

Antibiotikaresistenz und Antibiotikaverbrauch in einer Region am Beispiel ambulant erworbener Harnwegsinfektionen

Antibiotic resistance and antibiotic consumption in a region – using the example of community-acquired urinary tract infections

Autoren

Ursel Heudorf¹, Martin Weindel², Florian Wagenlehner³

Institute

- 1 MRE-Netz Rhein-Main, c/o Gesundheitsamt Frankfurt am Main, Frankfurt
- 2 Laborarztpraxis Dres. med. Walther, Weindel und Kollegen, Frankfurt
- 3 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Gießen

Schlüsselwörter

Antibiotika, niedergelassene Praxis, unkomplizierte Harnwegsinfektion

Keywords

antibiotics, private practice, uncomplicated urinary tract infection

online publiziert 2021

Bibliografie

Akt Urol

DOI 10.1055/a-1468-8212

ISSN 0001-7868

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Ursel Heudorf, MRE-Netz Rhein-Main, c/o Gesundheitsamt Frankfurt am Main, Breite Gasse 28, 60313 Frankfurt am Main, Deutschland

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Angesichts zunehmender bakterieller Resistenzen wird eine sachgerechte, zurückhaltende Antibiotikatherapie (antibiotic stewardship) immer wichtiger, auch in der niedergelassenen Praxis. Für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen liegt eine aktuelle S3-Leitlinie vor, die auch regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchzuführen empfiehlt. Vor diesem Hintergrund wurden die Antibiotikaverordnungen der niedergelassenen Ärzte in Hessen untersucht und der Sensitivität der wichtigsten Erreger von Harnwegsinfektionen gegenübergestellt.

Material und Methode Die Verordnungsdaten für Antibiotika (ATC J01) für den Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen wurden von der Firma Insight Health GmbH & Co. KG, Waldems-Esch, die die Daten verwaltet, für die Jahre 2013 bis 2020 erhalten. Ein großes Labor, das zahlreiche niedergelassene Ärzte der Rhein-Main-Region versorgt, stellte bis 2016 nach CLSI und ab 2017 nach EUCAST getestete Sensibilitätsdaten aus mikrobiologischen Untersuchungen von Urinproben zur Abklärung ambulant erworbener Harnwegsinfektionen aus den Jahren 2011–2020 zur Verfügung.

Ergebnisse Von 2013 bis 2020 nahmen die Antibiotika-Verordnungen insgesamt von 2 692 370 auf 1 708 134 ab (minus 37 %). Die Verordnungen an Cephalosporinen wurden um mehr als 40 % reduziert, die der Chinolone um 76 %. Unter den für Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika wurde am häufigsten Fosfomycin eingesetzt (2020: 130 476), gefolgt von Co-Trimoxazol (2020: 96 559), Nitrofurantoin (2020: 37 415), Trimethoprim (2020: 27 388), Pivmecillinam (20 984) und Nitroxolin (6818). Urologen hingegen verordneten am häufigsten Nitrofurantoin (2020: 9951) und Co-Trimoxazol (9772), gefolgt von Fosfomycin (7193), Trimethoprim (5050), Nitroxolin (3289) und Pivmecillinam (2722).

Trotz des hohen Einsatzes von Fosfomycin in der ambulanten Medizin ist bei *E. coli* und *Citrobacter* spp. kein Sensibilitätsverlust erkennbar, bei *Proteus mirabilis* und *S. aureus* zeichnet sich ein geringer, bei *Enterobacter cloacae* ein deutlicher Wirkungsverlust ab. Die aus Urinproben zur Abklärung von komplizierten Harnwegsinfektionen detektierten *E. coli*-Stämme zeigen weiterhin eine exzellente Sensitivität für Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Mecillinam (>>90 %), für Trimethoprim lag sie knapp unter 80 %.

Diskussion und Schlussfolgerung Die Abnahme der Antibiotika-Verordnungen der Kassenärzte in Hessen zeigt, dass sich die Bedeutung einer zurückhaltenden Antibiotikatherapie auch in der ambulanten Praxis durchsetzt. Auf Co-Trimoxazol, das weiterhin sehr häufig eingesetzt wird, sollte wegen der erhöhten Nebenwirkungen der Sulfonamidkomponente bei gleicher Wirksamkeit von Trimethoprim zugunsten der Monotherapie mit Trimethoprim verzichtet werden. Die aus Urinproben zur Abklärung von komplizierten Harnwegsinfektionen detektierten *E. coli*-Stämme wiesen gegenüber Trimethoprim eine Sensitivität von knapp

unter 80% auf. Da bei unkomplizierten ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen, die üblicherweise keine mikrobiologische Diagnostik erfordern, eine etwa 10% bessere Sensitivitätsrate gefunden wurde, kann u. E. in Übertragung dieser Beobachtung im Rhein-Main-Gebiet und in Hessen auch Trimethoprim bei unkompliziertem Harnwegsinfektion weiterhin empirisch eingesetzt werden.

ABSTRACT

Background In sight of increasing bacterial resistances, appropriate and cautious antibiotic therapy (antibiotic stewardship) is becoming more and more important, in private practices as well. A current S3 guideline is available for the treatment of uncomplicated urinary tract infections, which recommends that regular epidemiological examinations of pathogen sensitivity are to be carried out promptly and locally. With this said, the antibiotic prescriptions of the resident doctors in Hesse were examined and compared with the sensitivity of the most important pathogens causing urinary tract infections.

Material and method The prescription data for antibiotics (ATC J01) for the area of the Association of Statutory Health Insurance Physicians in Hessen for the years 2013 to 2020 were received from Insight Health GmbH & Co. KG, Waldems-Esch, which manages the data. A large laboratory that supplies numerous resident doctors in the Rhine-Main region provided sensitivity data tested according to CLSI until the year 2016 and from 2017 to EUCAST from microbiological examinations of urine samples for the clarification of community-acquired urinary tract infections from the years 2011–2020.

Results From 2013 to 2020 the antibiotic prescriptions decreased from 2 692 370 to 1 708 134 (minus 37%). The prescriptions for cephalosporins were reduced by more than 40%, those of quinolones by 76%. Among the antibiotics

recommended for urinary tract infections, the most common antibiotics used were fosfomycin (2020: 130 476), followed by co-trimoxazole (2020: 96 559), nitrofurantoin (2020: 37 415), trimethoprim (2020: 27 388), pivmecillinam (20 984) and nitroxoline (6 818). Urologists, on the other hand, most frequently prescribed nitrofurantoin (2020: 9951) and co-trimoxazole (9772), followed by fosfomycin (7193), trimethoprim (5050), nitroxoline (3289) and pivmecillinam (2722). Despite the high use of fosfomycin in outpatient medicine, *E. coli* and *Citrobacter* spp. exhibited no loss of sensitivity, *Proteus mirabilis* and *S. aureus* showed a slight loss of activity, while in *Enterobacter cloacae* a clear loss of activity was seen. The *E. coli* strains detected from urine samples to clarify complicated urinary tract infections show continuously excellent sensitivity for fosfomycin, nitrofurantoin, nitroxoline and mecillinam (>>90%), whereas the sensitivity against trimethoprim was just under 80%.

Discussion and conclusion The decrease in antibiotic prescription data from statutory health insurance physicians in Hesse shows that the importance of cautious antibiotic therapy is also gaining ground in outpatient practice. Co-trimoxazole, which continues to be used very frequently, should be avoided in favor of monotherapy with trimethoprim because of the increased side effects of the sulfonamide component with the same effectiveness of trimethoprim. The *E. coli* strains detected from urine samples to clarify complicated urinary tract infections showed a sensitivity, of just under 80% to trimethoprim. Since an approximately 10% better sensitivity rate was found for uncomplicated community-acquired urinary tract infections that usually do not require microbiological diagnostics, in our opinion, in transferring this observation in the Rhine-Main area and in Hesse, trimethoprim can also continue to be used empirically for uncomplicated urinary tract infections.

Multiresistente Erreger stellen weltweit eine zunehmende Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung dar. Viele Länder haben intensive Anstrengungen unternommen, um das Problem der multiresistenten Erreger einzudämmen. In Deutschland wurde im Jahr 2008 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) ins Leben gerufen [1]. Schwerpunkte sind u. a. die Resistenz-Surveillance und die Reduktion des Antibiotikaverbrauchs. Bisher sind hieraus 2 umfangreiche Berichte entstanden [2, 3]. Darüber hinaus publiziert das Robert-Koch-Institut umfangreiche Surveillance Daten – zur Resistenzentwicklung und zum Antibiotikaverbrauch. Allerdings sind diese nicht kleinräumig oder für einzelne Bundesländer oder Regionen verfügbar [4, 5]. Antibiotika-Verordnungsdaten werden von den Kassenärztlichen Vereinigungen im zeitlichen Trend über die Jahre und – nach Bezug auf die Anzahl der jeweiligen Versicherten – im Quervergleich zwischen Bundesländern publiziert – der aktuellste Bericht gibt Daten bis 2018 an [6, 7].

Um eine optimale Therapie durch sachgerechten, möglichst gezielten und zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika zu erreichen und somit auch der Resistenzentwicklung vorzubeugen, wurden Leitlinien zur Antibiotika-Therapie bei Harnwegsinfektionen publiziert, u. a. in Deutschland die interdisziplinäre Leitlinie unkomplizierte Harnwegsinfektionen aus dem Jahr 2017 [8], aber auch die Europäische Leitlinie „Urological infections“ aus dem Jahr 2019 [9]. Für die unkomplizierte Zystitis in Deutschland werden – in alphabetischer Reihenfolge – empfohlen: Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam; bei Kenntnis der Resistenzsituation in der Region ggf Trimethoprim. Als Mittel zweiter Wahl bei unkomplizierter Zystitis können orale 3. Generations-Cephalosporine eingesetzt werden. Als Mittel erster Wahl bei Pyelonephritis sind Chinolone und 3. Generations-Cephalosporine genannt. Als antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen werden empfohlen: Trimethoprim, Nitrofurantoin, Cefaclor, Cephalexin oder Fosfomycin.

► **Tab. 1** Verordnungen von Antibiotika insgesamt sowie verschiedener Antibiotika-Klassen in Kassenarztpraxen in Hessen – von 2013–2020 (Daten von Insight Health, 2021)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Gesamt	2 692 370	2 605 586	2 604 078	2 630 584	2 535 971	2 427 776	2 297 909	1 708 134
J01C Penicilline	541 330	516 589	515 151	547 742	559 370	572 887	612 654	446 760
J01D Cephalosporine 1.–4. Generation	700 057	695 175	709 668	717 163	664 254	612 513	574 878	403 637
J01EA Trimethoprim und Derivate	22 101	22 205	21 228	22 058	22 649	23 040	25 906	27 388
J01XE Nitrofurant- Derivate	38 258	38 731	36 704	35 529	33 394	32 351	35 885	38 305
J01XX Andere Antibiotika	66 283	82 838	93 530	108 404	121 519	130 484	142 188	138 895
J01MA Fluorchinolone	455 294	456 672	451 502	429 251	384 910	340 447	207 639	153 757
Penicillin/Cephalosporin- Quotient	0,77	0,74	0,73	0,76	0,84	0,94	1,07	1,11

Drei Viertel der ambulant erworbenen, unkomplizierten Zystitiden werden durch *Escherichia coli* verursacht, weitere Erreger wie *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* und *Klebsiella pneumoniae* sind selten. Das Erregerspektrum der komplizierten Harnwegsinfektionen umfasst neben den o. g. Erregern auch andere Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* – teilweise mit besonderen Antibiotikaresistenzen [10, 11]. In der S3-Leitlinie wird empfohlen, regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchzuführen, da die Erregerempfindlichkeit sowohl regional variieren, als sich auch über die Zeit ändern kann (S3-Leitlinie).

Nachfolgend sollen regionale Daten aus Hessen und der Rhein-Main-Region vorgestellt werden. Nach einem Überblick über die Antibiotikaverordnungen der niedergelassenen Kassenärzte in Hessen insgesamt werden die Verordnungsdaten der für die unkomplizierte Harnwegsinfektion empfohlenen Antibiotika der Facharztgruppen Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Urologie und Gynäkologie vorgestellt und vor dem Hintergrund regionaler Resistenzdaten typischer Erreger von Harnwegsinfektionen im Trend über die letzten Jahre bis einschließlich 2020 diskutiert.

Material und Methode

Gemäß § 300 Abs. 2 SGB V werden bundesweit krankenkassenübergreifend Arzneiverordnungsdaten erfasst. Es handelt sich hierbei um alle Arzneimittelrezepte (ausgenommen zahnärztliche Verordnungen), die von den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Apotheken eingelöst wurden. Die Verordnungsdaten für Antibiotika (ATC J01) für den Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen wurden von der Firma Insight Health GmbH & Co. KG, Waldems-Esch, die die Daten verwaltet, erbeten. Für die Jahre 2013 bis 2020 wurden die Antibiotika-Verordnungsdaten insgesamt und nach Antibiotikagruppen übermittelt. Darüber hinaus wurden die Verordnungen für einzelne Wirkstoffe wie z. B. Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim, Co-Trimoxazol

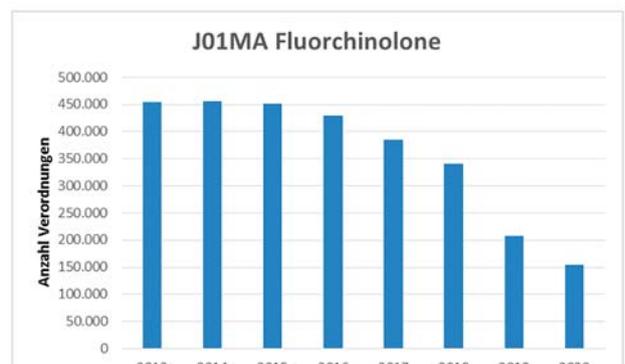
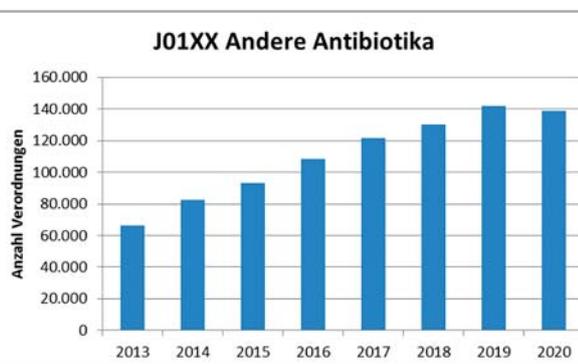
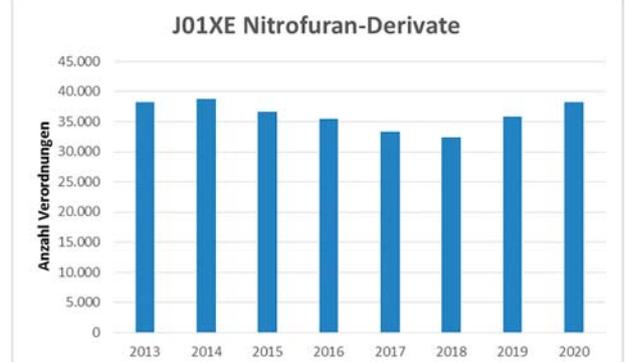
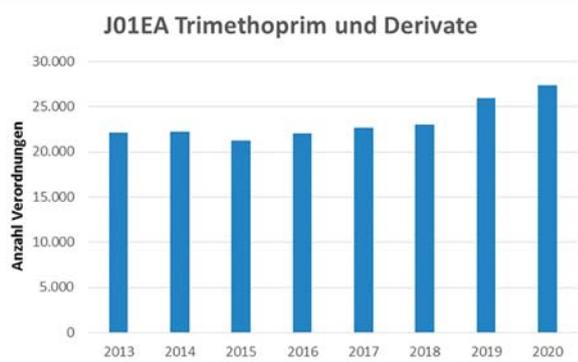
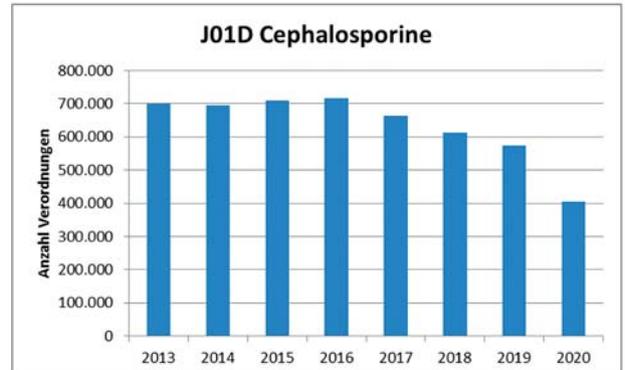
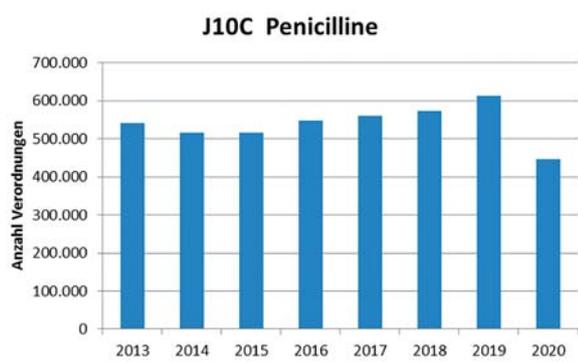
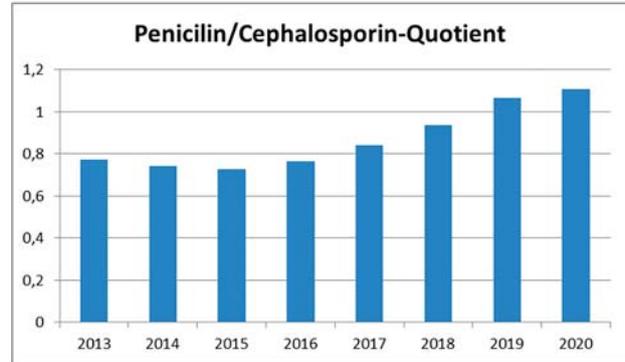
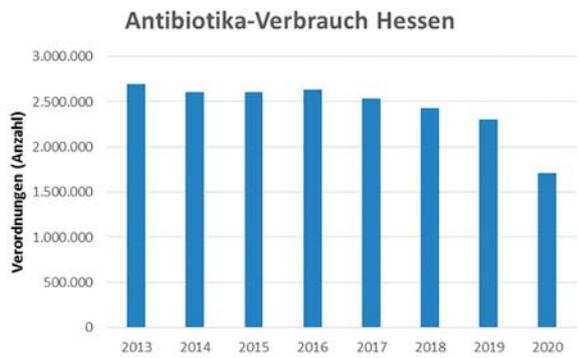
und Ciprofloxacin nach Facharztgruppen zur Verfügung gestellt [12].

Ein großes Labor, das zahlreiche niedergelassene Ärzte der Rhein-Main-Region versorgt, stellte bis 2016 nach CLSI und ab 2017 nach EUCAST getestete Antibiotikaempfindlichkeiten aus mikrobiologischen Untersuchungen von Urinproben zur Abklärung ambulant erworbener Harnwegsinfektionen zur Verfügung. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden mit einem VITEK 2 (BioMerieux) erhoben. Dargestellt wird die Entwicklung der Sensitivität der wichtigsten Erreger von Harnwegsinfektionen gegenüber den für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlenen Erstlinienantibiotika.

Ergebnisse

► **Tab. 1** und ► **Abb. 1** zeigen die Verordnungen der Antibiotika insgesamt und verschiedener Antibiotika-Klassen der Kassenärzte in Hessen von 2013–2020. In dieser Zeit nahmen die Verordnungen von 2 692 370 auf 1 708 134 ab. Das entspricht einer Abnahme um 37 %. Die Verordnungen an Penicillinen nahmen bis 2019 zu, im Jahr 2020 kam es dann zu einer deutlichen Abnahme um mehr als 25 %. Die Verordnungen an Cephalosporinen wurden über die Jahre um mehr als 40 % reduziert, der Penicillin/Cephalosporinquotient wurde von 0,77 auf 1,11, also um 43 % gesteigert. Die Chinolon-Verordnungen wurden über die Jahre um etwa 2 Drittel gesenkt. Die für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis empfohlenen Antibiotika zeigten bei den „anderen Antibiotika“ (im wesentlichen Fosfomycin, aber auch Nitroxolin, Linezolid und Daptomycin) eine Verdoppelung der Verordnungen, Trimethoprim-Derivate wurden 2020 24 % häufiger verordnet als 2013. Bei den Nitrofurantinderivaten zeigte sich bis 2018 eine Abnahme, seither wieder eine Steigerung der Verordnungen, sodass der Verbrauch im Jahr 2020 in der gleichen Höhe lag wie im Jahr 2013.

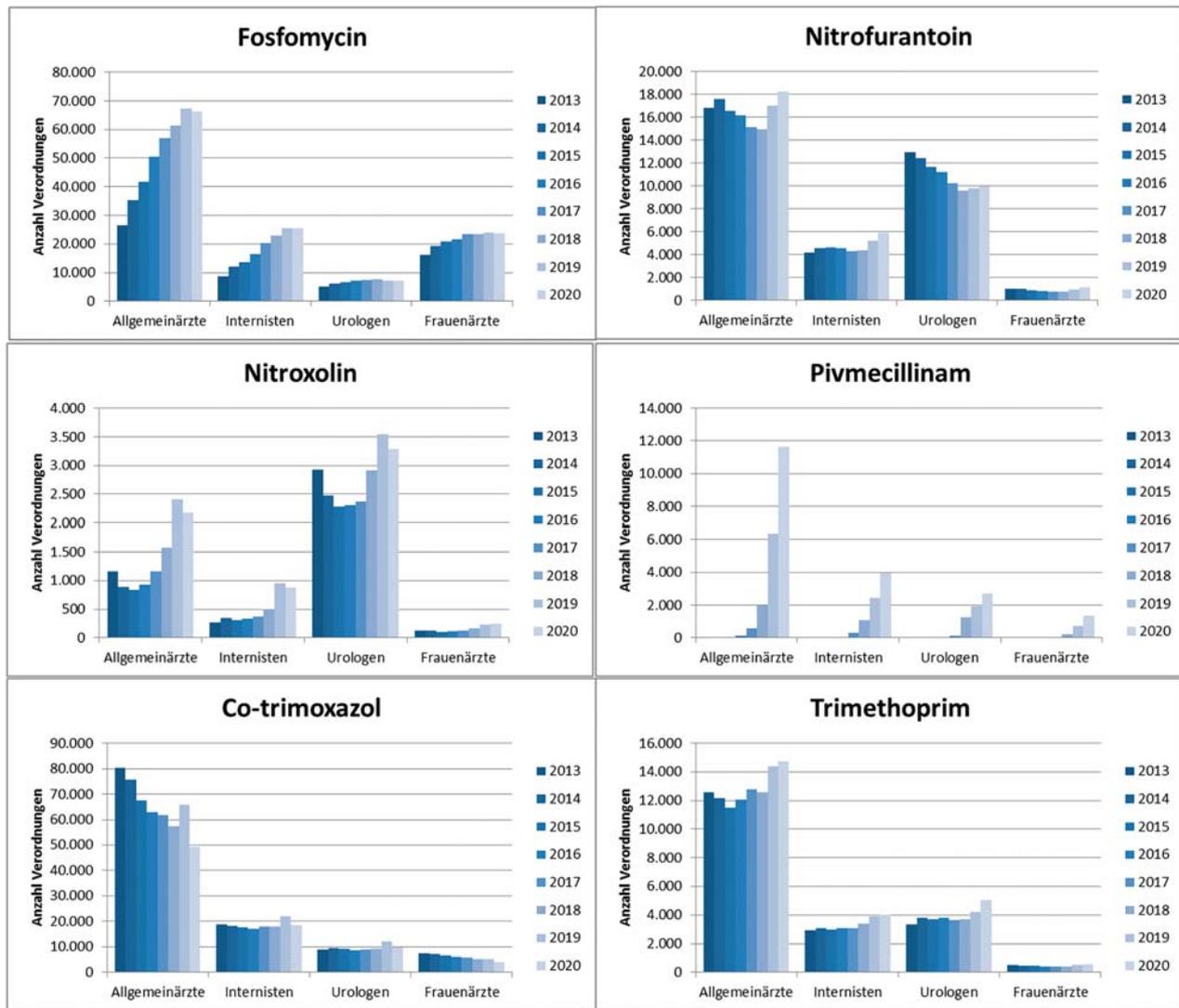
► **Tab. 2** und ► **Abb. 2** zeigen die Verordnungen der für Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika in Kassenarztpraxen in Hessen insgesamt sowie in Praxen für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, in urologischen und gynäkologischen Praxen ge-



► **Abb. 1** Verordnungen von Antibiotika insgesamt sowie verschiedener Antibiotika-Klassen in Kassenarztpraxen in Hessen – von 2013–2020 (Daten von Insight Health, 2021).

► **Tab.2** Verordnungen von für Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika in Kassenarztpraxen in Hessen insgesamt sowie in Praxen für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, in urologischen und gynäkologischen Praxen getrennt – von 2013–2020 (Daten von Insight Health, 2021)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Fosfomycin*								
▪ Allgemeinärzte	26435	35332	41843	50474	57033	61364	67292	66114
▪ Internisten	8675	12053	13553	16413	20431	22784	25484	25374
▪ Urologen	5150	6215	6562	7285	7474	7585	7250	7193
▪ Frauenärzte	16300	19378	20755	21728	23436	23388	23920	23794
▪ Gesamt	61368	78660	89550	103706	116447	124214	133361	130476
Nitrofurantoin								
▪ Allgemeinärzte	16787	17603	16580	16199	15162	14922	17004	18220
▪ Internisten	4208	4583	4601	4560	4315	4395	5188	5930
▪ Urologen	12972	12434	11678	11176	10255	9582	9778	9951
▪ Frauenärzte	996	999	882	816	757	744	950	1163
▪ Gesamt	36845	37339	35462	34473	32361	31391	34947	37415
Nitroxolin								
▪ Allgemeinärzte	1155	885	837	932	1156	1568	2405	2180
▪ Internisten	270	347	304	333	375	496	952	874
▪ Urologen	2922	2470	2275	2311	2368	2916	3547	3289
▪ Frauenärzte	132	121	103	112	125	161	227	240
▪ Gesamt	4523	3854	3547	3727	4083	5251	7389	6818
Pivmecillinam								
▪ Allgemeinärzte	0	0	0	134	572	1966	6361	11652
▪ Internisten	0	0	0	36	289	1092	2443	3966
▪ Urologen	0	0	0	16	131	1255	1937	2722
▪ Frauenärzte	0	0	0	3	31	235	718	1365
▪ Gesamt	0	0	0	222	1064	4766	12161	20984
Trimethoprim								
▪ Allgemeinärzte	12586	12143	11473	12063	12788	12599	14394	14764
▪ Internisten	2913	3060	2959	3096	3061	3414	3896	3997
▪ Urologen	3334	3813	3687	3826	3668	3684	4209	5050
▪ Frauenärzte	523	457	462	401	412	394	484	532
▪ Gesamt	22106	22206	21228	22058	22649	23040	25906	27388
Co-trimoxazol								
▪ Allgemeinärzte	80466	75574	67515	62957	61695	57290	65755	49286
▪ Internisten	18678	18257	17592	17163	18057	17953	22025	18567
▪ Urologen	8827	9471	9278	8741	8954	9120	12200	9772
▪ Frauenärzte	7475	7295	6555	5897	5731	5056	5312	4082
▪ Gesamt	135746	129716	119412	112573	111712	105305	122790	96559



► **Abb. 2** Verordnungen von für Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika in Kassenarztpraxen in Hessen insgesamt sowie in Praxen für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, in urologischen und gynäkologischen Praxen getrennt – von 2013–2020 (Daten von Insight Health, 2021).

trennt – von 2013–2020. Mit Abstand am häufigsten wurde Fosfomycin verordnet (2020: 130476), gefolgt von Co-Trimoxazol (2020: 96559), Nitrofurantoin (2020: 37415), Trimethoprim (2020: 27388), Pivmecillinam (20984) und Nitroxolin (6818). Urologen hingegen verordneten am häufigsten Nitrofurantoin (2020: 9951) und Co-Trimoxazol (9772), gefolgt von Fosfomycin (7193), Trimethoprim (5050), Nitroxolin (3289) und Pivmecillinam (2722).

► **Tab. 3** und ► **Abb. 3** a-c zeigen die Empfindlichkeitsraten bei *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Staphylococcus aureus* gegenüber den wichtigsten bei Harnwegsinfektionen eingesetzten Antibiotika. Trotz des hohen Einsatzes von Fosfomycin in der ambulanten Medizin ist bei *E. coli* und *Citrobacter* spp. kein Sensibilitätsverlust erkennbar, bei *Proteus mirabilis* und *S. aureus* zeichnet sich ein geringer, bei *Enterobacter cloacae* ein deutlicher Wirkungsverlust ab. Nitro-

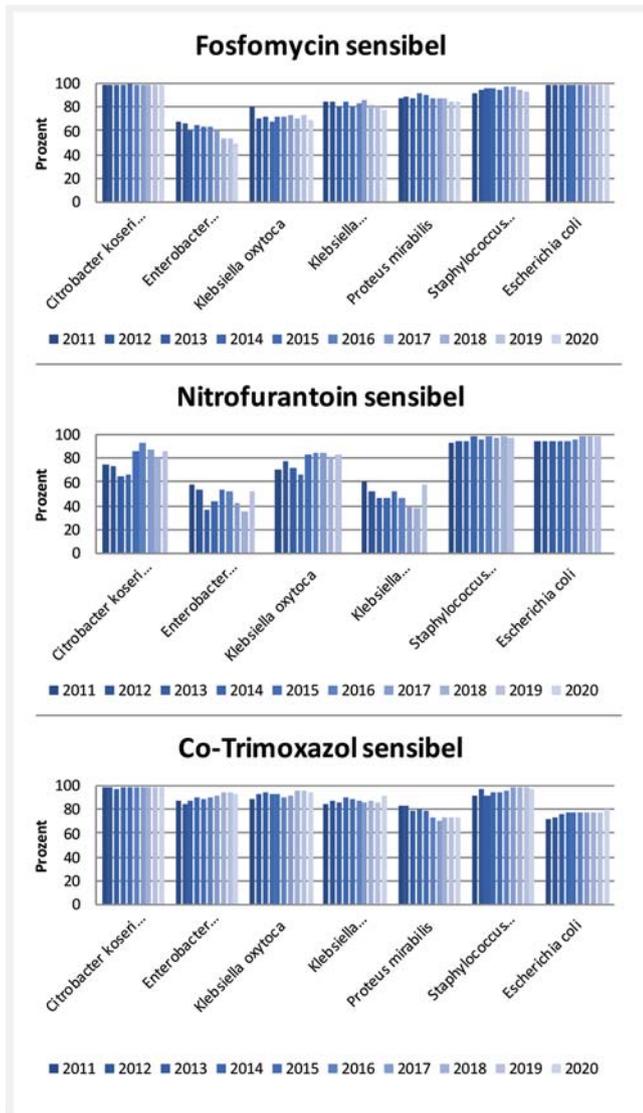
furan-Derivate zeigen bei *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* eine deutlich verminderte Sensibilität (unter 60 %), während *E. coli*-Isolate weiterhin eine Sensibilität von 98 % aufweisen. Sensibilitätsdaten zu Nitroxolin und Mecillinam liegen erst seit 2017 vor und nur für *E. coli* (► **Abb. 4**): beide Substanzen zeigen eine gute Wirksamkeit. Trimethoprim und Co-Trimoxazol sind gleichbleibend gut wirksam gegenüber *Citrobacter* spp., *Enterobacteriaceae* und *Klebsiellen*, während *E. coli* und *Proteus mirabilis* nur eine Sensibilität von 70–80 % aufweisen.

Diskussion

Angesichts der Zunahme insbesondere der multiresistenten Gram-negativen Erreger ist ein effektives Antibiotic Stewardship das Gebot der Stunde. Das MRE-Netz Rhein-Main setzt

► **Tab. 3** Sensibilität der häufigen Erreger von Harnwegsinfektionen gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Mecillinam, Trimethoprim und Co-Trimoxazol – Urinproben aus niedergelassenen Arztpraxen im Rhein-Main-Gebiet 2011–2020

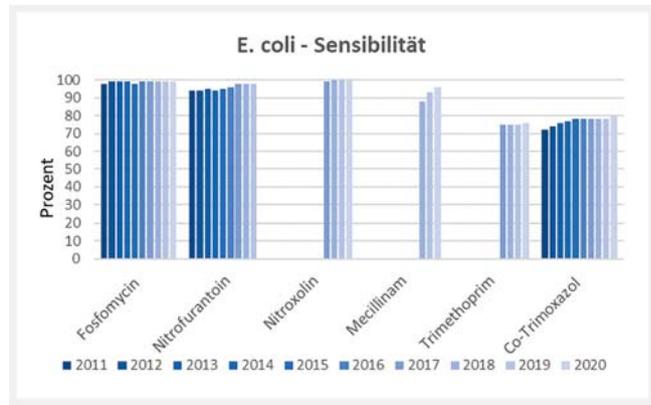
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Fosfomycin sensibel										
▪ Citrobacter koseri früher Citrobacter diversus	98	99	99	98	100	98	98	98	99	99
▪ Enterobacter cloacae	68	67	61	65	64	64	61	54	54	50
▪ Klebsiella oxytoca	80	70	72	68	72	72	73	71	73	69
▪ Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae	84	85	81	84	81	83	86	82	80	78
▪ Proteus mirabilis	87	89	88	92	90	88	88	87	84	84
▪ Staphylococcus aureus inkl. MRSA	91	94	96	96	95	97	97	95	93	k.A.
▪ Escherichia coli	98	99	99	99	98	99	99	99	99	99
Nitrofurantoin sensibel										
▪ Citrobacter koseri früher Citrobacter diversus	75	73	65	66	86	93	87	81	86	k.A.
▪ Enterobacter cloacae	58	54	37	44	53	52	42	36	52	k.A.
▪ Klebsiella oxytoca	70	78	72	67	83	84	85	81	83	k.A.
▪ Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae	60	52	46	47	52	46	39	38	58	k.A.
▪ Staphylococcus aureus inkl. MRSA	93	95	94	98	96	98	97	98	97	k.A.
▪ Escherichia coli	94	94	95	94	95	96	98	98	98	k.A.
Nitroxolin sensibel										
▪ Escherichia coli	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	99	100	100	100
Mecillinam sensibel										
▪ Escherichia coli	k.A.	88	93	96						
Trimethoprim sensibel										
▪ Citrobacter koseri früher Citrobacter diversus	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	98	98	98	99
▪ Enterobacter cloacae	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	93	90	91	91
▪ Klebsiella oxytoca	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	89	92	91	94
▪ Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	84	86	87	86
▪ Proteus mirabilis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	70	71	71	72
▪ Escherichia coli	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	75	75	75	76
CO-Trimoxazol sensibel										
▪ Citrobacter koseri früher Citrobacter diversus	98	99	97	98	99	98	98	98	98	99
▪ Enterobacter cloacae	87	84	87	90	89	90	92	94	94	93
▪ Klebsiella oxytoca	89	93	95	93	93	90	92	96	96	95
▪ Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae	84	87	86	90	89	88	86	88	86	92
▪ Proteus mirabilis	83	83	79	80	79	74	71	74	74	73
▪ Staphylococcus aureus inkl. MRSA	91	97	92	95	95	96	99	98	99	97
▪ Escherichia coli	72	74	76	77	78	78	78	78	78	80



► **Abb. 3** Sensibilität der häufigen Erreger von Harnwegsinfektionen gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin und Co-Trimoxazol – Urinproben aus niedergelassenen Arztpraxen im Rhein-Main-Gebiet 2011–2020.

sich seit Jahren für einen gezielten und zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika ein. Wesentliche Ziele sind die Reduktion resistenzfördernder Cephalosporine (2. und 3. Generation), von Reserveantibiotika (insbesondere im klinischen Bereich) sowie Steigerung des Quotienten Penicillin/Cephalosporine. Cefuroxim sollte wegen der schlechten Wirkspiegel bei oraler Gabe möglichst nicht mehr angewendet werden [13, 14].

Für Chinolone gelten angesichts der Rote Hand-Briefe zu schweren Nebenwirkungen (u. a. Aortenaneurysmen und Sehnenrupturen) Anwendungsbeschränkungen [15, 16]. Sie sollen – wegen des Risikos einer Tendinitis und Sehnenruptur – bei älteren Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Organtransplantation und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, nur mit Vorsicht gegeben werden. Die gleichzeitige Gabe von Fluorchinolonen und Kortikosteroiden sollte vermieden werden. Laut



► **Abb. 4** Sensibilität von E. coli gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Mecillinam, Trimethoprim und Co-Trimoxazol – Urinproben aus niedergelassenen Arztpraxen im Rhein-Main-Gebiet 2011–2020.

Rote Hand Brief vom 8.4.2019 sollen Fluorchinolone auch nicht mehr bei unkomplizierter Zystitis und bei nicht bakterieller (chronischer) Prostatitis verordnet werden [15].

Darüber hinaus empfiehlt das MRE-Netz Rhein-Main einen möglichst zurückhaltenden Einsatz von Fosfomycin, um etwaigen Resistenzentwicklungen vorzubeugen. Fosfomycin i. v. wurde im Jahr 2018 von der Weltgesundheitsorganisation in die Liste der Reserve-Antibiotika aufgenommen; der Wirkstoff wird auf Intensivstationen bei schwierig zu behandelnden Infektionen, auch mit multiresistenten Erregern, benötigt [17].

Eine erste Auswertung des MRE-Netz Rhein-Main für Hessen bis 2019 zeigte, dass die Verordnungen von Cefuroxim gut und die von Chinolonen erheblich reduziert wurden, während die Verordnungen an Fosfomycin stetig und deutlich zunahm [18]. Die jetzt bis 2020 fortgeschriebenen Antibiotikaverordnungsdaten der Kassenärzte ergeben weiterhin ein positives Bild. Der Antibiotika-Einsatz insgesamt und der Cephalosporine nimmt weiter ab, der Einsatz von Penicillinen nimmt zu; dies führt – wie gewünscht – zu einer Erhöhung des Penicillin/Cephalosporin-Quotienten. Die besondere Situation der Corona-Pandemie führte darüber hinaus zu einem Rekordtief bei Verschreibungen von Antibiotika. Dies zeigten auch die Auswertungen der Techniker-Krankenkasse nach dem Frühjahr 2020: Die Zahl der verordneten Antibiotikadosen gingen im Vergleich zum Vorjahreszeitraum um mehr als 40% zurück. Ursache könnte einerseits sein, dass weniger Menschen mit leichten Beschwerden zum Arzt gegangen waren, oder auch, dass sich durch die Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie auch andere Erreger weniger verbreiten konnten [19].

Im Jahr 2008 hatte eine bundesweite Befragung bei niedergelassenen Ärzten (u. a. Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Urologie und Gynäkologie) gezeigt, dass der „unkomplizierte Harnwegsinfekt“ die häufigste Diagnose in den Arztpraxen darstellt. Damals wurde bei dieser Diagnose am häufigsten Co-Trimoxazol (61%) verschrieben, gefolgt von Fluorchinolonen (21%) [20].

Bei einer Wiederholung dieser Befragung bei niedergelassenen Ärzten in Hessen im Jahr 2016 wurde ebenfalls die Harn-

wegsinfektion am häufigsten genannt. Die Ärzte verschrieben jetzt hierfür am häufigsten Fosfomycin (39%), gefolgt von Ciprofloxacin (16,2%), Co-Trimoxazol (14,7%) und Trimethoprim (9,3%). Urologen setzten am häufigsten Ciprofloxacin (56%) und Fosfomycin (18%) ein, allerdings nahmen nur 16 Urologen an der Umfrage teil, sodass diese Angaben wenig belastbar sind [21].

Die 2017 erschienene S3-Leitlinie unkomplizierte ambulant erworbene Harnwegsinfektion hatte bei den empfohlenen Antibiotika der 1. Wahl keine Änderung zur Empfehlung von 2011 [22] erbracht, jedoch wurde unter „nur bei bekannten lokalen Resistenzraten“ <20% jetzt nur noch Trimethoprim genannt, auf Co-Trimoxazol sollte wegen der erhöhten Nebenwirkungen der Sulfonamidkomponente bei gleicher Wirksamkeit von Trimethoprim verzichtet werden. Bei der unkomplizierten Pyelonephritis und der komplizierten Harnwegsinfektion wurden in der S3-Leitlinie 2017 neben den Chinolonen 3. Generationscephalosporine, Kombinationen von Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam empfohlen, wenn Gram-positive Erreger nachgewiesen wurden, bei nosokomialer/katheterassoziierter Urosepsis auch Carbapeneme. Diese Wirkstoffe waren in der Richtlinie von 2011 noch unter 2. Wahl genannt. Aus dem o. g. Grund wird auch Co-Trimoxazol bei keiner der genannten Indikationen mehr empfohlen.

Die hier vorgestellten Antibiotikaverordnungsdaten betreffen ambulante Harnwegsinfektionen, was nicht notwendigerweise immer eine unkomplizierte Zystitis ist. Dennoch geben die Daten Hinweise darauf, dass die Empfehlungen aus dem Jahr 2017 zunehmend umgesetzt werden. Die Verordnungen an Fosfomycin, Nitroxolin und Pivmecillinam nehmen deutlich zu, seit wenigen Jahren werden auch die Nitrofurantoin-Derivate und Trimethoprim wieder vermehrt eingesetzt. Insbesondere die Fachärzte für Allgemeinmedizin verschreiben weniger Co-Trimoxazol. Bei den Urologen war die Zunahme der Verordnungen an Fosfomycin vergleichsweise moderat, der Einsatz von Co-Trimoxazol nahm bis 2019 weiter zu; im Jahr 2020 ist dann eine deutliche Abnahme von Verordnungen an Co-Trimoxazol zugunsten von Trimethoprim erkennbar. Die für komplizierte Harnwegsinfektionen nach wie vor empfohlenen Chinolone wurden auch von Urologen deutlich seltener verordnet: Die Verordnungen an Ciprofloxacin gingen zwischen 2013 und 2020 um 70% (von 38 005 auf 15 498) zurück, die Verordnungen an Levofloxacin nahmen um fast 50% ab (von 9161 auf 5275).

Sensitivität: *Escherichia coli*, der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen zeigt weiterhin eine exzellente Sensitivität gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und dem erst seit 2016 in Deutschland verfügbaren Pivmecillinam. Trimethoprim ist zu 25% resistent – und dürfte somit nach Leitlinie nicht mehr empirisch sondern nur noch nach Antibiogramm verschrieben werden. Da aber bei der „unkomplizierten Harnwegsinfektion“ keine mikrobiologische Diagnostik empfohlen wird, wird die Resistenzsituation in Bezug auf eben diese unkomplizierten Harnwegsinfektionen nicht angemessen abgebildet. In der SARA-Studie aus dem Jahr 2015/2016, an welcher 1245 Patienten aus 58 Arztpraxen teilnahmen, lag die Resistenzrate von *E. coli* in Urinproben aus unkomplizierten Harnwegsinfektionen

gegenüber Trimethoprim bei 15,2% (Co-Trimoxazol 13%) und war somit 10% niedriger als aus Urinproben von komplizierten Harnwegsinfekten [23]. In Übertragung dieser Beobachtung kann auch im Rhein-Main-Gebiet und in Hessen Trimethoprim bei unkomplizierter Harnwegsinfektion weiterhin empirisch eingesetzt werden. Da in urologischen Praxen jedoch vorwiegend komplizierte Harnwegsinfektionen behandelt werden, sollte hier vor einer antibiotischen Therapie möglichst immer eine mikrobiologische Diagnostik mit Antibiogramm veranlasst werden.

Trotz des hohen Einsatzes von Fosfomycin in der ambulanten Medizin ist bei *E. coli* und *Citrobacter* spp. (noch?) kein Sensibilitätsverlust erkennbar, bei *Proteus mirabilis* und *S. aureus* zeichnet sich ein geringer, bei *Enterobacter cloacae* ein deutlicher Wirkungsverlust ab. Nitrofurantoin-Derivate zeigen bei *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* eine deutlich verminderte Sensibilität (unter 60%), während *E. coli*-Isolate weiterhin eine Sensibilität von 98% aufweisen. Sensibilitätsdaten zu Nitroxolin und Mecillinam liegen erst seit 2017 vor und nur für *E. coli*: beide Substanzen zeigen eine gute Wirksamkeit. Trimethoprim und Co-Trimoxazol sind gleichbleibend gut wirksam gegenüber *Citrobacter* spp., *Enterobacteriaceae* und *Klebsiellen*, während *E. coli* und *Proteus mirabilis* nur eine Sensibilität von 70–80% aufweisen.

Unabhängig von den hier vorgestellten Antibiotikaverordnungs- und Resistenzdaten ist daran zu erinnern, dass die unkomplizierte Zystitis eine Spontanheilungsrate von 30–50% aufweist und dass alternativ zur antibiotischen Therapie eine symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Phytotherapeutika durchgeführt werden kann [8,24].

Eine weitere Möglichkeit, Antibiotika einzusparen, besteht in der sog. verzögerten Antibiotikatherapie, d. h. Ausstellen eines Rezepts für ein Antibiotikum, das nicht sofort, sondern bei ausbleibender Besserung eingelöst werden kann. Ein Cochrane Review zeigte, dass auf diese Weise bei oberen Atemwegsinfektionen bis zu 60% der Antibiotika eingespart wurden [25]. Zur verzögerten Antibiotika-Therapie bei Harnwegsinfektionen liegen allerdings keine Daten vor.

Auch Informationsmaterialien wie z. B. das vom MRE-Netz Rhein-Main in Zusammenarbeit mit den Hessischen Urologen eG (HUEG) entwickelte Faltblatt „Wenn, dann richtig“ (http://www.mre-rhein-main.de/downloads/aktuelles/Flyer_Wenn_dann_richtig.pdf) oder Entscheidungshilfen für Patienten (patient decision aid) können hilfreich sein. Entscheidungshilfen für Patienten können eine partizipative Entscheidung unterstützen, wie es auch in der S3-Leitlinie empfohlen ist. Eine Entscheidungshilfe für die Behandlung ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektionen wurde kürzlich publiziert [26].

Schlussfolgerung

Die Abnahme der Antibiotika-Verordnungsdaten der Kassenärzte in Hessen zeigt, dass sich die Bedeutung einer zurückhaltenden Antibiotikatherapie auch in der ambulanten Praxis durchsetzt. Unter den bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika wird Fosfomycin mit gro-

ßem Abstand am häufigsten eingesetzt, an zweiter Stelle folgt (immer noch) Co-Trimoxazol, obwohl wegen der erhöhten Nebenwirkungen der Sulfonamidkomponente bei gleicher Wirksamkeit von Trimethoprim auf die Kombinationstherapie verzichtet werden sollte. Alt bekannte Substanzen wie Nitrofurantoin, Nitroxolin und Trimethoprim werden wieder häufiger verordnet und die Verschreibungen des seit wenigen Jahren in Deutschland verfügbaren Pivmecillinam nehmen sehr stark zu. Die aus Urinproben zur Abklärung von komplizierten Harnwegsinfektionen detektierten *E. coli*-Stämme zeigen weiterhin eine exzellente Sensitivität für Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Mecillinam, gegenüber Trimethoprim lag sie knapp unter 80%. Da bei unkomplizierten ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen, die üblicherweise keine mikrobiologische Diagnostik erfordern, eine etwa 10% bessere Sensitivitätsrate gefunden wurde [23], kann u. E. in Übertragung dieser Beobachtung im Rhein-Main-Gebiet und in Hessen auch Trimethoprim bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion weiterhin empirisch eingesetzt werden.

Interessenkonflikt

UH und MW haben keine Interessenkonflikte. FW gibt Studienunterstützung durch Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), sowie Studienunterstützung und/oder Vorträge durch Achaogen, Astellas, AstraZeneca, Bionorica, Cubist/MSD, Eumedica, GSK, Janssen, Klosterfrau, Leo-Pharma, Marpinion, Medpace, Merlion, Paratek, Pfizer, OM/Vifor Pharma, Rempex, Rosen Pharma, VenatoRx an.

Literatur

- [1] Bundesregierung. DART 2020 Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [2] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antifectives Intelligence, Rheinbach, 2014. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf?__blob=publicationFile&v=4 (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [3] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antifectives Intelligence, Rheinbach, 2016. <https://www.dzif.de/system/files/document/GERMAP-2015deutsch.pdf> (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [4] Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. <https://ars.rki.de> (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [5] Robert Koch-Institut. AVS - Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. <https://avs.rki.de> (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [6] Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK et al. The decline in outpatient antibiotic use-an analysis of nationwide prescription data from 2010 to 2018. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 679–686 doi: 10.3238/arztebl.2020.067
- [7] Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK et al. Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 - Eine populationsbasierte Studie. doi: 10.20364/VA-19.07 https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/104/VA_19-07_Bericht_UpdateAntibiotika_2019-08-21V1.pdf (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [8] Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Leitlinie unkomplizierte Harnwegsinfektionen. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf (letzter Zugriff 2.3.2021)
- [9] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F et al. European Association of Urology (EAU). Guidelines on urological Infections. Edn. [EAU, 2019]. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf> (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [10] Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018 Registernummer 082 - 006 Klassifikation S2k Stand: 01.12.2017, gültig bis 31.12.2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006L_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf (letzter Zugriff 17.03.2021)
- [11] Naber KG, Schito G, Botto H et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164–1175 Epub 2008 May 21. doi: 10.1016/j.euro.2008.05.010
- [12] Fante T, Insight Health, persönliche Mitteilung, 2021.
- [13] Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2001; 61: 1455–1500 doi: 10.2165/00003495-200161100-00008
- [14] DRUGDEX System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. <http://www.micromedexsolutions.com>
- [15] Rote Hand Brief 08.04.2019. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen -Anwendungsbeschränkungen. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf;jsessionid=D6030DC9F3E5918A17DF8A828C2A2F68.2_cid344?__blob=publicationFile&v=5 (letzter Zugriff 17.3.2021)
- [16] Rote Hand Brief 26.10.2018. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.pdf;jsessionid=945910D4E58AF7A3A5B79F437B001C23.2_cid344?__blob=publicationFile&v=4 (letzter Zugriff 17.03.2021)
- [17] Sharland M, Pulcini C, Harbarth S et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan 18: 18–20 Epub 2017 Dec 20 doi: 10.1016/S1473-3099(17)30724-7
- [18] Heudorf U, Warlich R, Schäfer V et al. Antibiotika-Verordnungen in der ambulanten Versorgung in Hessen 2013-2019. *Hessisches Ärzteblatt* 2020; 81: 610–612
- [19] NN. Rekordtief bei Verschreibungen von Antibiotika, Montag, 2. November 2020. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/117933/Rekordtief-bei-Verschreibungen-von-Antibiotika> (letzter Zugriff 17.03.2021)

- [20] Velasco E, Noll I, Espelage W et al. A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 878–884 doi: 10.3238/arztebl.2012.0878
- [21] MRE-Netz Rhein-Main, Landesärztekammer Hessen EVA Hessen 2016. Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in der Arztpraxis in Hessen. http://www.mre-rhein-main.de/downloads/eva/EVA_Hessen_2016_web.pdf (letzter Zugriff 02.03.2021)
- [22] Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U et al. Nationale S3-Leitlinie "Unkomplizierte Harnwegsinfektionen". Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. *Urologe A* 2011; 50: 153–69 doi: 10.1007/s00120-011-2512-z. PMID: 21312083
- [23] Klingeberg A, Noll I, Willrich N et al. Antibiotikaresistenz von *E. coli* bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 494–500 doi: 10.3238/arztebl.2018.0494
- [24] Ternes B, Wagenlehner FME. Leitliniengerechte Therapie von Harnwegsinfektionen. *Review Urologe A* 2020; 59: 550–558 doi: 10.1007/s00120-020-01174-0
- [25] Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD004417 doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5
- [26] Vincent YM, Frachon A, Buffeteau C et al. Construction of a patient decision aid for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in primary care. *BMC Family Practice* 2021; 22–26 doi: 10.1186/s12875-021-01374-3

