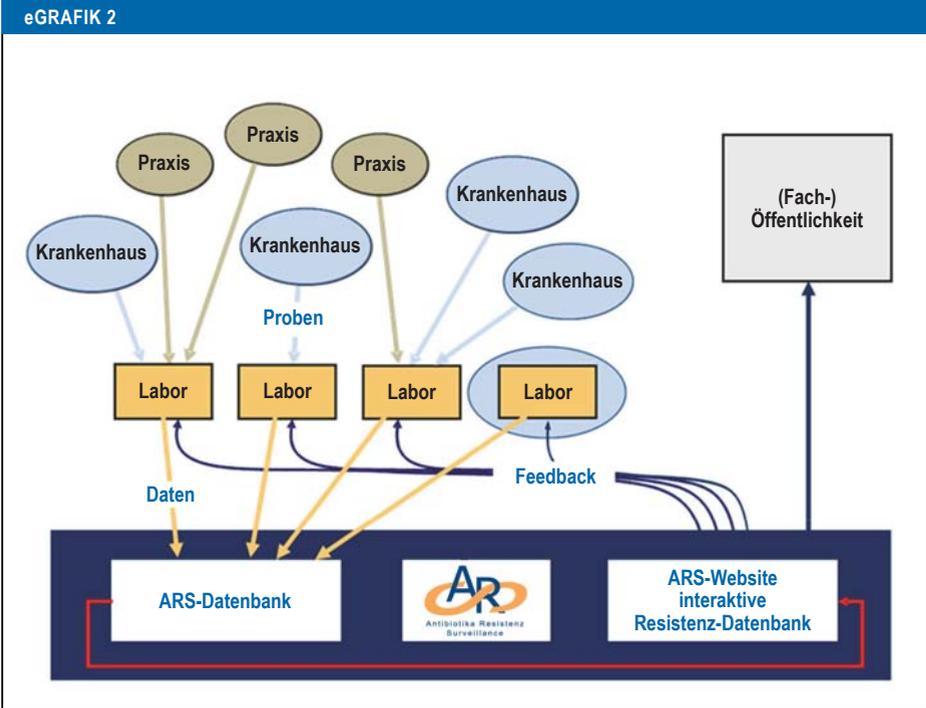
Für die multivariable Analyse wurden alle Variablen mit einem $p < 0,05$ aus der univariablen Analyse ausgewählt und mithilfe von Likelihood-Ratio-Tests überprüft, ob es weitere Variablen gab, die das Modell verbesserten ($p < 0,05$).

Anhand der Angaben in den Erhebungsbögen wurden die Studienteilnehmer danach eingeteilt, ob – entsprechend der S3-Leitlinie – bei ihnen eine Urinkultur empfohlen wäre oder nicht. Diese Einteilung wurde den Angaben der Ärzte, ob die jeweiligen Urinproben auch im Rahmen der Praxisroutine oder nur im Rahmen der Studie zur mikrobiologischen Diagnostik eingesandt wurden, gegenübergestellt. Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs wurde der Phi-Koeffizient (ϕ) verwendet.

eGRAFIK 1



Geografische Verteilung der teilnehmenden Labore und Arztpraxen



Struktur des ARS-Netzwerkes

ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance; RKI, Robert Koch-Institut
 (Aus: Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T: [Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS)]. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2012; 55: 1370–6 [12]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature).

eTABELLE 1

Zusatzangaben bei Studienteilnehmern mit Nachweis von Escherichia coli

	Anzahl	in %
mindestens eine HWI in den letzten 6 Monaten	217	33,2
Diabetes mellitus	93	14,2
Antibiotikaeinnahme in den letzten 2 Wochen	72	11,0
urologische/renale Erkrankung	48	7,4
funktionelle/anatomische Besonderheiten	42	6,4
Immunsuppression	18	2,8
Dauerkatheter	11	1,7
Schwangerschaft	3	0,5 *

Mehrfachnennungen waren möglich;
 * Prozentzahl bezieht sich auf die Anzahl der Frauen mit E.-coli-Nachweis (n= 611); HWI, Harnwegsinfektion

eTABELLE 2

Vorhersage der Resistenz von Escherichia coli gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol mit univariabler logistischer Regression

Variable	Kategorie	Trimethoprim		Cotrimoxazol	
		Univariable logistische Regression OR (95%-KI)	p-Wert (p _{corr})	Univariable logistische Regression OR (95%-KI)	p-Wert (p _{corr})
Häufigkeit HWI innerhalb der letzten 6 Monate (inklusive aktueller Episode)	1 HWI / nicht bekannt	(Referenz)		(Referenz)	
	≥ 2 HWI	2,09 [1,39; 3,13]	0,0004 (0,0035)	1,97 [1,3; 2,98]	0,001 (0,013)
Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	1,85 [1,04; 3,19]	0,032 (0,254)	1,83 [1,01; 3,19]	0,039 (0,316)
Geschlecht	Weiblich	(Referenz)		(Referenz)	
	Männlich	0,94 [0,37; 2,08]	0,883 (1,0)	1,16 [0,48; 2,47]	0,722 (1,0)
Dauerkatheter	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	0,99 [0,15; 4,01]	0,989 (1,0)	2,73 [0,71; 9,21]	0,114 (0,798)
Immunsuppression	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	1,33 [0,37; 3,89]	0,630 (1,0)	1,32 [0,37; 3,77]	0,630 (1,0)
urologische/renale Erkrankung	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	0,92 [0,38; 1,95]	0,830 (1,0)	1,26 [0,58; 2,54]	0,535 (1,0)
funktionelle/anatomische Besonderheiten	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	0,79 [0,29; 1,82]	0,607 (1,0)	0,87 (0,32; 2,01]	0,768 (1,0)
Schwangerschaft	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	4,12 [0,16; 104,68]	0,318 (1,0)	4,89 [0,19; 124,48]	0,263 (1,0)
Diabetes mellitus	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	0,93 [0,50; 1,63]	0,804 (1,0)	1,05 [0,58; 1,83]	0,857 (1,0)

HWI, Harnwegsinfektion; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio

eTABELLE 3

Multivariable logistische Regression

Variable	Kategorie	Trimethoprim		Cotrimoxazol	
		multivariable logistische Regression OR (95%-KI)	p-Wert	multivariable logistische Regression OR (95%-KI)	p-Wert
Häufigkeit HWI innerhalb der letzten 6 Monate (inklusive aktueller Episode)	1 HWI / nicht bekannt	(Referenz)		(Referenz)	
	≥ 2 HWI	1,86 [1,21; 2,86]	0,005	1,97 [1,29; 3,00]	0,002
Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen	nein	(Referenz)		(Referenz)	
	ja	1,46 [0,79; 2,62]	0,213	1,46 [0,80; 2,59]	0,203

HWI, Harnwegsinfektion; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 4

Resistenzanteile von E. coli gegenüber verschiedenen Antibiotika bei unkomplizierten/komplizierten HWI

Antibiotikum	unkomplizierte HWI			komplizierte HWI		
	R in %	95%-KI	n getestet	R in %	95%-KI	n getestet
Trimethoprim	15,2	[11,3; 19,2]	315	26,1	[21,0; 31,3]	283
Cotrimoxazol	13,0	[9,4; 16,7]	330	23,3	[18,5; 28,0]	301
Nitrofurantoin	0,6	[0,0; 1,5]	327	1,0	[0,0; 2,1]	297
Fosfomycin	0,6	[0,0; 1,5]	325	2,0	[0,4; 3,6]	298
Ciprofloxacin	4,5	[2,3; 6,8]	330	15,6	[11,5; 19,7]	301
Amoxicillin/Clavulansäure	27,3	[20,9; 33,8]	183	41,0	[33,4; 48,6]	161
Ampicillin	29,3	[21,9; 36,6]	147	48,9	[40,5; 57,3]	137

E. coli, Escherichia coli; HWI, Harnwegsinfektion; R, Resistenzanteil; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 5

Resistenzanteile von Escherichia coli in ARS-Routinedaten 2013–2016

		2013	2014	2015	2016
Trimethoprim	R in %	26,0	25,5	24,2	25,2
	95%-KI	[25,0; 27,0]	[24,5; 26,5]	[23,2; 25,1]	[24,2; 26,2]
	n getestet	7521	7281	8244	7318
Cotrimoxazol	R in %	26,6	25,6	24,3	23,6
	95%-KI	[26,1; 27,2]	[25,1; 26,1]	[23,9; 24,8]	[23,1; 24,1]
	n getestet	25043	30960	32868	31247
Fosfomycin	R in %	1,2	1,1	1,3	1,1
	95%-KI	[1,0; 1,3]	[0,9; 1,2]	[1,1; 1,4]	[1,0; 1,3]
	n getestet	20457	24230	27952	26473
Nitrofurantoin	R in %	1,9	2,0	1,6	1,1
	95%-KI	[1,7; 2,0]	[1,8; 2,2]	[1,5; 1,8]	[1,0; 1,3]
	n getestet	20314	24065	27810	26402
Amoxicillin/Clavulansäure	R in %	30,3	32,9	33,4	34,1
	95%-KI	[29,6; 31,0]	[32,2; 33,6]	[32,7; 34,1]	33,5; 34,8]
	n getestet	14765	18083	18380	21352
Ciprofloxacin	R in %	18,2	18,0	17,1	17,1
	95%-KI	[17,7; 18,7]	[17,5; 18,4]	[16,7; 17,5]	16,7; 17,6]
	n getestet	23956	26467	28109	26609

Routinedaten ohne Differenzierung zwischen unkomplizierten und komplizierten HWI von Arztpraxen der Inneren/Allgemeinmedizin mit regelmäßiger ARS-Teilnahme 2013–2016; ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance; HWI, Harnwegsinfektion; R, Resistenzanteil; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 6

Zusammenhang zwischen ärztlicher Entscheidung hinsichtlich des Anforderns einer Urinkultur und der Empfehlung entsprechend der Vorgaben der S3-Leitlinie*

Ärztliche Einteilung	Urinkultur empfohlen	keine Urinkultur empfohlen	gesamt
a) Urinkultur wäre auch in Praxisroutine erfolgt	409	251	660
b) Urinkultur nur im Rahmen der Studie erfolgt	239	344	583
ohne Angabe	1	1	2
gesamt	649	596	1245

* Leitlinienempfehlung (entsprechend S3-Leitlinie HWI [6])