

Aus dem Fachgebiet Nosokomiale Infektionen,  
Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch  
der Abteilung für Infektionsepidemiologie  
des Robert Koch-Instituts

DISSERTATION

Resistenzsituation von *E. coli* bei  
ambulant erworbener unkomplizierter  
Harnwegsinfektion (SARHA-Studie 2016) unter Nutzung  
der Strukturen  
der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Kristin Klingeberg

aus Bremen

Datum der Promotion: 4.06.2021



## **Veröffentlichungen**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

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. Deutsches Arzteblatt international. 2018;115(29-30):494-500

## **Hinweis**

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Personenbezeichnungen gelten jedoch stets gleichermaßen für Personen männlichen und weiblichen Geschlechts, sofern nicht explizit auf etwas anderes hingewiesen wird.



# Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis .....	V
II. Tabellenverzeichnis .....	VI
III. Abkürzungsverzeichnis .....	VII
IV. Abstrakt (Deutsch) .....	1
V. Abstrakt (Englisch) .....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Antibiotika .....	5
1.2 Harnwegsinfektionen .....	11
1.3 Zielsetzung .....	20
2 Methoden und Materialien .....	21
2.1 Studiendesign .....	21
2.2 Stichprobenumfangsberechnung .....	22
2.3 Teilnehmer .....	22
2.4 Definition der untersuchten Gruppen .....	23
2.5. Diagnose der Harnwegsinfektion .....	25
2.6 Datenaufbereitung .....	26
2.7 Statistische Methoden .....	36
2.8 Studienzeitraum .....	37
2.9 Studienmaterialien .....	37
2.10 Rückkopplung der Ergebnisse .....	39
3 Ergebnisse .....	40
3.1 Teilnehmende Arztpraxen und Studienteilnehmer .....	40
3.2 Studiendauer .....	40
3.3 Positive Urinkulturen .....	41
3.4 Verteilung der Erreger .....	41

3.5 Profil der Studienteilnehmer mit Nachweis von <i>E. coli</i> .....	44
3.6 Unkomplizierte/komplizierte HWI mit <i>E. coli</i> .....	45
3.7 Auswertung der Komorbiditäten/Zusatzangaben.....	46
3.8 Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung .....	47
3.9 Univariable/multivariable logistische Regression.....	49
3.10 Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber weiteren Antibiotika .....	50
3.11 Entwicklung der Resistenzanteile im zeitlichen Verlauf.....	52
3.12 Resistenzanteile bezogen auf Komorbiditäten/Zusatzangaben.....	54
3.13 Nach Regionen/Laboren stratifizierte Resistenzanteile .....	56
3.14 Anforderung von Urinkulturen.....	56
4 Diskussion .....	59
4.1 Anzahl der Studienteilnehmer und positiver Urinkulturen.....	59
4.2 Einteilung in unkomplizierte/komplizierte HWI.....	59
4.3 Empfindlichkeitsprüfung .....	60
4.4 Anforderung von Urinkulturen.....	64
4.5 Limitationen .....	67
5 Zusammenfassung .....	69
6 Literatur .....	73
Anhang .....	88
Eidesstattliche Versicherung .....	95
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	97
Lebenslauf.....	98
Publikationsliste .....	103
Danksagung .....	107

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerkes .....	9
Abbildung 2: Kriterien hinsichtlich komplizierter/unkomplizierter HWI sowie der Empfehlung zur Durchführung einer Urinkultur.....	24
Abbildung 3: Schema Probenversand und Datenfluss zwischen Arztpraxis, Labor und RKI .....	27
Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer mit <i>E. coli</i> - Nachweis (n=653).....	44
Abbildung 5: Zusammensetzung unkomplizierter/komplizierter HWI.....	45

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol bei ambulant erworbenen HWI in Deutschland .....	17
Tabelle 2: Auszug Variablen Studiendatensatz .....	29
Tabelle 3: Auszug Variablen Vergleichsdatensatz.....	33
Tabelle 4: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> aus Urinproben 2014-2016.....	35
Tabelle 5: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> aus Urinproben 2013-2016.....	35
Tabelle 6: Studienzeitraum der teilnehmenden Labore .....	41
Tabelle 7: Häufigkeit des Nachweises von <i>E. coli</i> in positiven Urinproben in den verschiedenen Laborregionen .....	41
Tabelle 8: Erregernachweis bei Studienteilnehmern mit positiver Urinkultur .....	43
Tabelle 9: Zusatzangaben bei Studienteilnehmern mit <i>E. coli</i> -Nachweis .....	46
Tabelle 10: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol ...	47
Tabelle 11: Vorhersage der Resistenz von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol mit univariabler logistischer Regression .....	49
Tabelle 12: Multivariable logistische Regression .....	50
Tabelle 13: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber verschiedenen Antibiotika bei unkomplizierten HWI und undifferenzierten HWI .....	51
Tabelle 14: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> in ARS-Routinedaten 2013-2016 und Trendanalyse.....	53
Tabelle 15: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim bezogen auf Komorbiditäten/Zusatzangaben.....	55
Tabelle 16: Stratifizierte Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim in den teilnehmenden Laboren .....	56
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen ärztlicher Entscheidung hinsichtlich der Durchführung einer Urinkultur und Empfehlung entsprechend den Vorgaben der S3-Leitlinie .....	57
Tabelle 18: Resistenzanteile von <i>E. coli</i> gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol bei Studienteilnehmern in Abhängigkeit von Leitlinienempfehlung und ärztlicher Einteilung .....	58

### III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACSS	Acute Cystitis Symptom Score
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CFU	colony forming unit
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CSV	Comma Separated Values
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EAU	The European Association of Urology
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
E. coli	Escherichia coli
EEA	European Economic Area
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
et al.	et alia
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G20	Gruppe der zwanzig wichtigsten Industrie- und Schwellenländer
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
HWI	Harnwegsinfektion
ID	Identifikation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KBE	Koloniebildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
MIQ	Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards

MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Anzahl
NA	not available
OR	Odds ratio
p <sub>corr</sub>	korrigierter p-Wert
RAI	"Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation"
RKI	Robert Koch-Institut
spp.	Spezies
TMP	Trimethoprim
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazol/Cotrimoxazol
SMX	Trimethoprim
u.a.	unter anderem
vs.	versus
WHA	World Health Assembly
WHO	World Health Organization

## **IV. Abstrakt (Deutsch)**

### **Einleitung**

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen. In mehr als der Hälfte der Fälle werden Antibiotika verordnet. Behandlungsempfehlungen für die kalkulierte antimikrobielle Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI basieren u.a. auf Daten der Routinediagnostik aus Surveillancesystemen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Surveillancesysteme vornehmlich die höhere Resistenz komplizierter HWI abbilden. Dies kann unter anderem dazu führen, dass bei der kalkulierten Therapie Antibiotika mit einem zu breiten Spektrum verordnet werden, was eine Zunahme von Antibiotikaresistenzen zur Folge hat. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung aktueller Resistenzdaten von *Escherichia coli* (*E. coli*) – dem häufigsten Verursacher einer HWI – gegenüber Trimethoprim (TMP) und Cotrimoxazol (TMP-SMX) sowie weiteren Antibiotika bei ambulant erworbenen HWI, um zu untersuchen, ob diese bei der kalkulierten Therapie einsetzbar sind. Anhand des Vergleiches der in der Studie ermittelten Resistenzanteile mit denen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am Robert Koch-Institut sollte zudem das Ausmaß einer möglichen Überschätzung der Resistenzsituation erfasst werden. ARS ist ein laborbasiertes Surveillancesystem, welches Daten zu Erregeridentifizierung und Antibiotikaresistenz von Routinetestungen ohne klinische Informationen erfasst.

### **Methodik**

Im Rahmen einer Querschnittstudie wurden über vier mikrobiologische Labore in verschiedenen Regionen Deutschlands niedergelassene Allgemeinmediziner und Internisten rekrutiert. Diese schlossen zwischen Mai 2015 und Februar 2016 prospektiv alle volljährigen Patienten mit Symptomen einer HWI ein. Von jedem Patienten wurde eine Urinprobe mikrobiologisch untersucht, zusätzlich wurden vom behandelnden Arzt in einem Erhebungsbogen Geschlecht, Alter sowie Parameter zur Unterscheidung unkomplizierter/komplizierter HWI erfasst. Aus ARS wurden die Resistenzanteile von Harnwegsinfektionen aus der mikrobiologischen Routinediagnostik von Urinproben niedergelassener Allgemeinmediziner und Internisten extrahiert.

## **Ergebnisse**

1.245 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 877 Studienteilnehmern wurde eine HWI mit einer Erregerzahl von  $\geq 10^3$  KBE/ml diagnostiziert. *E. coli* war bei 74,5% der positiven Proben nachweisbar, gefolgt von *Enterococcus spp.* (8,3%), *Klebsiella pneumoniae* (5,5%) und weiteren Erregern (26,9%). Bei 342 (52,4%) der Studienteilnehmer mit Nachweis von *E. coli* wurde die HWI als unkompliziert gewertet. Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP bzw. TMP-SMX bei unkomplizierten HWI waren mit 15,2%/13,0% signifikant niedriger als in den ARS-Daten mit 25,3%/24,4%.

## **Schlussfolgerung**

TMP und TMP-SMX sind hinsichtlich ihrer Resistenzanteile für die kalkulierte Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI geeignet. Von Surveillancesystemen bereitgestellte Routinedaten zu Resistenzen von HWI, welche insbesondere Daten von komplizierten Infektionen beinhalten, eignen sich ohne zusätzliche klinische Informationen nur eingeschränkt für die Antibiotikawahl zur Therapie der unkomplizierten HWI. Validierungsstudien wie die vorgestellte oder eine intensiviertere Surveillance im Rahmen von Sentinelpraxen stellen Möglichkeiten dar, die Datengrundlage zu verbessern und regelmäßig aktuelle regionale Resistenzdaten bereitzustellen.

## V. Abstrakt (Englisch)

### Background

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections, for which antimicrobials are prescribed in more than half of cases. Routine data from surveillance systems support the development of empirical antimicrobial treatment recommendations for community-acquired (CA) UTIs. These data are thought to reflect the resistance of mainly complicated UTIs, which may therefore overestimate actual resistance. This can result in the inappropriate use of antibiotics and an increase in antibiotic resistance. This study aimed to investigate the susceptibility of *Escherichia coli* (*E. coli*), the pathogen most frequently responsible for UTIs, to trimethoprim (TMP), cotrimoxazole (TMP-SMX) and other antibiotics in CA-UTIs, in order to identify whether they are appropriate for empirical treatment. A comparison of these resistance proportions with data from the Antibiotic Resistance Surveillance (ARS) system at the Robert Koch Institute can determine the overestimation of resistance. ARS is a laboratory-based surveillance system with data on pathogen identification and antimicrobial resistance from routine testing of all clinical pathogens and sample types and excludes clinical information.

### Methods

In a cross-sectional study, four laboratories covering different regions in Germany recruited general practitioners who enrolled all patients ( $\geq 18$  years) with UTI symptoms between May 2015 and February 2016. The doctors completed a questionnaire on patient gender, age and factors to differentiate uncomplicated from complicated UTIs, and urine samples were available for all patients. The resistance proportions of UTIs were extracted from the ARS system, which had been provided through microbiological routine diagnostics of urine samples taken by general practitioners.

### Results

1,245 participants were included in the analysis. Overall, 877 patients had a positive urine culture with  $\geq 10^3$  CFU/ml. *E. coli* was identified in 653 (74.5%) of these samples, followed by *Enterococcus spp.* (8.3%), *Klebsiella pneumoniae* (5.5%) and

other pathogens (26.9%). In 342 (52.4%) of the participants with evidence of *E. coli*, UTI was classified as uncomplicated. Resistance to TMP/TMP-SMX was 15.2%/13.0% in uncomplicated UTIs and thus significantly lower than 25.3%/24.4% in ARS.

## **Conclusion**

TMP and TMP-SMX can be recommended for empirical treatment in uncomplicated CA-UTIs, based on resistance proportions identified in this study. Routine data surveillance systems, which predominantly contain data on complicated UTIs with high resistance rates, are not adequate to estimate the resistance in uncomplicated UTIs without additional clinical information. Validated studies or enhanced surveillance by sentinel practices would be useful in order to obtain high quality representative data, including on current local resistance patterns.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Antibiotika**

### **1.1.1 Die Präantibiotische Zeit und die ersten Antibiotika**

Antibiotika gehören zu den wichtigsten Entdeckungen des 20. Jahrhunderts. Bis zu diesem Zeitpunkt galten Infektionserkrankungen als häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in der menschlichen Population (1). Hippokrates (460-370 v. Chr.) schrieb von einer Erkrankung, dass sie für ein Jahr „bestehen könne, bevor sie entweder abklinge oder sich verschlechtere und die Nieren einbeziehe“ (2). Man geht davon aus, dass es sich hierbei um eine akute Harnwegsinfektion (HWI) handelt, bei welcher heutzutage mit einem geeigneten Antibiotikum innerhalb weniger Tage eine deutliche Besserung der Symptomatik eintritt (3).

Joseph Lister und Ernest Duchesne beschrieben bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die antimikrobiellen Eigenschaften von Schimmelpilzen (4, 5). 1928 entdeckte Alexander Fleming das Penicillin, welches ab 1941 industriell produziert und damit erstmalig breit eingesetzt wurde. Dadurch hatten bakteriell bedingte Infektionserkrankungen ihren Schrecken zunächst weitestgehend verloren und galten als besiegt (6). Auch wenn dies eine Fehleinschätzung war, stellt die Verfügbarkeit von antibiotischen Substanzen einen wichtigen Meilenstein in der modernen Medizin dar.

### **1.1.2 Antibiotikaresistenzen**

Antibiotika sind Substanzen, die zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt werden. Wenn ein Antibiotikum keine Wirksamkeit gegenüber einem Bakterium besitzt, ist das Bakterium gegen dieses Mittel resistent. Antibiotikaresistenzen können natürlich vorhanden sein oder erworben werden. Die natürlich vorhandene Resistenz wird auch als primär oder intrinsisch bezeichnet (7). Natürliche Resistenzen kommen in allen Bakterienspezies vor (8). Sie existierten bereits vor der Entdeckung von Antibiotika (9). Als Folge von Mutationen durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen oder von horizontalem Gentransfer entstehen Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die Bakterien ursprünglich empfindlich waren: sogenannte erworbene oder auch sekundäre Resistenzen (10). Ein einzelnes Bakterium kann über mehrere unterschiedliche Resistenzmechanismen verfügen; dies bedeutet, dass gleichzeitig Resistenzen gegen

verschiedene Antibiotika vorliegen können (11). In diesem Fall handelt es sich um einen multiresistenten Erreger.

Alexander Fleming hatte in seiner Nobelpreisrede am 11. Dezember 1945 bereits auf die Gefahr von Antibiotikaresistenzen hingewiesen (12). Da die Entwicklung der erworbenen Resistenzen eine natürliche Evolution der Bakterien darstellt und mit der Entdeckung und Verwendung der Antibiotika untrennbar einhergeht, lassen sich diese im besten Fall hinauszögern, jedoch nicht verhindern (13). Es ist daher nicht die Frage, ob sich Resistenzen bilden, sondern wie schnell dieses geschieht. In den meisten Fällen traten Resistenzen durchschnittlich 5 Jahre nach Beginn des kommerziellen Einsatzes auf, zum Teil auch schon früher (14). Zu Beginn des 21. Jahrhunderts existieren Resistenzen gegen jede Antibiotikaklasse (15).

Die Ursachen für die Entwicklung und Zunahme von Antibiotikaresistenzen sind vielfältig. Die Anwendung von Antibiotika ist einer der wesentlichen Faktoren, die zum Resistenzanstieg beitragen (16-19). Durch einen unsachgemäßen Einsatz, für den neben der Humanmedizin auch die Veterinärmedizin und Nutztierhaltung verantwortlich zeichnen, werden die Entstehung sowie die Verbreitung der Resistenzen begünstigt (20). Schätzungen zufolge gehen in Europa jährlich etwa 33.100 Todesfälle auf das Konto von Antibiotikaresistenzen (21). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) deklarierte Antibiotikaresistenzen als eine der größten Bedrohungen für die menschliche Gesundheit (22).

### **1.1.3 Entwicklung neuer Antibiotika**

Die stetige Entwicklung neuer Antibiotikaklassen schien eine Möglichkeit darzustellen, wie Antibiotikaresistenzen in Schach gehalten werden können (23). Das goldene Zeitalter der Entdeckung neuer Antibiotika lag zwischen 1950 und 1970 (24). Seit Mitte der 1980 Jahre haben sich die meisten Pharmafirmen aus der Antibiotikaforschung zurückgezogen (25). Nur noch wenige Großkonzerne und einige kleine Firmen betreiben eine hochspezialisierte Entwicklung neuer Wirkstoffe (26). In der 2017 von der WHO erstellten Priority List werden (multi-)resistente Erreger hinsichtlich der Relevanz der Entwicklung neuer Antibiotika bzw. Substanzklassen aufgelistet, wobei es sich überwiegend um gramnegative Erreger handelt (27). Die letzte gegen

gramnegative Erreger wirksame entdeckte Substanzklasse waren Chinolone im Jahr 1962 (28). Neuzulassungen von Antibiotika stellen zumeist eine neue Kombination bekannter Wirkstoffe oder die Molekülveränderung bekannter Grundstrukturen von Antibiotika dar. Um der Problematik der oft kreuz- und ko-resistenten Bakterien entgegenzuwirken, wären jedoch neue Substanzklassen notwendig (26). Die Entdeckung, Entwicklung und Evaluierung der Effektivität neuer Antibiotika stellt einen langwierigen und kostenintensiven Prozess dar und bietet daher keinen ausreichend lukrativen Anreiz für die Pharmaindustrie. Neue Substanzen werden also in dem Maße, in welchem sie benötigt würden, nicht in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen. Ein rationaler und somit sinnvoller Einsatz der vorhandenen Antibiotika ist von größerer Relevanz (29). Auf der Tagung der Infectious Diseases Society of America (IDSA) 1998 sagte Dennis Maki: "The development of new antibiotics without having mechanisms to insure their appropriate use is much like supplying your alcoholic patients with a finer brandy" (30). Diese Aussage hat bis heute nicht an Aktualität verloren; der rationale Einsatz ist auch für neue Substanzen von größter Wichtigkeit.

#### **1.1.4 Antibiotikagebrauch und -resistenz in Deutschland**

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Antibiotikaresistenzen liegt Deutschland im innereuropäischen Vergleich meist unterhalb des bevölkerungsgewichteten Mittelwerts (31). Im Zeitraum 2013-2016 zeigte sich – bezogen auf invasive Isolate – eine relativ stabile Resistenzsituation für die meisten Erreger-Antibiotika-Kombinationen (32). In Bezug auf den Antibiotikaverbrauch liegt Deutschland im Vergleich mit weiteren EU (Europäische Union)/EEA (European Economic Area)-Ländern im ambulanten Sektor tendenziell im niedrigen Bereich (33). Breitspektrumantibiotika wie Fluorchinolone und Cephalosporine werden jedoch zu häufig gegeben (34, 35). Da diese sich durch ihre Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum an Erregern auszeichnen, sollten sie in erster Linie schwerwiegenden Infektionen vorbehalten sein. Für 90% aller Verschreibungen in der Primärversorgung sind Allgemeinmediziner verantwortlich (36). Die häufigsten Indikationen im ambulanten Bereich stellen Atemwegsinfekte und Harnwegsinfektionen dar (37).

Das Wissen darüber, was genau ein Antibiotikum ist und wann ein Einsatz indiziert ist, ist in der Bevölkerung lückenhaft (38-40). Auch die Bedeutung des Begriffes

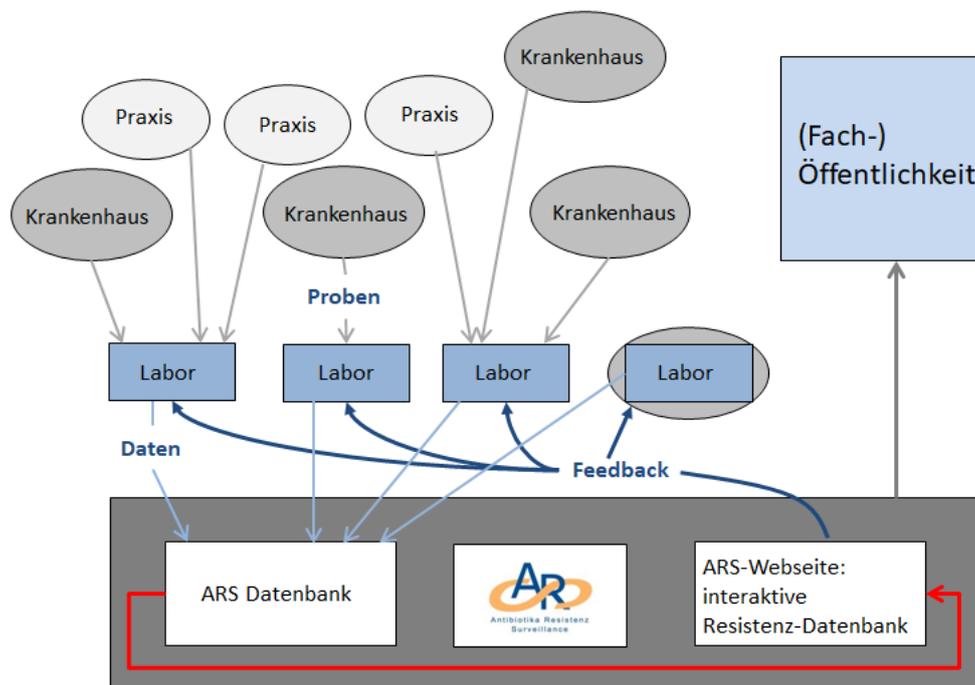
Antibiotikaresistenz ist einem großen Teil unklar (41). Etliche Studien belegen, dass auch auf Seiten der Ärzteschaft Wissenslücken zu dieser Thematik bestehen. Antibiotikaresistenzen werden zwar von der überwiegenden Mehrheit als relevant eingeschätzt, die Verantwortlichkeit wird jedoch zumeist bei anderen gesehen (42). Diagnostische Unsicherheit oder Angst vor Komplikationen bzw. der Wunsch „auf der sicheren Seite zu sein“ führen zu einem nicht adäquaten Einsatz von Antibiotika (15, 43, 44). 2008 wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit die Deutsche Antibiotika-Resistenz-Strategie (DART) entwickelt, 2015 wurde die zuletzt aktualisierte Fassung (DART 2020) verabschiedet. In dieser werden Maßnahmen und Empfehlungen mit dem Ziel der Reduzierung von Antibiotikaresistenzen zusammengefasst.

### **1.1.5 Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)**

Zur Überwachung des Auftretens neuer Erreger und Resistenzen sind repräsentative Daten erforderlich, mit deren Hilfe Therapie- und Hygieneempfehlungen laufend an die aktuelle Situation angepasst und gezielte Präventionsstrategien entwickelt werden können (45). Entsprechend dieser in der DART formulierten Vorgabe wurde die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) 2008 am Robert Koch-Institut (RKI) etabliert (46). „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 (47). Die auf freiwilliger Basis teilnehmenden mikrobiologischen Labore übermitteln zeitnah die Ergebnisse zu Erregeridentifizierung und Resistenztestung aus der mikrobiologischen Routinediagnostik an ARS (32). Die Surveillance erstreckt sich über alle klinisch relevanten bakteriellen Erreger aus allen Probenmaterialien in der ambulanten und stationären Versorgung.“ (48) Klinische Informationen werden nicht übermittelt. „Die Übermittlung der Daten erfolgt in standardisierter Form über eine elektronische Schnittstelle an das RKI, wo die eingehenden Daten nach einer Plausibilitätsprüfung in einer zentralen Datenbank abgelegt werden (Abb. 1).“ (48) Die Daten werden einmal jährlich von den einsendenden Laboren validiert und in einer interaktiven Datenbank veröffentlicht. Die Resistenzdaten werden für die häufigsten Erreger und weiteren Variablen wie bspw. Region, Versorgungsstufe der Einrichtung und Versorgungsbereich in aggregierter Form auf der Website öffentlich zugänglich gemacht. Die an ARS

teilnehmenden Labore können über einen passwortgeschützten Bereich Krankenhausreports mit einsenderspezifischen Resistenzstatistiken erstellen, die sie ihren Kunden zu Verfügung stellen können ([www.ars.rki.de](http://www.ars.rki.de)). ARS ist als nationales Surveillance-System Kooperationspartner des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) und des Global Antimicrobial Resistance Surveillance Systems (GLASS) der WHO (48, 49).

**Abbildung 1: Struktur des Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerkes**



Modifiziert nach (47)

Für die an ARS teilnehmenden Labore gilt als Mindestvoraussetzung die Einhaltung der Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MIQ) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). Erregeridentifizierung sowie Resistenztestung werden mit automatisierten Systemen durchgeführt. Fast alle Labore orientieren sich hinsichtlich der Interpretation der Sensibilitätstestung an den vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, etwa 75% der Labore) oder vom Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, etwa 20% der Labore) vorgegebenen Grenzwerten. Alle Labore sind akkreditiert.

Im Jahr 2014 sind in der ARS-Datenbank validierte Daten aus 6.909 Arztpraxen, für 2015 aus 11.727 Arztpraxen, für 2016 aus 16.603 Arztpraxen und für 2017 aus insgesamt 18.128 Arztpraxen erfasst. Der tatsächliche Anteil der teilnehmenden Praxen liegt höher, jedoch konnten aus unterschiedlichen Gründen nicht alle eingegangenen Daten validiert werden.

## 1.2 Harnwegsinfektionen

### 1.2.1 Epidemiologie

Harnwegsinfektionen stellen eine der am häufigsten durch bakterielle Erreger hervorgerufenen Infektionen bei Frauen dar (50). Eine Schätzung aus dem Jahr 1993 geht von einer jährlichen globalen Inzidenz von etwa 150 Millionen HWI aus (51). Die Prävalenz der Diagnose HWI (N39.0) bzw. akute Zystitis (N30.0) belief sich im Jahr 2013 auf 7,3%/1,7% aller weiblichen Versicherten ab 12 Jahre der Barmer GEK (52).

HWI manifestieren sich als Zystitis oder Pyelonephritis in unterschiedlichen Schweregraden. Durch einen Übertritt der Erreger aus dem Urogenitaltrakt ins Blut ist die Entwicklung einer Sepsis möglich (53). Etwa 40-50% aller Frauen leiden einmal in ihrem Leben unter einer HWI (54, 55). Die Häufigkeit einer rezidivierenden Infektion liegt bei 30-40% (54, 56). Männer können ebenfalls von einer HWI betroffen sein, dies ist jedoch aufgrund der anatomischen Verhältnisse deutlich seltener der Fall (57).

HWI sind ein großer Teil der Konsultationen niedergelassener Ärzte als auch der Ambulanzen geschuldet (58). Zudem führen sie zu einer nicht vernachlässigbaren ökonomischen Belastung (58-60). Für ambulant erworbene HWI wurden 2002 allein in den USA schätzungsweise 1,6 Milliarden Dollar (direkte und indirekte Kosten) ausgegeben, in Frankreich beliefen sich die Kosten 2012/2013 auf 58 Millionen Euro jährlich, weltweit waren es 1993 etwa 6 Milliarden Dollar (51, 60, 61).

Außerhalb des Krankenhauses gehören HWI zu den Infektionen, bei denen am häufigsten Antibiotika verordnet werden (62), und stellen somit einen nicht zu unterschätzenden Faktor bei der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen dar.

### 1.2.2 Ätiologie

HWI werden in den meisten Fällen durch Bakterien der rektalen Flora verursacht (63). Nach periurethraler Kontamination und anschließender Kolonisation der Urethra wandern die Pathogene in die Blase. Die Konsequenzen komplexer Interaktionen zwischen Wirt und Pathogen entscheiden darüber, ob es zur Elimination oder Kolonisierung der Uropathogene in der Blase kommt (58). Der häufigste Erreger ist *E. coli*, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus saprophyticus* (58, 64).

Zu den Symptomen einer HWI zählen Brennen beim Wasserlassen (Dysurie), häufiges Wasserlassen kleiner Urinmengen (Pollakisurie), imperativer Harndrang und neu aufgetretene Schmerzen im Unterbauch. Zusätzlich können je nach Lokalisation Fieber, Hämaturie (Erythrozyten im Urin), Schüttelfrost und Flankenschmerzen hinzukommen.

Eine HWI geht per definitionem immer mit Symptomen einher. Der Nachweis von pathogenen Erregern in Urogenitaltrakt ohne das Auftreten von Symptomen wird als Kolonisation gewertet und als asymptomatische Bakteriurie bezeichnet. Diese ist im Normalfall (eine Ausnahme stellen u.a. Schwangere dar) nicht behandlungsbedürftig (65).

### **1.2.3 Klassifikation**

Die Einteilung einer HWI erfolgt u.a. nach Lokalisation (untere/obere HWI bzw. Zystitis/Pyelonephritis), Herkunft (ambulant oder nosokomial erworben) sowie Häufigkeit des Auftretens. Nach klinischen Kriterien wird außerdem zwischen unkomplizierten und komplizierten HWI unterschieden. Diese Aufteilung stellt die am häufigsten genutzte Grundlage hinsichtlich der Auswahl der antimikrobiellen Therapie. Als unkompliziert gelten akute, sporadische oder rezidivierende niedrigere (unkomplizierte Zystitis) oder obere (unkomplizierte Pyelonephritis) HWI ohne bekannte relevante anatomische und funktionelle Anomalien im Harntrakt oder Komorbiditäten (66). Unkomplizierte HWI kommen überwiegend bei jungen gesunden Frauen vor.

Unkomplizierte Zystitiden machen den Hauptanteil aller ambulant erworbenen HWI aus, daher repräsentiert der Begriff „unkomplizierte Harnwegsinfektion“ in dieser Arbeit primär die akute unkomplizierte Zystitis (67).

HWI gelten als kompliziert, wenn sie mit Faktoren verbunden sind, die die Harnwege oder die Abwehr des Wirts beeinträchtigen (58). Dazu gezählt werden HWI bei Männern, Patienten mit relevanten anatomischen oder funktionellen Anomalien der Harnwege, Harnwegkathetern, Nierenerkrankungen und/oder immunkompromittierenden Begleiterkrankungen sowie nach Einnahme eines Antibiotikums innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen (64, 66).

Bei einem Auftreten von mindestens 2 symptomatischen Episoden pro Halbjahr gilt eine HWI als rezidivierend. Rezidivierende HWI können sowohl einen unkomplizierten als

auch komplizierten Verlauf nehmen (64, 68). Ein Wiederauftreten der HWI innerhalb von 14 Tagen nach einem initialen klinischen Therapieerfolg wird dabei als Rückfall gewertet; bei einem Auftreten einer HWI nach diesem Zeitraum kann dagegen von einer Neuinfektion ausgegangen werden (69).

#### **1.2.4 Diagnosestellung**

Die Diagnose einer HWI kann mit einer hohen Vorhersagewahrscheinlichkeit anhand der klinischen Symptomatik gestellt werden (70). Durch den Einsatz diagnostischer Algorithmen ist es möglich, die Genauigkeit der Diagnose zu erhöhen (71). Ein Beispiel hierfür ist die Ermittlung des „Acute Cystitis Symptom Score“ (ACSS) zur Sicherung der Diagnose und Einschätzung des Schweregrads der Beschwerden. Dieser enthält insgesamt 18 Fragen u.a. zu den Bereichen klinischer Symptome, Differenzialdiagnose und Lebensqualität (72). Eine weitere Ergänzung zur Diagnosesicherung ist der positive Nachweis von Nitrit oder Leukozyten-Esterase im Urin mittels Teststreifen. Nach Knottnerus et al. stellt die Vermutung der Patientin, selbst einen HWI zu haben, in Kombination mit einem positiven Nitrittest einen starken Indikator für eine HWI dar (73).

Die Durchführung einer Urinkultur zur Bestimmung der Erregeranzahl, Differenzierung und Empfindlichkeitsprüfung gilt als Goldstandard für den Nachweis einer HWI (64). In der ambulanten Praxis wird hierfür üblicherweise Mittelstrahlurin (nach Reinigung der Genitalien) verwendet. Weitere Möglichkeiten der Uringewinnung stellen die Einmalkatheterisierung oder Blasenpunktion dar (69). Bei diesen Methoden ist die Möglichkeit der Kontamination und damit einhergehend eine potenzielle Überdiagnose und Überbehandlung geringer, jedoch sind diese im ambulanten Setting u.a. aufgrund der damit einhergehenden Unannehmlichkeiten für den Patienten als obsolet anzusehen (74). In der klinischen Diagnostik wird üblicherweise die Erregerzahl  $>10^3$  KBE/ml als Kriterium für den mikrobiologischen Nachweis einer HWI angesehen, jedoch kann insbesondere bei Reinkulturen auch eine niedrigere Erregerzahl von  $10^3$  KBE/ml bereits zu Symptomen führen (69, 75, 76). Bei Vorliegen von *E. coli* haben bereits Erregerzahlen ab  $10^2$  KBE/ml einen prädiktiven Wert von 93% (77).

Eine routinemäßige Urinkultur wird nur unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen. Bei komplizierten HWI findet sich ein breiteres Spektrum von Erregern, von denen

etliche gegen verschiedene Antibiotika resistent sind; daher ist bei diesen in jedem Fall eine Urinkultur angezeigt (65, 78, 79). Darüber hinaus wird sie bei folgenden unkomplizierten HWI empfohlen: bei Personen mit rezidivierenden HWI oder Pyelonephritis sowie bei Schwangeren.

Bei unkomplizierten HWI ist das Spektrum der verursachenden Erreger sehr schmal mit einer hohen Vorhersagemöglichkeit der antibiotischen Empfindlichkeit (78). Aus praktikablen und ökonomischen Gründen wird die routinemäßige Durchführung einer Urinkultur (abgesehen von den bereits erwähnten Ausnahmen) nicht empfohlen (80).

Bei Frauen in der Postmenopause existiert keine klare Empfehlung. Bei Unsicherheiten in der Diagnostik und bei geriatrischen Patientinnen mit mentalen und körperlichen Einschränkungen sollte ggf. eine Urinkultur zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden (64). Zusätzliche Untersuchungen wie bspw. Sonografie oder weitere Laboruntersuchungen können die Diagnosestellung bei Bedarf ergänzen (64).

### **1.2.5 Indikation zur Therapie und Behandlungsempfehlungen**

Akute unkomplizierte HWI können spontan ausheilen (81, 82). Das Ziel einer medikamentösen Therapie ist primär nicht die Elimination der verursachenden Erreger, sondern das Erreichen von Symptombefreiheit. Die Symptome der HWI werden durch eine antiinflammatorische Reaktion des Wirts auf die Erreger hervorgerufen; demnach ist bei unkomplizierten HWI, mit Ausnahme der akuten Pyelonephritis, eine rein symptomatische Therapie möglich (53, 83-85).

Unter Antibiotikagabe ist eine Verkürzung der Dauer bis zur Erreichung der Symptombefreiheit möglich, zudem ist der Anteil der Personen mit Symptombefreiheit größer als ohne Antibiotikum und das potenzielle Risiko der Entwicklung einer Pyelonephritis wird verringert, daher wird in den meisten Fällen eine antimikrobielle Therapie gewählt (50, 86-89). Entsprechend dem Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland zur ambulanten Versorgung von Infektionserkrankungen erhielten 2009 bundesweit 57,5% der Patienten mit der Abrechnungsdiagnose HWI ein Antibiotikum (37).

Bei unkomplizierten HWI wird üblicherweise eine kalkulierte antibiotische Therapie durchgeführt. Bei HWI, bei denen eine Urinkultur empfohlen wird, sollte eine antibiotische Therapie erst nach Vorliegen des Ergebnisses der mikrobiologischen Diagnostik erfolgen bzw. wird nach ggf. initial begonnener empirischer Therapie auf eine resistenzgerechte antibiotische Therapie entsprechend Antibiotogramm umgestellt.

Empfehlungen zur Antibiotikaauswahl für unkomplizierte HWI gibt in Deutschland die von der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) herausgegebene interdisziplinäre S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, welche zuletzt 2017 aktualisiert wurde (64). Eine weitere deutschsprachige Leitlinie ist die 2018 aktualisierte S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen „Brennen beim Wasserlassen“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (69), welche darüber hinaus die Behandlung komplizierter HWI adressiert. International stehen u.a. Leitlinien der European Association of Urology (EAU) sowie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Verfügung (66, 90).

Die aktuellen Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinien zur empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis sind Fosfomycin, Nitrofurantoin, Trimethoprim, Pivmecillinam und Nitroxolin als erste Wahl (64, 69).

### **1.2.6 Die Rolle von Trimethoprim/Cotrimoxazol und weiterer Antibiotika zur kalkulierten Therapie unkomplizierter HWI**

Trimethoprim (TMP) wurde 1956 entdeckt (91) und ab 1962 für die Behandlung von Infektionen beim Menschen eingesetzt (92). Die Wirksamkeit erstreckt sich über ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Erreger (93-95). Ab 1968 wurde Trimethoprim in Kombination mit dem synergistisch wirkenden Sulfamethoxazol, einem Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide, vermarktet, um so der Resistenzentwicklung in der Monotherapie entgegenzuwirken (96). Resistenzen gegenüber Trimethoprim existieren seit Beginn des Einsetzens der Wirkstoffe im klinischen Alltag (97).

Entsprechend der Definition des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ist ein Erreger, der im Rahmen der Empfindlichkeitstestung als resistent gewertet wurde, mit der zugelassenen Maximaldosis nicht therapierbar (98). Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, TMP-SMX) erreichen hohe und verlängerte Konzentrationen im Urin, daher ist es möglich, dass der Nachweis einer Resistenz in vitro nicht automatisch mit einem Therapieversagen gleichzusetzen und die Behandlung bei Vorliegen resistenter Erreger dennoch erfolgreich ist (99, 100). Vielmehr ist davon auszugehen, dass aufgrund der hohen Urinkonzentration der Erfolg einer Therapie höher liegt als aufgrund des in vitro Resistenzanteils zu erwarten wäre (101). In Studien zum Vergleich der Effektivität verschiedener Antibiotika bei akuter unkomplizierter Zystitis bspw. konnten mindestens 80% der Patienten mit resistenten Erregern gegen Cotrimoxazol erfolgreich mit diesem behandelt werden (102, 103).

Trimethoprim und Cotrimoxazol sind überwiegend gut verträgliche und kostengünstige Präparate. Sie galten lange Zeit als Mittel der ersten Wahl bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion. Eine Empfehlung erfolgt für beide Substanzen nur, wenn deutlich niedrigere Resistenzanteile als 20% nachgewiesen werden (64, 99, 104). Ansonsten überwiegt das Risiko eines Therapieversagens den möglichen Vorteil der Behandlung (105). Aufgrund hoher Resistenzanteile bis über 30% wurden beide in der damalig gültigen S3-Leitlinie HWI 2010 (aktualisiert 2017) nicht mehr zur empirischen Therapie einer unkomplizierten HWI empfohlen (75, 106). Empfehlungen der ersten Wahl mit Hinweis auf niedrige Resistenzanteile und Kollateralschäden waren Fosfomycin, Nitrofurantoin und Pivmecillinam. In Studien von 2012 und 2016 lagen die

Resistenzanteile von *E. coli* bei 17,5% gegenüber Trimethoprim sowie 15% gegenüber Cotrimoxazol (Tabelle 1) (107, 108).

**Tabelle 1: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol bei ambulant erworbenen HWI in Deutschland**

Studie	Einbezogene Kategorie der HWI	Anzahl Proben mit Nachweis von <i>E. coli</i>	Resistenz gegenüber Trimethoprim	Resistenz gegenüber Cotrimoxazol
ECO.SENS (106) (Kahlmeter et al. 2003)	unkompliziert	138	22,5%	NA
ARESC (109) (Wagenlehner et al. 2010)	unkompliziert	243	NA	26,0%
REHIP (107) (Schmiemann et al. 2012)	alle	139	17,5%	NA
LORE (108) (Zwirner et al. 2016)	unkompliziert	434*	NA	15,0%

\* Anzahl Proben mit Nachweis gramnegativer Stäbchen  
HWI, Harnwegsinfektion; NA, Wurde nicht untersucht

Nitrofurantoin verfügt über eine ausgezeichnete Aktivität gegenüber *E. coli*, jedoch geringere Wirksamkeit gegenüber anderen gramnegativen Erregern (79). In einem systematischen Review von Huttner et al. wurden ausschließlich milde, reversible und überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben (110). In der Roten Liste wird dagegen empfohlen, dass Nitrofurantoin bei HWI nur dann zur Anwendung kommen sollte, wenn „effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind“ (111), da es ausgeprägte Nebenwirkungen in Lunge und Leber verursachen kann.

Die Therapie mit Fosfomycin erfolgt als Einmalgabe und stellt daher eine beliebte Option dar. Es weist eine gute Wirksamkeit gegenüber grampositiven als auch gramnegativen Erregern auf, sowie grundsätzlich niedrige Resistenzanteile und eine

geringe Resistenzentwicklung (112). Aufgrund fehlender Studien ist es nur zur Behandlung von HWI bei weiblichen Personen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (111). In oraler Zubereitung beschränkt sich der Anwendungsbereich auf unkomplizierte HWI. In intravenöser Form wird es als Breitspektrumantibiotikum auch gegen multiresistente gramnegative Erreger eingesetzt und gilt darüber hinaus als Reserveantibiotikum u.a. für MRSA; daher fordern einige Autoren die Verwendung nur für schwerwiegende Infektionen (112, 113). Zur Vermeidung der Entwicklung zunehmender Resistenzen ist ein umsichtiger Gebrauch unumgänglich (114).

Pivmecillinam ist als Einzelsubstanz erst seit März 2016 in Deutschland zugelassen, war also zum Zeitpunkt, als es bereits in der S3-Leitlinie empfohlen wurde, nicht in Deutschland verfügbar. Bis Anfang der 1990er Jahre war es als Fixkombination mit Pivampicillin erhältlich, diese wurde jedoch aufgrund von Nebenwirkungen vom Markt genommen. Pivmecillinam wirkt spezifisch und mit hoher Aktivität gegen gramnegative Erreger wie *E. coli* (115). In nordischen Ländern wie bspw. Schweden oder Dänemark wird Pivmecillinam bzw. dessen aktive Substanz Mecillinam bereits seit vielen Jahren zur Behandlung unkomplizierter HWI eingesetzt (115, 116). In Deutschland wird Pivmecillinam ausschließlich zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei erwachsenen Frauen empfohlen (111). Die Resistenzanteile sind niedrig (117).

Ciprofloxacin gehört zur Gruppe der Fluorchinolone und verfügt über ein breites Wirkspektrum, jedoch auch über potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen und ein besonderes Potenzial der Resistenzentwicklung. Es wurde lange Zeit als erste Wahl für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI empfohlen. Chinolone zählen laut der WHO unter den antimikrobiellen Substanzen mit entscheidender Bedeutung für die Humanmedizin zu den fünf mit der höchsten Priorität und sollten daher nicht als erste Wahl bei unkomplizierten Infektionen eingesetzt werden (118). Auch in der S3-Leitlinie werden sie explizit nicht als Mittel der ersten Wahl für die empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis ausgewiesen, dennoch werden in Deutschland etwa fast 50% der ambulant erworbenen unkomplizierten Zystitiden bzw. HWI mit diesen behandelt (37, 52, 64).

Amoxicillin/Clavulansäure ist eine Kombination aus einem Betalaktam-Antibiotikum mit einem Betalaktamaseinhibitor und gehört zur Gruppe der Breitspektrumantibiotika. Es wird nicht zur kalkulierten Therapie der ambulant erworbenen unkomplizierten HWI

empfohlen, war in der Vergangenheit jedoch lange ein Medikament der ersten Wahl. In den deutschen Ergebnissen der ARESC-Studie (2003-2006) lagen die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure bei 1,2% (109), in der LORE-Studie (2014/15) bereits bei 56% (64, 108).

### **1.2.7 Resistenzdaten von Harnwegsinfektionen in ARS**

In ARS gehen die Resistenzanteile aller Erreger aus Urinproben ein, die zur mikrobiologischen Diagnostik an ein bei ARS teilnehmendes Labor geschickt wurden. Für das Jahr 2014 umfasst die ARS-Datenbank 170.619 Isolate (2105: 298.430; 2016: 429.159) von Urinkulturen aus dem ambulanten Bereich sowie 243.259 Isolate (2015: 389.951; 2016: 462.290) von Urinkulturen aus dem stationären Bereich. Da klinische Informationen nicht übermittelt werden, ist eine Unterscheidung zwischen unkomplizierten und komplizierten HWI nicht möglich.

### **1.2.8 Problematik der Bereitstellung aktueller regionaler Resistenzdaten zur kalkulierten Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI**

Für einen effektiven Einsatz des Antibiotikums sollte die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI auf aktuellen regionalen Resistenzdaten basieren. Mikrobiologische Labore können ihren Kunden Auswertungen der erhobenen Daten zur Verfügung stellen; da bei unkomplizierten HWI jedoch keine routinemäßige mikrobiologische Diagnostik durchgeführt wird, existieren Resistenzdaten zumeist nur in Form von Studien, die eine ausgewählte Region und einen Zeitabschnitt repräsentieren. Über Surveillancesysteme ist es möglich, regelmäßig aktuelle Resistenzdaten auf regionaler Basis bereitzustellen, jedoch ist davon auszugehen, dass primär die Daten komplizierter HWI an Surveillancesysteme übermittelt werden. Aufgrund des breiteren Erregerspektrums und demzufolge differierenden Resistenzprofils bei komplizierten HWI können die Resistenzanteile in Surveillancesystemen nicht direkt auf unkomplizierte HWI übertragen werden. Das bedeutet, dass die Nutzung der von Surveillancesystemen bereitgestellten Resistenzanteile zu einer Überschätzung der Resistenzanteile hinsichtlich unkomplizierter HWI führt (101, 119-123). Dies kann zur Folge haben, dass eigentlich geeignete, gut wirksame und verträgliche Antibiotika nicht

mehr als erste Wahl für die kalkulierte Therapie der unkomplizierten HWI empfohlen werden, sondern anstelle dessen breiter wirksame Substanzen eingesetzt werden.

### **1.3 Zielsetzung**

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit steht die Ermittlung aktueller Daten zur Resistenzsituation von E. coli bei ambulant erworbenen unkomplizierten HWI. TMP und TMP-SMX waren zu Beginn der Arbeit nicht Bestandteil der Empfehlung der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI. Das Ziel der Arbeit ist die Beantwortung von zwei wesentlichen Fragen:

- Besteht ein Unterschied zwischen den in der Studie ermittelten Resistenzanteilen unkomplizierter HWI und den in ARS vorliegenden Resistenzanteilen aus der mikrobiologischen Routinediagnostik von Urinproben, und wenn ja, wie ausgeprägt sind die Unterschiede?
- Kann der Einsatz von TMP und TMP-SMX zur kalkulierten Therapie unkomplizierter HWI aus Resistenzsicht empfohlen werden?

Darüber hinaus sollen weitere Fragen untersucht werden:

- Handelt es sich bei den von den Ärzten routinemäßig zur Durchführung einer Urinkultur eingesandten Urinproben – wie auf Grundlage der Leitlinienempfehlung angenommen – überwiegend um komplizierte HWI?
- Wie beeinflussen Komorbiditäten die Resistenzanteile von TMP und TMP-SMX?
- Existieren hinsichtlich der Resistenzanteile von TMP und TMP-SMX regionale Unterschiede?
- Wie hoch sind die Resistenzanteile weiterer, häufig bei HWI eingesetzter Substanzen?

Es soll damit ein Beitrag zur Beurteilung der aktuellen Situation von Erregern und Resistenzen hinsichtlich der kalkulierten Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI geleistet sowie eruiert werden, inwieweit die Nutzung der ARS-Daten zukünftig für die kalkulierte Therapie ambulant erworbener unkomplizierter HWI möglich ist.

## **2 Methoden und Materialien**

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum 2014-2017 am Robert Koch-Institut Berlin durchgeführt. Sie basiert auf der SARHA-Studie (Surveillance der Antibiotikaresistenz von Harnwegsinfektionen, die ambulant erworben wurden). Die Finanzierung der Studie erfolgte durch RKI-interne Mittel. Positiv beschiedene Anträge der zuständigen Ethikkommissionen der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA2/008/15), der Landesärztekammer Baden-Württemberg (B-F-2015-067), der Ärztekammer Nordrhein (Lfd. Nummer 2015232) sowie der Ärztekammer Schleswig-Holstein (Aktenzeichen 080/15(m)) liegen vor.

Gemeinsam mit dem Datenschutzbeauftragten des Robert Koch-Instituts wurde im Vorfeld ein Datenschutzkonzept erstellt. Ein positives Votum des Datenschutzbeauftragten hinsichtlich der Unbedenklichkeit der Studie liegt mit Datum vom 9.01.2015 vor.

### **2.1 Studiendesign**

Über mikrobiologische Labore, die regelmäßig Daten aus der ambulanten Versorgung zu Erreger und Resistenzen von Urinproben an ARS übermitteln, wurden niedergelassene internistisch und hausärztlich tätige Ärzte rekrutiert, welche von den Laboren versorgt werden. In einer Querschnittstudie wurden alle volljährigen Patienten, die mit den Symptomen einer akuten HWI in der Praxis von an der Studie teilnehmenden Ärzten vorstellig waren, bei vorliegendem schriftlichen Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Von jedem Studienteilnehmer wurde eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) abgegeben. Eine mikrobiologische Diagnostik wurde – unabhängig von der Empfehlung in der S3-Leitlinie – bei allen Urinproben durchgeführt. Durch die behandelnden Ärzte wurde ein Erhebungsbogen mit zusätzlichen Informationen zu den Patienten ausgefüllt. Anhand dieser Angaben war es möglich, eine Einteilung der Studienteilnehmer in die Vergleichsgruppen (unkomplizierte HWI vs. komplizierte HWI; HWI bei denen eine Urinkultur empfohlen wird vs. HWI bei denen keine Urinkultur empfohlen wird) vorzunehmen. Die in der Studie erhobenen Resistenzdaten wurden mit entsprechenden Resistenzanteilen der ARS-Daten aus vorhergehenden Jahren verglichen.

## **2.2 Stichprobenumfangsberechnung**

Die Berechnung des erforderlichen Stichprobenumfangs erfolgte auf Basis der vorliegenden Routinedaten aus der mikrobiologischen Diagnostik von Urinproben in ARS im Jahr 2014. Der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber Trimethoprim lag im betreffenden Jahr bei 26%. Es wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den entsprechenden HWI um komplizierte HWI handelt. Unter der Annahme eines als klinisch relevant eingeschätzten Unterschiedes von mindestens 10% der Resistenzanteile zwischen komplizierten und unkomplizierten HWI, d.h. einem erwarteten Resistenzanteil von 16% bei unkomplizierten Fällen, ergaben Power-Berechnungen bei einer Power von 80%, einem alpha von 5% und einem einseitigen Test eine projizierte Stichprobengröße von 450 *E. coli*-Isolaten. Zudem wurde von einer Verteilung von unkomplizierten zu komplizierten Fällen von 2:1 ausgegangen.

Da auf der Grundlage vergleichbarer Studien davon ausgegangen wurde, dass in etwa 60% aller Proben – inklusive der sterilen – *E. coli*-Isolate nachgewiesen werden, sollten entsprechend mindestens 763 ( $450/0,59$ ) Patienten in die Studie eingeschlossen werden (109). Unter der Annahme einer Verteilung von 2:1 wären dies entsprechend 509 unkomplizierte HWI und 254 komplizierte HWI.

## **2.3 Teilnehmer**

### **2.3.1 Teilnehmende Labore**

Insgesamt 40 Labore nahmen im Jahr 2015 unabhängig von der Studie aktiv an ARS teil. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine regelmäßige Übermittlung der Resistenzdaten von Urinproben aus der ambulanten Versorgung. Die Labore wurden schriftlich kontaktiert und um Teilnahme gebeten.

### **2.3.2 Teilnehmende Arztpraxen**

Niedergelassene internistisch und hausärztlich tätige Ärzte, welche von den jeweiligen Laboren versorgt werden und regelmäßig Urinproben zur mikrobiologischen Diagnostik einsenden, wurden schriftlich kontaktiert und um Teilnahme an der Studie gebeten. Bei Entscheidung zur Teilnahme sandten die Arztpraxen eine schriftliche Teilnahmeerklärung an das Robert Koch-Institut. Der Kontakt sowie die Betreuung der

teilnehmenden Arztpraxen während der Studie erfolgte durch das RKI (die Autorin). Die an der Studie teilnehmenden Ärzte erhielten eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro je eingeschlossenen Studienteilnehmer. Zudem wurden die Kosten für die mikrobiologische Diagnostik aller Urinproben durch das RKI übernommen. Auf diese Weise wurde die Obergrenze für abrechenbare Leistungen durch die Krankenversicherungen nicht beeinflusst. So sollte in doppelter Hinsicht ein Anreiz für die Ärzte zur Teilnahme an der Studie geschaffen werden.

### **2.3.3 Studienteilnehmer**

Alle in den teilnehmenden Praxen vorstelligen Patienten ab 18 Jahren mit der klinischen Symptomatik einer HWI wurden bei vorliegendem schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer sollten in der Lage sein, sämtliche mit der Studie verbundenen Aktivitäten zu verstehen. Die Aufklärung über die Studie erfolgte schriftlich mittels eines Informationsschreibens und der Teilnahmeerklärung sowie mündlich durch die behandelnden Ärzte.

## **2.4 Definition der untersuchten Gruppen**

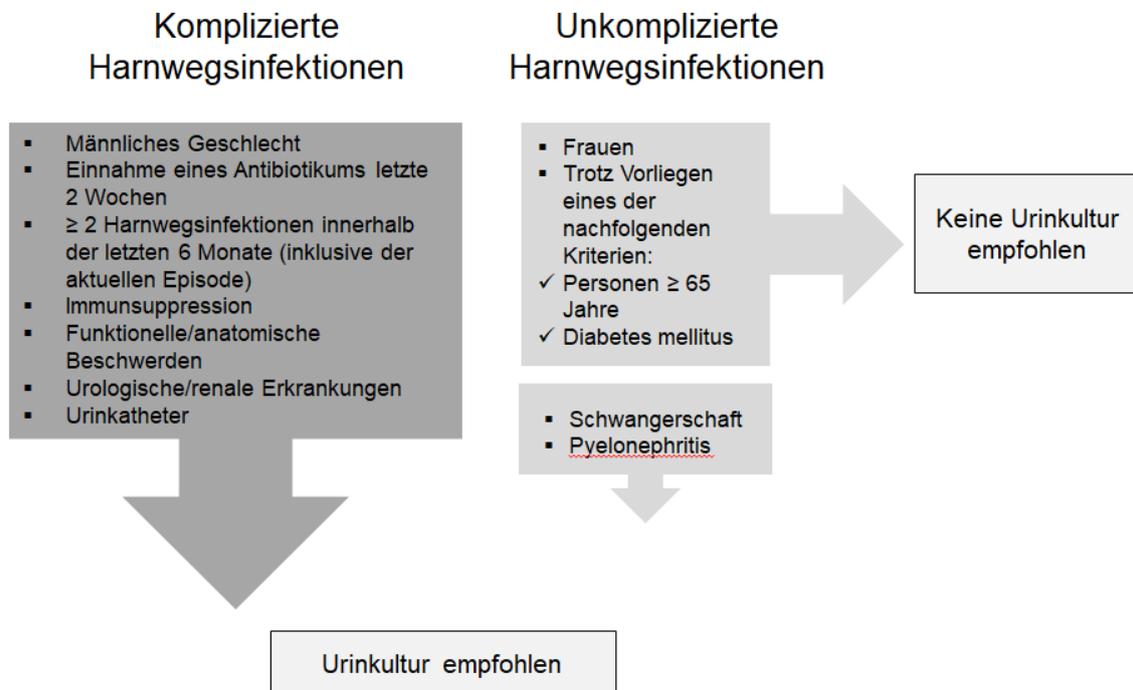
Die Resistenzanteile wurden in verschiedenen Gruppen untersucht. Die Definition der Gruppen ist im Folgenden dargestellt.

### **2.4.1 Unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektion**

Die Einteilung orientierte sich an den Empfehlungen der Leitlinien der DGU und der DEGAM (64, 112). Bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Faktoren wurde die HWI als kompliziert gewertet: männliches Geschlecht, Einnahme eines Antibiotikums in den zurückliegenden 2 Wochen, Immunsuppression, Dauerkatheter, Auftreten von mindestens einem vorangegangenen HWI innerhalb der letzten 6 Monate (rezidivierende HWI), funktionelle/anatomische Beschwerden oder urologische/renale Erkrankungen (Abbildung 2). Aufgrund hoher Resistenzanteile mit der daraus resultierenden erhöhten Möglichkeit eines Therapieversagens wurden rezidivierende HWI in der Gesamtheit ebenfalls als kompliziert eingestuft (107, 124).

Sofern keine der vorgenannten Faktoren vorlagen, wurde bei Schwangeren, Personen >65 Jahre oder bei Vorliegen von Diabetes mellitus die HWI als unkompliziert gewertet.

**Abbildung 2: Kriterien hinsichtlich komplizierter/unkomplizierter HWI sowie der Empfehlung zur Durchführung einer Urinkultur**



#### 2.4.2 HWI mit/ohne Empfehlung einer Urinkultur

Die Durchführung einer Urinkultur wird entsprechend der Leitlinie bei komplizierten HWI, bei Schwangeren und bei Patienten mit Pyelonephritis empfohlen (64). Diese Unterteilung ist demnach nicht identisch mit der Einteilung in unkomplizierte und komplizierte HWI.

Frauen in der Postmenopause wurden, sofern keine mentalen Einschränkungen (dies war in der Studie nicht der Fall, da ein Ausschlusskriterium) oder komplizierende Faktoren vorlagen, als Personen ohne Empfehlung für die Durchführung einer Urinkultur gewertet.

### **2.4.3 Angaben der Ärzte zur Durchführung einer Urinkultur**

In den Erhebungsbögen wurde von den teilnehmenden Ärzten zu jedem Studienteilnehmer eine Angabe dazu gemacht, ob bei diesem im normalen Praxisalltag – unabhängig vom Kontext der Studie – routinemäßig eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt worden wäre oder nicht.

## **2.5. Diagnose der Harnwegsinfektion**

Die Diagnose einer HWI wurde anhand von klinischen Kriterien gestellt und sollte dem üblichen Vorgehen der Praxen entsprechen.

### **2.5.1 Uringewinnung**

Bei den abgegebenen Urinproben sollte es sich um Mittelstrahlurin handeln. Abgesehen davon wurden keine Vorgaben hinsichtlich der Art der Uringewinnung gemacht, da davon ausgegangen wurde, dass die gängigen Empfehlungen zur Gewinnung von Urin mit möglichst geringer Kontamination den Praxen bekannt sind und den Patienten entsprechend übermittelt werden.

### **2.5.2 Mikrobiologische Diagnostik der Urinproben**

Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitsprüfung wurden von den Laboren mit Routinemethoden durchgeführt. Ein Erregernachweis von  $\geq 10^3$  KBE/ml in der mikrobiologischen Diagnostik wurde – wie von den teilnehmenden Laboren üblicherweise gehandhabt – als positiver Nachweis einer HWI gewertet. Alle Labore verwenden automatisierte Systeme. Trimethoprim und Cotrimoxazol wurden als Bestandteil der Empfindlichkeitsprüfung vorgegeben, darüber hinaus Fosfomycin, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin und Amoxicillin-Clavulansäure.

Entsprechend den Vorgaben von EUCAST wurden gegenüber einem Antibiotikum als intermediär getestete und in dieser Form in ARS übermittelte Erreger als sensibel eingestuft, da bei diesen die Behandlung mit dem entsprechenden Antibiotikum erfolgreich ist, wenn es in einer höheren Dosierung verabreicht wird, oder die

Behandlung in einem Bereich stattfindet, in der das Antibiotikum physiologischerweise in einer hohen Konzentration auftritt (98).

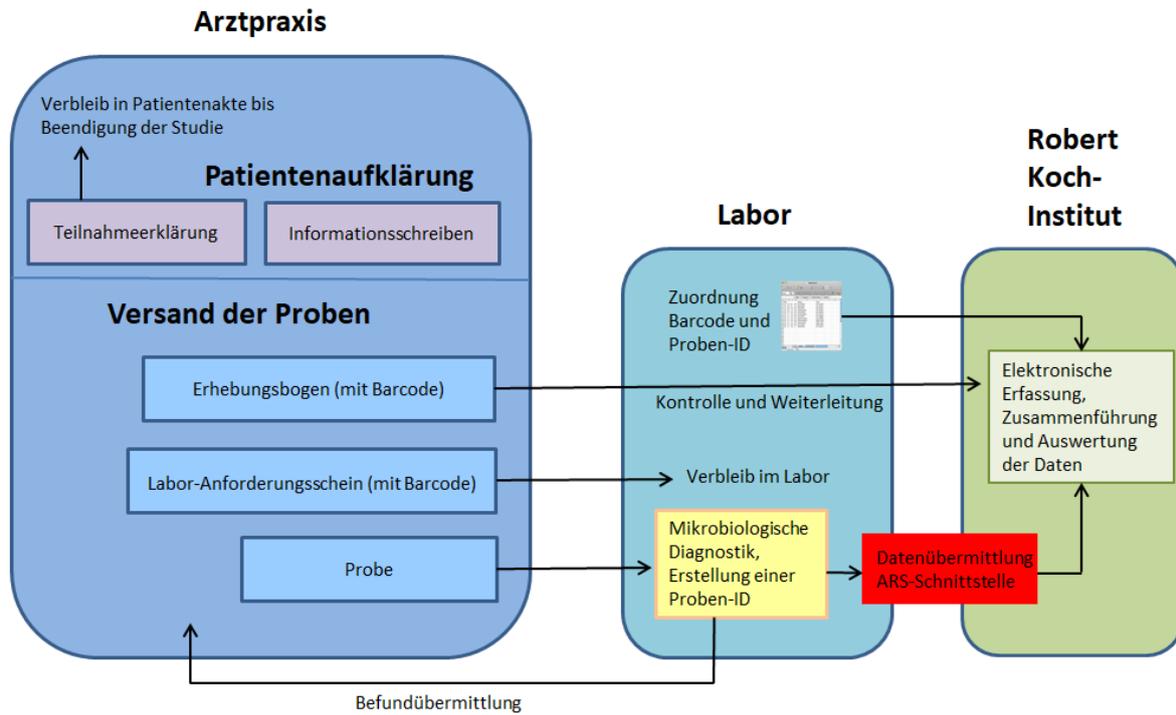
## **2.6 Datenaufbereitung**

Die Erhebungsbögen wurden mit praxiseigenen Barcodes versehen. Sie wurden gemeinsam mit den Urinproben an die Labore versandt. Die teilnehmenden Arztpraxen, welche nicht routinemäßig Barcodes verwenden, erhielten gesondert erstellte Erhebungsbögen, auf denen die Patientennamen notiert wurden. In den Laboren erfolgte die Kontrolle der Erhebungsbögen und gegebenenfalls Entfernung von Patientennamen. Anschließend wurden die Erhebungsbögen auf dem Postweg an das RKI versandt. Im RKI erfolgte die elektronische Erfassung der Daten und Speicherung in einer projekteigenen SQL-Server-Studiendatenbank.

Im Rahmen der normalen Routine erhalten alle Proben in den Laboren eine Identifikationsnummer, welche vom Labor-Informationssystem (Softwaresystem zur Datenverarbeitung im analytischen Labor) erstellt wird. Diese stellt gleichzeitig die über ARS übermittelte Proben-ID dar. Die Ergebnisse der Probenuntersuchung werden vom HyBASE-System (Statistik- und Analysesystem in der Mikrobiologie) verschlüsselt an das RKI gesendet („ARS-Schnittstelle“), dort vollautomatisiert entschlüsselt, validiert und anschließend in die ARS-Datenbank importiert (Abb. 3). Dort liegen die Daten in für das RKI anonymisierter Form vor.

Die von den Ärzten vergebenen Barcodes werden grundsätzlich nicht an ARS übermittelt. Um die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik in ARS den Daten der Erhebungsbögen zuordnen zu können, wurde durch die Labore eine Tabelle zur Verfügung gestellt, in der die jeweiligen Proben-ID den entsprechenden Barcodes zugeordnet wurden. Diese Zuordnungen wurden in die Studiendatenbank eingepflegt und darüber eine Verknüpfung zu den Daten der mikrobiologischen Diagnostik in ARS hergestellt. Die Daten aus ARS wurden über verschiedene Abfragen (siehe 2.6.1) der Studie zur Verfügung gestellt.

**Abbildung 3: Schema Probenversand und Datenfluss zwischen Arztpraxis, Labor und RKI**



## **2.6.1 Datensatzbeschreibung**

### **2.6.1.1 Datensatz der Studie**

Der Datensatz der Studie setzte sich aus den Daten der mikrobiologischen Diagnostik der Urinproben der Studie (Variablen ARS-Datenbank) sowie den Daten der Erhebungsbögen (Datenbank Erhebungsbogen) zusammen. Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der Variablen des Datensatzes, welche im Rahmen der Auswertung verwendet wurden. Der überwiegende Teil der nicht in der Auswertung verwendeten Variablen, die im Originaldatensatz enthalten sind, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Tabelle nicht aufgeführt.

Die Geburtsdaten und das Geschlecht der Studienteilnehmer waren sowohl Bestandteil der Erhebungsbögen als auch der über ARS übermittelten Daten. Auf diese Weise war ein Abgleich hinsichtlich der korrekten Zusammenführung der Daten möglich. Bei jedem Studienteilnehmer waren im Studiendatensatz jeweils der Barcode des Erhebungsbogens als auch die ID der Probe vorhanden. Wenn mehrere Isolate bei einem Studienteilnehmer nachweisbar waren, hatten diese alle einen identischen Barcode sowie eine identische Proben-ID.

**Tabelle 2: Auszug Variablen Studiendatensatz**

<b>Spaltenname</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>Ausprägung</b>
<b>Datenbank Erhebungsbogen</b>		
IdErhebungsbogen	Nummer des Erhebungsbogens	
BarCode	Barcode der Probe	
IdGruppenzuordnung	ID der Zuordnung zu den Gruppen Urinkultur routinemäßig bzw. nur für Studie	1= Praxisroutine, 2= im Rahmen der Studie, 0= Angabe fehlt
IdEinverstaendnis	Vorliegen der Einverständniserklärung	1= ja, 2= nein, 0= Angabe fehlt
IdGeschlecht	Geschlecht der Studienteilnehmer	1= weiblich, 2= männlich, 0= Angabe fehlt
GebMonat	Geburtsmonat Studienteilnehmer	
GebJahr	Geburtsjahr Studienteilnehmer	
IdSchwangerschaft	Vorliegen einer Schwangerschaft	1= ja, 2= nein, 0= Angabe fehlt
IdAnz6mon	Häufigkeit des Auftretens einer HWI in den vorangegangenen 6 Monaten (inklusive der aktuellen Episode)	0= Angabe fehlt, 1= einmal, 2= zweimal, 3= häufiger als zweimal, 4= nicht bekannt
IdDauerkatheter	Dauerkatheter	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt
IdAntibiotikatherapie	Einnahme eines Antibiotikums in den vorangegangenen 2 Wochen	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt
AntibiotikatherapieWelche	Art des Antibiotikums welches eingenommen wurde	Freitext
AntibiotikatherapieIndikation	Indikation zur Einnahme eines Antibiotikums	Freitext
IdDiabetesMellitus	Vorliegen eines Diabetes mellitus	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt
IdImmunsuppression	Vorliegen einer Immunsuppression	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt

**Fortsetzung Tabelle 2**

ImmunsuppressionWodurch	Ursache einer vorliegenden Immunsuppression	Freitext
IdUrologischeRenaleErkrankung	Vorliegen einer urologischen/renalen Erkrankung	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt
UrologischeRenaleErkrankungWelche	Art der urologischen/renalen Erkrankung	Freitext
IdFunktionelleAnatomischeBesonderheiten	Vorliegen von funktionellen/anatomischen Beschwerden	1= ja, 2= nein, 0= nicht bekannt/Angabe fehlt
FunktionelleAnatomischeBesonderheitenWelche	Art der funktionellen/anatomischen Beschwerden	Freitext
LabornummerARS	Labor-ID in ARS	DE000005= Labor 1, DE000001= Labor 2, DE000011= Labor 3, DE000003= Labor 4

**Variablen aus ARS-Datenbank**

IdSpecimenARS	Proben-ID	-2= Probe in ARS nicht vorhanden, -1= neg. Probe
ProbenNummerARS	laborinterne Probennummer, teilweise Angabe ob sterile Probe	
Bemerkung	Bemerkung des Labors	Freitext
Pathogen	Name des Erregers	
Geburtsmonat	Geburtsmonat Studienteilnehmer/Patient	
Geburtsjahr	Geburtsjahr Studienteilnehmer/Patient	
AlterPatient	Alter des Patienten in Jahren	
NumberOrganisation	ID der Arztpraxis in ARS	
TypeOrganisation	Art der Organisation	Arztpraxis
LaborCode	ARS-ID des Labors	
DatumProbe	Datum der Probenentnahme	
Geschlecht	Geschlecht Studienteilnehmer/Patient	w= weiblich, m= männlich, o= Angabe fehlt

**Fortsetzung Tabelle 2**

IdPatient	ID des Patienten in ARS	
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
CIP	Ciprofloxacin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
FOS	Fosfymycin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
NFT	Nitrofurantoin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
SXT	Cotrimoxazol Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
TRP	Trimethoprim Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
PathogenNachweis	Erregernachweis, gültige Probe	negativ/positiv/ungültige Probe

### **2.6.1.2 Vergleichsdatensatz Studienpraxen**

Der Vergleichsdatensatz enthielt ARS-Daten aus der Routinediagnostik von Urinkulturen von Praxen, die an der Studie teilgenommen hatten (vor dem Studienzeitraum liegendes Jahr). Anhand der jeweiligen ID der einsendenden Arztpraxen wurden die Daten der Praxen extrahiert, die an der Studie teilgenommen hatten.

In der Auswertung wurden alle Isolate von Personen < 18 Jahre ausgeschlossen. Zudem wurde die Auswertung auf die Zeiträume begrenzt, die genau ein Jahr vor dem Studienzeitraum der einzelnen Labore bzw. Praxen liegen.

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der Variablen des Datensatzes. Ebenso wie in Tabelle 2 des Studiendatensatzes wurde ein großer Teil der Variablen, die im Originaldatensatz aufgeführt sind, aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

**Tabelle 3: Auszug Variablen Vergleichsdatensatz**

<b>Spaltenname</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>Ausprägung</b>
IdSpecimen	Proben-ID	
Pathogen	Bezeichnung des Erregers	
Geburtsmonat	Geburtsmonat des Patienten	
Geburtsjahr	Geburtsjahr des Patienten	
AlterPatient	Alter des Patienten in Jahren	
NumberOrganisation	ID der Arztpraxis in ARS	
TypeOrganisation	Art der Organisation	Arztpraxis
IsSARHAParticipant	Hat die Praxis bei SARHA teilgenommen?	WAHR= ja
LaborCode	ARS-ID des Labors	
DatumProbe	Datum der Probenentnahme	
Geschlecht	Geschlecht des Patienten	w= weiblich, m= männlich, o= Angabe fehlt
IdPatient	ID des Patienten in ARS	
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
CIP	Ciprofloxacin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
FOS	Fosfomycin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
NFT	Nitrofurantoin Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
SXT	Cotrimoxazol Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
TRP	Trimethoprim Resistenztestung	3= resistent, 4= intermediär, 5= sensibel
Pathogennachweis	Erregernachweis, gültige Probe	neg./pos./ungültige Probe

### 2.6.1.3 Vergleichsdatensatz 2013-2016

Für weitere Vergleiche wurden die Resistenzanteile von in ARS vorhandenen Isolaten aus Urinproben von Praxen niedergelassener allgemeinmedizinischer und internistischer Ärzte aus den Jahren 2013-2016 herangezogen. Da es sich hierbei um eine sehr große Datenmenge handelt, wurden diese Daten in aggregierter Form aus dem ARS OLAP (Online Analytical Processing) Cube abgefragt. Der ARS OLAP Cube ermöglicht es, aggregierte Auswertungen aus dem ARS-Datenbestand durchzuführen. Es lagen keine Angaben zum Alter und Geschlecht im ARS Cube vor. Die Abfragen sind jeweils auf den Zeitraum eines ganzen Jahres bezogen.

Folgende Abfragen wurden durchgeführt:

- Resistenzanteile von *E. coli* aus den Jahren 2014, 2015 und 2016 (Tabelle 4)
- Resistenzanteile von *E. coli* aus den Jahren 2013 bis 2016 (Tabelle 5). Da diese für einen Längsschnittvergleich genutzt wurden, war die Voraussetzung der kontinuierliche Versand von Urinproben zur mikrobiologischen Diagnostik an ein ARS-Labor über den Zeitraum 2013 bis 2016. Verwendet wurde jeweils das erste Isolat pro Patient im Quartal.

**Tabelle 4: Resistenzanteile von *E. coli* aus Urinproben 2014-2016**

Is Approved	True																
Specialitygroup	Innere Medizin / Allgemeinmedizin																
TypeOrganisation	Arztpraxis																
TextpathogenGroup	Escherichia coli																
RkiMaterialgroupL1	Urin																
ResistanceTestCSMCount2 Spaltenbeschriftungen																	
2014		2014 Ergebnis			2015			2015 Ergebnis			2016			2016 Ergebnis			
Zeilenbeschriftungen	intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		
Amoxicillin/Clavulansäure		176	7835	16145		24156		752	8022	17942		26716		1790	12575	28715	43080
Ciprofloxacin		446	8482	38300		47228		469	10236	49909		60614		720	14127	72167	87014
Co-Trimoxazol		15	12000	35190		47205		29	14756	45799		60584		55	20189	66964	87208
Fosfomycin			473	43274		43747		13	659	56657		57329		14	886	81968	82868
Nitrofurantoin		485	809	42197		43491		461	901	58600		59962		274	982	85288	86544
Trimethoprim		15	3208	9807		13030		12	4862	14358		19232		41	11202	33344	44587
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>1137</b>	<b>32807</b>	<b>184913</b>		<b>218857</b>		<b>1736</b>	<b>39436</b>	<b>243265</b>		<b>284437</b>		<b>2894</b>	<b>59961</b>	<b>368446</b>	<b>431301</b>

Abfrage ARS-Cube. Arztpraxen Innere Medizin/Allgemeinmedizin.

35

**Tabelle 5: Resistenzanteile von *E. coli* aus Urinproben 2013-2016**

Is Approved	True																					
Specialitygroup	Innere Medizin / Allgemeinmedizin																					
TypeOrganisation	Arztpraxis																					
ParticipationYearsTextShort	2013-2016																					
TextpathogenGroup	Escherichia coli																					
RkiMaterialgroupL1	Urin																					
ResistanceTestCSMCount Spaltenbeschriftungen																						
2013		2013 Ergebnis			2014			2014 Ergebnis			2015			2015 Ergebnis			2016					
Zeilenbeschriftungen	intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel		intermediär	resistent	sensibel			
Amoxicillin/Clavulansäure		244	4483	10056		14783		125	5956	12028		18109		87	6137	12170		18394	146	7285	13906	21337
Ciprofloxacin		209	5529	23993		29731		338	6575	29109		36022		341	6570	31191		38102	325	6137	28843	35305
Co-Trimoxazol		6	7961	21726		29693		10	9263	26735		36008		6	9325	28739		38070	7	8333	26932	35272
Fosfomycin			284	25779		26063			350	32530		32880		7	454	37428		37889	3	375	34747	35125
Nitrofurantoin		405	475	25026		25906		358	639	31707		32704		199	597	36935		37731	94	391	34568	35053
Trimethoprim		3	1961	5569		7533		10	1857	5422		7289		7	2115	6631		8753	4	2906	8417	11327
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>867</b>	<b>20693</b>	<b>112149</b>		<b>133709</b>		<b>841</b>	<b>24640</b>	<b>137531</b>		<b>163012</b>		<b>647</b>	<b>25198</b>	<b>153094</b>		<b>178939</b>	<b>579</b>	<b>25427</b>	<b>147413</b>	<b>173419</b>

Abfrage ARS-Cube. Arztpraxen Innere Medizin/Allgemeinmedizin mit kontinuierlicher Teilnahme über den Zeitraum 2013-2016.

## 2.7 Statistische Methoden

Für die Analyse der Daten wurde R 3.3.1 verwendet (125). Die Berechnung der Konfidenzintervalle (95%) für Proportionen erfolgte mit der Clopper-Pearson Methode (126).

In einer univariablen Analyse über die Studienteilnehmer mit Nachweis von *E. coli* wurde durch eine logistische Regression die Assoziation unterschiedlicher Faktoren mit der Resistenz gegenüber TMP bzw. TMP-SMX überprüft. Als Folgeschritt wurde mit logistischer Regression eine multivariable Analyse durchgeführt.

„Als Testfamilie für die Korrektur für multiples Testen wurden jeweils die Kovariablen für Trimethoprim (TMP) oder Cotrimoxazol (TMP-SMX) verwendet, da die Resistenzen gegenüber den beiden Wirkstoffen sehr ähnlich sind und somit die implizite Unabhängigkeitsannahme bei einer möglichen Bonferroni-Holm-Korrektur viel zu konservativ wäre, wenn man die Regressionen über beide Wirkstoffe gemeinsam betrachtet. Auf diese Weise korrigierte p-Werte werden mit  $p_{\text{corr}}$  bezeichnet. Unkorrigierte Werte sind als deskriptiv zu verstehen. Die Ergebnisse aus der univariablen Analyse wurden bei  $p_{\text{corr}} < 0,05$  als signifikant gewertet. Um auf Unabhängigkeit in  $2 \times 2$  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 ( $p < 0,05$ ).“ (48).

Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei dichotomen Variablen wurde der Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) verwendet (127). Dieser wird wie folgt berechnet:

	<b>b<sub>1</sub></b>	<b>b<sub>2</sub></b>	<b>Summe</b>
<b>a<sub>1</sub></b>	n <sub>11</sub>	n <sub>12</sub>	n <sub>1•</sub>
<b>a<sub>2</sub></b>	n <sub>21</sub>	n <sub>22</sub>	n <sub>2•</sub>
<b>Summe</b>	n <sub>•1</sub>	n <sub>•2</sub>	n <sub>••</sub>

$$\Phi = (n_{11} \times n_{22} - n_{12} \times n_{21}) \div \sqrt{n_{1\bullet} \times n_{2\bullet} \times n_{\bullet 1} \times n_{\bullet 2}}$$

Der Phi-Koeffizient liegt in einem Spektrum zwischen -1 und +1 (128). 0 bedeutet, dass kein Zusammenhang besteht, +1 steht für einen maximal positiven Zusammenhang, -1 für einen maximal negativen Zusammenhang.

Trendanalysen für den Verlauf von Proportionen über Jahre wurden mit logistischer Regression mit „Jahr“ als kontinuierlicher Variable durchgeführt. Stärke und Signifikanz des Trends wurden über den Schätzer Odds-Ratio in dieser Regression abgeschätzt.

## **2.8 Studienzeitraum**

Der Studienzeitraum wurde auf 6 Monate festgesetzt. Da im Rahmen der Studienplanung keine konkreten Aussagen hinsichtlich der Anzahl teilnehmender Arztpraxen und der Studienteilnehmer gemacht werden konnten, stellte diese Angabe eine Vorabschätzung dar. In Abhängigkeit vom tatsächlichen Probenaufkommen wurde die Dauer entsprechend angepasst.

## **2.9 Studienmaterialien**

Die Studienmaterialien wurden durch die Autorin entwickelt und den teilnehmenden Arztpraxen zur Verfügung gestellt. Alle erforderlichen schriftlichen Dokumente wurden im Rahmen der Studie erstellt.

Folgende Materialien wurden an die teilnehmenden Praxen versandt:

- Informationsschreiben für Studienteilnehmer (siehe Anhang)
- Teilnahmeerklärung für Studienteilnehmer (siehe Anhang)
- Erhebungsbogen (siehe Anhang)
- Labor-Anforderungsschein
- ausführliches Informationsschreiben zur Durchführung der Studie
- Hinweisblatt zur Kennzeichnung der Studienmaterialien

### **2.9.1 Informationsschreiben für Studienteilnehmer**

Patienten, die mit Symptomen einer Harnwegsinfektion in den teilnehmenden Praxen vorstellig wurden, erhielten ein Informationsschreiben ausgehändigt, welches Informationen über die Studie und die Möglichkeit der Teilnahme enthielt. Das Informationsschreiben war bewusst kurz und sprachlich einfach gehalten. Medizinische Fachausdrücke wurden, abgesehen vom Namen der Studie, nicht verwendet. Auf Details (unter anderem hinsichtlich der mikrobiologischen Untersuchung) wurde verzichtet.

### **2.9.2 Teilnahmeerklärung für Studienteilnehmer**

Das Vorliegen der unterschriebenen Teilnahmeerklärung stellte die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. In dieser wurde explizit auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen. Des Weiteren enthielt sie eine Aufklärung über den Datenschutz. Die Teilnahmeerklärung musste vom Studienteilnehmer sowie dem jeweiligen aufklärenden Arzt unterschrieben werden. Sie enthielt personenbezogene Daten (vollständiger Name des Studienteilnehmers). Zwecks Wahrung der Anonymität der Studienteilnehmer wurde die Erklärung nicht an das RKI weitergeleitet, sondern in der jeweiligen Patientenakte in der Arztpraxis aufbewahrt. Die teilnehmenden Ärzte erhielten die Vorgabe, die Teilnahmeerklärungen nach Beendigung der Studie zu vernichten.

### **2.9.3 Erhebungsbogen**

Zu jedem Studienteilnehmer wurde ein Erhebungsbogen von den Ärzten ausgefüllt. Verwendet wurden überwiegend Multiple-Choice-Fragen, zum Teil waren Angaben im Freitext möglich.

Von den Ärzten wurde angegeben, ob bei der jeweiligen Person auch routinemäßig – also nicht im Rahmen der Studie – eine Urinprobe zur mikrobiologischen Diagnostik eingesandt worden wäre oder nicht. Außerdem wurde abgefragt, ob die Teilnahmeerklärung des Studienteilnehmers vorliegt.

Zusätzlich wurden Angaben zu folgenden Punkten gemacht: Geburtsjahr, -monat und Geschlecht des Studienteilnehmers, Schwangerschaft, Häufigkeit des Auftretens von

HWI innerhalb der letzten 6 Monate, Dauerkatheter, Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 2 Wochen, Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer Immunsuppression, von urologischen/ renalen Erkrankungen oder funktionellen/anatomischen Beschwerden (siehe auch Tabelle 2).

#### **2.9.4 Labor-Anforderungsschein**

Gemeinsam mit der Urinprobe wurde jeweils ein Anforderungsschein für die mikrobiologische Untersuchung an die Labore versandt. Dieser wurde entsprechend der Vorlage des in Laboren üblicherweise verwendeten Formulars nach Muster 10A der Kassenärztlichen Bundesvereinigung („Anforderungsschein für Laboratoriumsuntersuchungen bei Laborgemeinschaften“ der Vordrucke für die vertragsärztliche Versorgung) erstellt und gegebenenfalls zusätzlichen Vorgaben der Labore angepasst. Durch die Übernahme dieses Layouts konnte den teilnehmenden Arztpraxen das elektronische Ausfüllen des Formulars ermöglicht werden. Der ausgefüllte Laboranforderungsschein enthielt personenbezogene Daten der Studienteilnehmer (vollständiger Name, Geburtstag, Adresse); er diente ausschließlich als Auftragschein für das Labor und wurde nicht an das RKI weitergeleitet.

#### **2.10 Rückkopplung der Ergebnisse**

Die an der Studie beteiligten Labore und Arztpraxen erhielten eine auf die jeweiligen Labore zugeschnittene Auswertung. Eine beispielhafte Auswertung ist im Anhang zu finden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Teilnehmende Arztpraxen und Studienteilnehmer**

Vier Labore nahmen an der Studie teil. Diese waren im Norden, Osten, Westen und Südwesten Deutschlands lokalisiert. Nachfolgend werden die Labore lediglich mit Nummern gekennzeichnet, eine Zuordnung der Regionen zu den Laborergebnissen erfolgt aus Datenschutzgründen nicht. Insgesamt 520 niedergelassene Allgemeinmediziner und Internisten wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen, davon erklärten sich 65 Arztpraxen zur Teilnahme bereit. Von sechs Praxen wurden keine Studienteilnehmer rekrutiert. Aufgrund der niedrigen Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer (n=1), wurde eine Praxis von der Auswertung ausgenommen. Von den übrigen 58 Praxen wurden insgesamt 1.309 Studienteilnehmer rekrutiert. Die Daten von 1.245 Teilnehmern wurden in die Auswertung eingeschlossen. 27 Personen wurden ausgeschlossen, da diese minderjährig waren oder das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nicht vorlag. 37 Proben waren aufgrund fehlerhafter Übermittlung der Daten an ARS oder nicht möglicher Zuordnung der Erhebungsbogen zu Daten in ARS für die Studie nicht verwertbar. Je Labor nahmen zwischen 10 und 19 Arztpraxen an der Studie teil (Tabelle 7). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer lag minimal bei 290 und maximal bei 327 je Labor.

#### **3.1.1 Vergleichsdatensatz Studienpraxen**

Im Zeitraum Mai 2014 bis Februar 2015 hatten 51 der 58 Studienpraxen Urinproben von insgesamt 2.283 Patienten zur mikrobiologischen Diagnostik an ein ARS-Labor eingesandt.

#### **3.2 Studiendauer**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer dauerte von Mai 2015 bis Februar 2016. Start und Ende in den einzelnen Laboren waren uneinheitlich (Tabelle 6). Die Studie wurde beendet, sobald eine Probenanzahl von etwa 300 Proben je Labor eingegangen war.

**Tabelle 6: Studienzeitraum der teilnehmenden Labore**

Labor (Zeitraum Rekrutierung)	Jahr	2015								2016	
	Monat	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sep.	Okt.	Nov.	Dez.	Jan.	Feb.
Labor 1 (3.07.- 25.08.2015)											
Labor 2 (19.10.2015- 11.02.2016)											
Labor 3 (15.09.- 8.12.2015)											
Labor 4 (21.05.- 30.12.2015)											

### 3.3 Positive Urinkulturen

Bei 877 (70,4%; 800 Frauen, 77 Männer) der 1.245 Studienteilnehmer war eine HWI mit einer Erregerzahl von  $\geq 10^3$  KBE/ml nachweisbar. Bei 85,4% handelte es sich um eine Reinkultur, bei 13,0% der Proben waren 2 Erreger nachweisbar und bei 1,6% (13 Männer, 1 Frau) konnten mehr als 2 Erreger nachgewiesen werden.

### 3.4 Verteilung der Erreger

Der häufigste Erreger mit einem Nachweis in 74,5% aller positiven Proben war *E. coli*. In den 4 teilnehmenden Laboren variierte der Nachweis von *E. coli* zwischen 68,2% und 80,9% (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Häufigkeit des Nachweises von *E. coli* in positiven Urinproben in den verschiedenen Laborregionen**

Labor	Anzahl Arztpraxen	Anzahl Studienteilnehmer	Anzahl positiver Urinproben	Häufigkeit <i>E. coli</i> - Nachweis (in %), 95% KI
Labor 1	19	290	216	70,4 (63,8-76,4)
Labor 2	10	316	243	76,5 (70,7-81,7)
Labor 3	13	312	201	68,2 (61,2-74,5)
Labor 4	16	327	220	80,9 (75,1-85,9)

95% KI, 95%-Konfidenzintervall

Weitere häufige Erreger waren *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, Streptokokken Gruppe B/S. *agalactiae* und *Proteus mirabilis* (Tabelle 8).

Die Übermittlung von *Enterococcus*- und *Citrobacter*-Spezies durch die Labore an ARS erfolgte nicht einheitlich. Diese wurden zum Teil als Subspezies (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarium*, *C. freundii*, *C. braakii* und *C. koseri*), zum Teil nur übergeordnet als *Enterococcus* spp. oder *Citrobacter* spp. übermittelt. Zur vereinheitlichten Darstellung werden im Folgenden alle *Enterococcus*-Spezies als *Enterococcus* spp. und alle *Citrobacter*-Spezies als *Citrobacter* spp. aufgeführt.

Wenn je Studienteilnehmer mehrere Isolate eines gleichen Erregers übermittelt wurden, wurde jeweils nur ein Isolat gezählt.

### **3.4.1 Verteilung der Erreger bei Frauen/Männern**

Bei männlichen und weiblichen Studienteilnehmern wiesen die in der Urinkultur nachgewiesenen Erreger eine unterschiedliche Verteilung auf (Tabelle 8). Bei beiden Geschlechtern war *E. coli* der häufigste nachgewiesene Erreger, jedoch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Bei Männern lag der Anteil bei 54,5% (n=42) und bei Frauen bei 76,4% (n=611). Die in absteigender Reihenfolge nach *E. coli* am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren bei Frauen *Enterococcus* spp. (7,5%), *Klebsiella pneumoniae* (5,5%), *Streptococcus agalactiae* (4,4%), *Proteus mirabilis* (3,6%) und *Staphylococcus sapraophyticus* (2,1%), bei Männern waren es *Enterococcus* spp. (16,9%), *Citrobacter* spp. (7,8%), *Proteus mirabilis* (6,5%), *Klebsiella pneumoniae* (5,2%) und *Pseudomonas aeruginosa* (5,2%).

**Tabelle 8: Erregernachweis bei Studienteilnehmern mit positiver Urinkultur**

Erreger	Frauen		Männer		gesamt	
	Anzahl	Prozent *	Anzahl	Prozent *	Anzahl	Prozent *
<i>Escherichia coli</i>	611	76,4%	42	54,6%	653	74,5%
<i>Enterococcus</i> spp.**	60	7,5%	13	16,9%	73	8,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44	5,5%	4	5,2%	48	5,5%
Strep. Gruppe B/S. <i>agalact.</i>	35	4,4%	n.n.	-	35	4,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	29	3,6%	5	6,5%	34	3,9%
<i>Citrobacter</i> spp.**	13	1,6%	6	7,8%	19	2,2%
<i>Staphylococcus saprophyt.</i>	17	2,1%	n.n.	-	17	1,9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	1,3%	1	1,3%	11	1,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0,4%	4	5,2%	7	0,8%
weitere	108	13,5%	17	22,1%	125	14,3%

\* Summe ergibt mehr als 100%, da auf Anzahl der Studienteilnehmer mit Erregernachweis bezogen und in 14,6% der Fälle keine Reinkultur vorlag

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

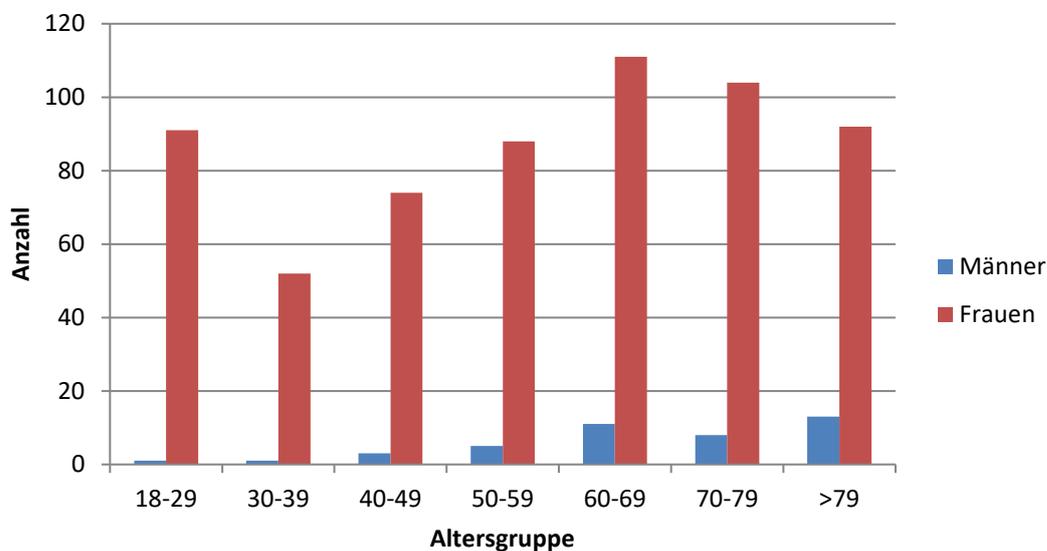
\*\*\* *Citrobacter* spp. setzt sich zusammen aus *Citrobacter amalonaticus*, *C. freundii*, *C. braakii* und *C. koseri*

n.n., nicht nachweisbar; Strep. Gruppe B/S. *agalact.*, Streptokokken Gruppe B/*Streptococcus agalactiae*; *Staphylococcus saprophyt.*, *Staphylococcus sapraophyticus*

### 3.5 Profil der Studienteilnehmer mit Nachweis von *E. coli*

Abbildung 4 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer mit Nachweis von *E. coli* (n=653). Das durchschnittliche Alter lag bei Frauen bei 57 Jahren (Spannweite 18-95, Standardabweichung 21) und bei Männern bei 68 Jahren (Spannweite 25-96, Standardabweichung 15).

**Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer mit *E. coli*-Nachweis (n=653)**

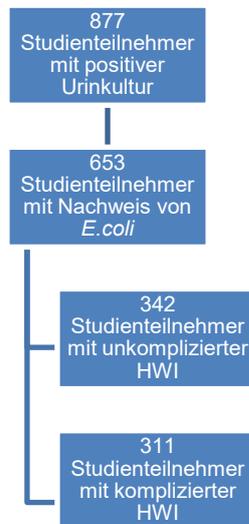


Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich, sofern nicht anders erwähnt, auf Studienteilnehmer mit *E. coli*-Nachweis.

### 3.6 Unkomplizierte/komplizierte HWI mit *E. coli*

342 (52,4%) der Proben wurden als unkomplizierte HWI gewertet, 311 (47,6%) als komplizierte HWI (Abbildung 5).

**Abbildung 5: Zusammensetzung unkomplizierter/komplizierter HWI**



Modifiziert nach (48)

### 3.7 Auswertung der Komorbiditäten/Zusatzangaben

In Tabelle 9 ist die Anzahl der in den Erhebungsbögen gemachten Komorbiditäten bzw. Zusatzangaben aufgeführt. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer (33,2%, n=217) hatte in den vergangenen 6 Monaten mindestens zwei Episoden einer HWI (inklusive der aktuellen). Bei 14,2% (n=93) der Patienten lag ein Diabetes mellitus vor. Insgesamt 11,0% (n=72) der Patienten hatte innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen ein Antibiotikum eingenommen.

Bei 63 Patienten war das eingenommene Antibiotikum spezifiziert worden. Am häufigsten handelte es sich um Fosfomycin mit 20,6% (n=13), Ciprofloxacin und Cefuroxim mit jeweils 17,5% (n=11), in absteigender Reihenfolge folgten Cotrimoxazol (15,9%, n=10), Amoxicillin (11,1%, n=7), sowie Trimethoprim und Nitrofurantoin (jeweils 3,2%, n=2). Eine Indikation für die Antibiotikagabe wurde in 69,8% (n=44) der Fälle genannt, bei 59,1% (n=26) handelte es sich um eine HWI. Ciprofloxacin, Cefuroxim und Amoxicillin hatten überwiegend Männer sowie zwei Frauen (Indikation: Gastroenteritis bzw. rezidivierende HWI) erhalten.

**Tabelle 9: Zusatzangaben bei Studienteilnehmern mit *E. coli*-Nachweis**

Komorbiditäten	Anzahl	Anteil in Prozent
≥ 2 HWI in den letzten 6 Monaten (inklusive aktueller Episode)	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*

\* Prozentzahl bezogen auf Anzahl Frauen mit *E. coli*-Nachweis (n= 611)

Modifiziert nach (48)

### 3.8 Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung

Bei der Empfindlichkeitsprüfung wurden bei einem Teil der Isolate nicht alle Antibiotika untersucht. Amoxicillin/Clavulansäure war bspw. nur in drei Laboren Bestandteil der Testung, der Anteil auf Amoxicillin/Clavulansäure getesteter Isolate lag insgesamt unter 50%. Bei allen anderen Antibiotika lag der Anteil über 90%. Alle nachfolgend genannten Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl der für das jeweilige Antibiotikum getesteten Isolate.

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol**

Vergleichsgruppe	Anzahl Arztpraxen	Trimethoprim			Cotrimoxazol		
		R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n
alle HWI (Studie)	58	20,4	17,2-23,6	598	17,9	15,0-21,1	631
unkomplizierte HWI (Studie)	58	15,2	11,5-19,7	315	13,0	9,6-17,1	330
komplizierte HWI (Studie)	58	26,1	21,1-31,7	283	23,3	18,6-28,4	301
HWI undifferenziert (ARS, Studienpraxen Mai 2014-Februar 2015)	51	23,4	18,5-28,9	273	22,6	19,1-26,4	526
HWI undifferenziert, 2014 (ARS)	6.909*	24,7	23,8-25,3	13.030	25,5	25,1-25,8	47.205
HWI undifferenziert, 2015 (ARS)	11.235*	25,3	24,7-26,0	19.232	24,4	24,1-24,7	60.584
HWI undifferenziert, 2016 (ARS)	13.962*	25,2	24,8-5,6	44.587	23,2	22,9-23,5	87.208

\*Arztpraxen Innere/Allgemeinmedizin; Urinproben aus allen Altersklassen (ARS, Abfrage am 1.2.2019)

HWI, Harnwegsinfektion; ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance; R, Resistenzanteil; 95% KI, 95%-Konfidenzintervall; n, Anzahl. Modifiziert nach (48).

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP bzw. TMP-SMX aller HWI der Studie lagen bei 20,4% bzw. 17,9%. Nach Aufteilung in unkomplizierte und komplizierte HWI

lagen die entsprechenden Resistenzanteile bei unkomplizierten HWI bei 15,2%/13,0%, bei komplizierten HWI bei 26,1%/23,3%.

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP/TMP-SMX undifferenzierter HWI in den ARS-Routinedaten lagen im Jahr 2015 bei 25,3%/24,4%. Diese unterschieden sich signifikant von den Resistenzanteilen unkomplizierter HWI der Studie.

Im Vergleich der Resistenzanteile der Studienpraxen aus dem Vorjahr (HWI nicht differenziert, ARS, Mai 2014 - Februar 2015) mit denen aller allgemeinmedizinischen und internistischen Praxen aus demselben Zeitraum (HWI nicht klassifiziert, 2014 und 2015, ARS) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### 3.9 Univariable/multivariable logistische Regression

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP und TMP-SMX waren in der univariablen Analyse mit dem Auftreten  $\geq 2$  HWI innerhalb der letzten 6 Monate statistisch signifikant assoziiert (TMP: 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,  $p_{\text{corr}} = 0,013$ ). Hinsichtlich der vorangegangenen Antibiotikatherapie ergab sich unter Korrektur für multiples Testen keine signifikante Assoziation (TMP: OR = 1,85; 95% KI: 1,04-3,19,  $p_{\text{corr}} = 0,254$ , TMP-SMX: OR = 1,83; 95% KI: 1,01-3,19,  $p_{\text{corr}} = 0,316$ ). Bei den übrigen Faktoren ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Vorhersage der Resistenz von *E. coli* gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol mit univariabler logistischer Regression**

Variable	Kategorie	Trimethoprim		Cotrimoxazol	
		Univariable logistische Regression OR (95% KI)	p-Wert ( $p_{\text{corr}}$ )	Univariable logistische Regression OR (95% KI)	p-Wert ( $p_{\text{corr}}$ )
Häufigkeit HWI innerhalb der letzten 6 Monate	1HWI/ nicht bekannt	(Referenz)		(Referenz)	
	$\geq 2$ 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)	1,16 (0,48-2,47)	0,722 (1)
Dauerkatheter	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	0,99 (0,15-4,01)	0,989 (1)	2,73 (0,71-9,21)	0,114 (0,798)
Immunsuppression	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	1,33 (0,37-3,89)	0,630 (1)	1,32 (0,37-3,77)	0,630 (1)
Urologische/ renale Erkrankung	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	0,92 (0,38-1,95)	0,830 (1)	1,26 (0,58-2,54)	0,535 (1)
Funktionelle/ anatomische Besonderheiten	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	0,79 (0,29-1,82)	0,607 (1)	0,87 (0,32-2,01)	0,768 (1)
Schwangerschaft	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	4,12 (0,16-104,68)	0,318 (1)	4,89 (0,19-124,48)	0,263 (1)
Diabetes mellitus	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	0,93 (0,50-1,63)	0,804 (1)	1,05 (0,58-1,83)	0,857 (1)

Modifiziert nach (48). HWI, Harnwegsinfektion; 95% KI, 95%-Konfidenzintervall;  $p_{\text{corr}}$ , korrigierter p-Wert

Die beiden Variablen „ $\geq 2$  HWI innerhalb der letzten 6 Monate“ und „Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen“ wurden als Variablen mit den kleinsten p-Werten in den univariablen Analysen in die multivariable Analyse aufgenommen (Tabelle 12). Darüber hinaus gab es keine Variablen, die das Modell im Sinne des Likelihood-Ratio-Tests - Tests statistisch signifikant verbesserten. Der Faktor „Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen“ war im multivariablen Modell nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 12: Multivariable logistische Regression**

Variable	Kategorie	Trimethoprim		Cotrimoxazol	
		Multivariable logistische Regression OR (95% KI)	p-Wert	Multivariable logistische Regression OR (95% KI)	p-Wert
<b>Häufigkeit HWI innerhalb der letzten 6 Monate</b>	1 HWI/ nicht bekannt	(Referenz)		(Referenz)	
	$\geq 2$ HWI	1,86 (1,21-2,86)	0,005	1,97 ( 1,29-3,00)	0,002
<b>Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen</b>	Nein	(Referenz)		(Referenz)	
	Ja	1,46 (0,79-2,62)	0,213	1,46 (0,80-2,59)	0,203

Modifiziert nach (48)

HWI, Harnwegsinfektion; 95% KI, 95%-Konfidenzintervall

### 3.10 Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber weiteren Antibiotika

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin waren niedrig, sowohl bei unkomplizierten HWI als auch in den ARS-Routinedaten von 2015 (Tabelle 13). Die höchsten Resistenzanteile waren für Amoxicillin/Clavulansäure zu verzeichnen. Bei allen getesteten Antibiotika ergaben sich Unterschiede zwischen den Resistenzanteilen unkomplizierter HWI in den Studienpraxen gegenüber den nicht differenzierten HWI aus den ARS-Routinedaten. Bei Trimethoprim, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin waren diese Unterschiede signifikant.

**Tabelle 13: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber verschiedenen Antibiotika bei unkomplizierten HWI und undifferenzierten HWI**

Antibiotikum	unkomplizierte HWI			ARS 2015 (HWI undifferenziert) *		
	Resistenzanteil in %	95% KI	Anzahl getesteter Isolate	Resistenzanteil in %	95% KI	Anzahl getesteter Isolate
Trimethoprim	15,2	11,5-19,7	315	25,3	24,7-26,0	19.232
Cotrimoxazol	13,0	9,6-17,1	330	24,4	24,1-24,7	60.584
Nitrofurantoin	0,6	0,1-2,2	327	2,3	2,2-2,4	59.962
Fosfomycin	0,6	0,1-2,2	325	1,2	1,1-1,3	57.329
Ciprofloxacin	4,5	2,6-7,4	330	17,7	17,4-18,0	60.614
Amoxicillin/ Clavulansäure	27,3	21,0-34,4	183	32,8	32,3-33,4	26.716

HWI, Harnwegsinfektion; ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance; 95% KI, 95%-Konfidenzintervall

\*Daten aus ARS 2015 (Abfrage 1.02.2019)

### **3.11 Entwicklung der Resistenzanteile im zeitlichen Verlauf**

Bei Betrachtung der ARS-Routinedaten über den zeitlichen Verlauf 2013-2016 lagen die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP und Fosfomycin durchgehend auf einem konstanten Niveau, gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure war ein ansteigender Trend erkennbar (Tabelle 14). Bei TMP-SMX, Ciprofloxacin und Nitrofurantoin zeigte sich ein rückläufiger Trend, der sich auch in der Analyse bestätigte.

Tabelle 14: Resistenzanteile von *E. coli* in ARS-Routinedaten 2013-2016 und Trendanalyse

		2013	2014	2015	2016	Trendanalyse (logistische Regression)		
<b>Trimethoprim</b>	<b>R in %</b>	26,1	25,6	24,2	25,7	<b>Schätzer für OR</b>	0,99	
	<b>95% KI</b>	25,1-27,1	24,6-26,6	23,3-25,2	24,9-26,5		<b>95% KI</b>	0,97-1,01
	<b>n getestet</b>	7.533	7.289	8.753	11.327		<b>p-Wert</b>	3,5 * 10 <sup>-1</sup>
<b>Cotrimoxazol</b>	<b>R in %</b>	26,8	25,8	24,1	23,6	<b>Schätzer für OR</b>	0,94	
	<b>95% KI</b>	26,3-27,3	25,3-26,2	24,1-24,9	23,2-24,1		<b>95% KI</b>	0,93-0,95
	<b>n getestet</b>	29.693	36.008	38.070	35.272		<b>p-Wert</b>	3,6 * 10 <sup>-26</sup>
<b>Fosfomycin</b>	<b>R in %</b>	1,1	1,1	1,2	1,1	<b>Schätzer für OR</b>	1,01	
	<b>95% KI</b>	1,0-1,2	1,0-1,2	1,1-1,3	1,0-1,2		<b>95% KI</b>	0,96-1,06
	<b>n getestet</b>	26.063	32.880	37.889	35.125		<b>p-Wert</b>	7,2 * 10 <sup>-1</sup>
<b>Nitrofurantoin</b>	<b>R in %</b>	3,4	3	2,1	1,4	<b>Schätzer für OR</b>	0,74	
	<b>95% KI</b>	3,2-3,6	2,9-3,2	1,8-2,1	1,3-1,5		<b>95% KI</b>	0,72-0,77
	<b>n getestet</b>	25.906	32.704	37.731	35.053		<b>p-Wert</b>	5,0 * 10 <sup>-70</sup>
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	<b>R in %</b>	32,2	33,6	33,8	34,8	<b>Schätzer für OR</b>	1,04	
	<b>95% KI</b>	31,2-32,7	32,9-34,3	33,2-34,5	34,2-35,5		<b>95% KI</b>	1,02-1,05
	<b>n getestet</b>	14.783	18.109	18.394	21.337		<b>p-Wert</b>	6,7 * 10 <sup>-7</sup>
<b>Ciprofloxacin</b>	<b>R in %</b>	19,3	19,2	17,1	18,3	<b>Schätzer für OR</b>	0,97	
	<b>95% KI</b>	18,9-19,8	18,8-19,6	17,8-18,5	17,9-18,7		<b>95% KI</b>	0,95-0,98
	<b>n getestet</b>	29.731	36.022	38.102	35.305		<b>p-Wert</b>	6,5 * 10 <sup>-8</sup>

Routinedaten ohne Differenzierung zwischen unkomplizierten und komplizierten HWI. Arztpraxen Innere/Allgemeinmedizin mit regelmäßiger ARS-Teilnahme 2013-2016 (n=4.145). (Abfrage 1.02.2019). Modifiziert nach (48)

R in %, Anteil resistenter Isolate; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; n getestet, Anzahl getesteter Isolate; OR, Odds Ratio in logistischer Regression mit Jahr als kontinuierlicher Variable

### **3.12 Resistenzanteile bezogen auf Komorbiditäten/Zusatzangaben**

Tabelle 15 zeigt die Resistenzanteile von *E. coli* bezogen auf die erhobenen Komorbiditäten. Da in der Abfrage Mehrfachangaben möglich waren, können sich die jeweiligen Gruppen überschneiden.

Gegenüber Fosfomycin und Nitrofurantoin lagen die Resistenzanteile in einem niedrigen Bereich unter 10,0%. Gegenüber TMP, TMP-SMX, Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure waren deutlich höhere Resistenzanteile zu verzeichnen. Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure lagen unabhängig von der Art der Komorbiditäten bei 30,0% oder darüber.

Bei Studienteilnehmern mit vorangegangener Antibiotikaeinnahme sowie mit Auftreten von mindestens 2 HWI innerhalb der letzten 6 Monate waren hohe Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP, TMP-SMX, Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure von minimal 18,9% und maximal 44,7% zu finden. Gegenüber TMP lagen diese bei 28,8%/30,9%, gegenüber TMP-SMX bei 25,0%/27,1%.

Tabelle 15: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim bezogen auf Komorbiditäten/Zusatzangaben

Zusatzangaben	Trimethoprim			Cotrimoxazol			Nitrofurantoin			Fosfomycin			Ciprofloxacin			Amoxicillin/ Clavulansäure		
	R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n	R in %	95% KI	n
≥ 2 HWI in den letzten 6 Monaten (inklusive aktueller Episode)	28,8	22,7-35,6	201	25,0	19,3-31,4	212	1,4	0,3-4,1	210	1,4	0,3-4,1	210	18,9	13,8-24,8	212	38,8	29,9-48,3	116
Diabetes mellitus	19,8	11,7-30,1	81	18,9	11,4-28,5	90	2,2	0,3-7,9	89	2,2	0,3-7,9	89	17,8	10,5-27,3	90	39,1	25,1-54,6	46
Antibiotika-einnahme in den letzten 2 Wochen	30,9	20,2-43,3	68	27,1	17,2-39,1	70	1,4	0,0-7,7	70	0,0	0,0-5,1	70	25,7	16,0-37,6	70	44,7	30,2-59,9	47
Urologische/ renale Erkrankung	19,5	8,8-34,9	41	21,7	10,9-36,4	46	2,2	0,1-11,8	45	4,3	0,5-14,8	46	21,7	10,9-36,4	46	39,1	19,7-61,5	23
Funktionelle/ anatomische Besonderheiten	17,1	6,6-33,6	35	16,2	6,2-32,0	37	8,3	1,8-22,5	36	0,0	0,0-9,7	36	24,3	11,8-41,2	37	30,0	11,9-54,3	20
Immunsuppression	25,0	7,3-52,4	16	22,2	6,4-47,6	18	0,0	0,0-18,5	18	0,0	0,0-18,5	18	5,6	0,1-27,3	18	37,5	8,5-75,5	8
Dauerkatheter	20,0	2,5-55,6	10	36,4	10,9-69,2	11	9,1	0,2-41,3	11	0,0	0,0-28,5	11	45,5	16,7-76,6	11	75,0	19,4-99,4	4
Schwangerschaft	50,0	1,3-98,7	2	50,0	1,3-98,7	2	0,0	0,0-84,2	2	0,0	0,0-84,2	2	0,0	0,0-84,2	2	50,0	1,3-98,7	2

HWI, Harnwegsinfektion; 95% KI, 95%-Konfidenzintervall; R, Resistenzanteil; n, Anzahl getesteter Isolate

### 3.13 Nach Regionen/Laboren stratifizierte Resistenzanteile

Bei der Untersuchung der stratifizierten Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim bei unkomplizierten und komplizierten HWI ergaben sich geringe Unterschiede hinsichtlich unkomplizierter HWI (Tabelle 16). Bei komplizierten HWI traten die Unterschiede zwischen den Resistenzanteilen der jeweiligen Labore deutlicher hervor. Sowohl bei den unkomplizierten als auch bei den komplizierten HWI waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 16: Stratifizierte Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim in den teilnehmenden Laboren**

Labor	unkomplizierte HWI			komplizierte HWI		
	Anteil resistenter Isolate	95% KI	Anzahl getesteter Isolate	Anteil resistenter Isolate	95% KI	Anzahl getesteter Isolate
Labor 1	13,4	6,9-22,7	82	21,7	12,7-33,3	69
Labor 2	16,9	9,5-26,7	83	19,4	11,1-30,5	72
Labor 3	13,8	6,1-25,4	58	30,4	18,8-44,1	56
Labor 4	16,3	9,4-25,5	92	32,6	22,8-43,5	86

Modifiziert nach (48)

HWI, Harnwegsinfektion; 95% KI, 95% Konfidenzintervall

### 3.14 Anforderung von Urinkulturen

Entsprechend der Leitlinienempfehlung wäre unabhängig von der Studie bei 52,1% (649) aller Studienteilnehmer eine Urinkultur angezeigt gewesen. Die Anforderung der Urinkultur wäre nach der von den Ärzten in den Erhebungsbögen gemachten Selbstangabe bei 409 (63,0%) dieser Teilnehmer routinemäßig erfolgt. Bei 251 (42,5%) der Studienteilnehmer, bei denen die Durchführung einer Urinkultur nicht empfohlen war, wäre entsprechend der Angaben der Ärzte ohne den Studienkontext routinemäßig eine Urinkultur angefordert worden (Tabelle 17). Der Phi-Koeffizient lag bei 0,21, was

einem geringen positiven Zusammenhang zwischen Leitlinienempfehlung und Umsetzung der Ärzte entspricht.

**Tabelle 17: Zusammenhang zwischen ärztlicher Entscheidung hinsichtlich der Durchführung einer Urinkultur und Empfehlung entsprechend den Vorgaben der S3-Leitlinie**

		Leitlinienempfehlung (entsprechend S3- Leitlinie HWI (64))		
		Urinkultur empfohlen	keine Urinkultur empfohlen	Gesamt
<b>Ärztliche Einteilung</b>	<b>"Urinkultur wäre auch in Praxisroutine erfolgt"</b>	409	251	660
	<b>"Urinkultur erfolgte nur im Rahmen der Studie"</b>	239	344	583
	<b>ohne Angabe</b>	1	1	2
	<b>Gesamt</b>	649	596	1.245

Modifiziert nach (48). Einbezogen sind alle Studienteilnehmer n=1.245

In Tabelle 18 sind die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol der Studienteilnehmer in Abhängigkeit von der Leitlinienempfehlung zur Durchführung einer Urinkultur bzw. von der ärztlichen Entscheidung, ob eine Urinkultur auch unabhängig vom Kontext der Studie angefordert worden wäre, aufgeführt. Hierbei wurden nur die Urinproben berücksichtigt, in denen *E. coli* nachweisbar war.

Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Urinkultur empfohlen worden wäre, waren die Resistenzanteile von *E. coli* signifikant höher als bei Studienteilnehmern ohne Empfehlung einer Urinkultur.

Die Resistenzanteile von *E. coli* in den routinemäßig eingesandten Proben lagen höher als bei den zusätzlich im Rahmen der Studie eingesandten Proben. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Resistenzanteile bei Studienteilnehmern mit empfohlener Urinkultur lagen über denen, bei denen eine Urinkultur routinemäßig angefordert wurde, während die Resistenzanteile bei solchen ohne Empfehlung geringer waren als die, bei denen die Urinkultur nur im Rahmen der Studie angefordert wurde. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 18: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol bei Studienteilnehmern in Abhängigkeit von Leitlinienempfehlung und ärztlicher Einteilung**

		Leitlinienempfehlung		Ärztliche Einteilung	
		Urinkultur empfohlen	keine Urinkultur empfohlen	Urinkultur Praxisroutine	Urinkultur Studie
<b>TMP</b>	<b>R in %</b>	26,4	15,0	21,4	19,4
	<b>95% KI</b>	21,4-31,9	11,2-19,4	17,1-26,6	15,0-24,5
	<b>n getestet</b>	284	314	308	288
<b>TMP-SMX</b>	<b>R in %</b>	23,5	12,8	18,9	16,9
	<b>95% KI</b>	18,8-28,7	9,4-16,9	14,8-23,6	12,9-21,7
	<b>n getestet</b>	302	329	328	301

TMP, Trimethoprim; TMP-SMX, Cotrimoxazol R in %, Anteil resistenter Isolate; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; n getestet, Anzahl getesteter Isolate

Bei insgesamt 400 (32,1%) Studienteilnehmern lag die Angabe eines rezidivierenden HWI vor, dementsprechend wird bei diesen die Durchführung einer Urinkultur empfohlen. Bei 31,6% (127) von diesen hatten die Ärzte angegeben, dass die Urinkultur nur im Rahmen der Studie angefordert wurde, bei 68,0% (272) wäre die Urinkultur auch routinemäßig angefordert worden, bei einer Person lag keine Angabe dazu vor.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Anzahl der Studienteilnehmer und positiver Urinkulturen**

Von 58 Arztpraxen niedergelassener Internisten und Allgemeinmediziner aus vier verschiedenen Regionen Deutschlands konnten insgesamt 1.245 Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen werden. Bei 877 (70%) Studienteilnehmern (800 Frauen, 77 Männer) lag eine positive Urinkultur vor. Ein ähnlicher Anteil (71,1%) war auch in der 2007-2008 durchgeführten ECOSENS-Studie erhoben worden (129). Imirzalioglu et al. konnten zeigen, dass der Nachweis von Erregern mittels Urinkultur nicht in jedem Fall gelingt, während dies mit PCR-basierter Quantifizierung möglich ist (130). Somit ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil von HWI bei Personen mit entsprechender Symptomatik noch höher ist als der mittels Urinkultur nachgewiesene Anteil (131).

Der häufigste nachgewiesene Erreger war *E. coli*, bei Frauen zu einem höheren Anteil als bei Männern. Weitere häufig nachgewiesene Erreger waren *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis*.

### **4.2 Einteilung in unkomplizierte/komplizierte HWI**

Etwa die Hälfte der HWI von Studienteilnehmern mit positiver Urinkultur wurde als unkompliziert eingestuft. Dem Wissen der Verfasserin dieser Arbeit nach ist die vorliegende Studie die erste, in welcher alle Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer HWI einbezogen wurden und erst im Rahmen der Auswertung anhand der zusätzlichen Angaben in den Erhebungsbögen die Einteilung in unkomplizierte und komplizierte HWI vorgenommen wurde. Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass die Einteilung nach den vorgegebenen Kriterien erfolgte. Indem die Kosten für die mikrobiologische Diagnostik übernommen wurden, wurde zudem ein möglicher Einschlussbias minimiert.

Komplizierte HWI stellen eine heterogene und oft nicht eindeutige Kategorie dar (132). Daraus resultierend wurde die Einteilung der HWI in die Kategorien „unkompliziert“ und „kompliziert“ auch in vorangegangenen Studien zum Teil sehr unterschiedlich gehandhabt. Im Rahmen der vorliegenden Studie orientierte sich die Einteilung primär an den Vorgaben der Leitlinien der DGU und der DEGAM. Diese sind jedoch aufgrund voneinander abweichender Kriterien für unkomplizierte und komplizierte HWI nicht in

jeder Hinsicht identisch mit vorangegangenen Studien. Rezidivierende HWI beispielsweise, die abhängig vom Vorhandensein komplizierender Faktoren sowohl unkompliziert als auch kompliziert gewertet werden können, galten in Studien zur Untersuchung der Resistenzanteile unkomplizierter HWI in der Gesamtheit häufig als Ausschlusskriterium (68, 106, 120, 133, 134). In der SARHA-Studie wurden sie aufgrund hoher Resistenzanteile und somit höherem potenziellen Therapieversagen als kompliziert gewertet. Ein weiteres Beispiel stellen HWI beim männlichen Geschlecht dar. Bei jungen Männern können HWI auch unkompliziert verlaufen. Dieses ist jedoch nur selten der Fall, daher werden HWI bei Männern üblicherweise als kompliziert gewertet (53).

### **4.3 Empfindlichkeitsprüfung**

Trimethoprim stellte zum Zeitpunkt der Studie aufgrund der nicht vorhandenen Empfehlung bei den meisten Laboren routinemäßig keinen Bestandteil der Empfindlichkeitsprüfung bei HWI dar und war auch nicht Bestandteil im Panel der untersuchten Antibiotika der für die automatisierte Testung benutzten Testkärtchen. Es wurde demnach zusätzlich getestet bzw. mussten gesonderte Testkärtchen verwendet werden, die TMP als Testsubstanz beinhalten. Bei 8% bzw. 9% der Isolate (bezogen auf unkomplizierte bzw. komplizierte HWI) wurde Trimethoprim nicht getestet. Es ist anzunehmen, dass dies im Rahmen der Studie von den Laboren vergessen wurde.

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP und TMP-SMX bei unkomplizierten HWI lagen niedriger als in vorhergehenden Studien und unterschieden sich deutlich von den entsprechenden, zum Vergleich herangezogenen Anteilen in ARS aus demselben Zeitraum. Die hohen Resistenzanteile von *E. coli* aus Urinproben in den ARS-Daten sowie die Empfehlung, nur bei komplizierten HWI eine mikrobiologische Diagnostik durchzuführen, lassen den Schluss zu, dass in ARS überwiegend die Resistenzanteile komplizierter HWI abgebildet werden. Damit ist die Nutzung der in ARS – wie auch anderer, strukturell ähnlich aufgebauter Surveillancesysteme – bereitgestellten Routinedaten in Hinblick auf die Auswahl eines Antibiotikums für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI nicht bzw. nur unter bestimmten Voraussetzungen

möglich. Klinische Informationen, die eine Einteilung in unkomplizierte und komplizierte HWI ermöglichen würden, sind nicht Bestandteil der ARS-Surveillance.

Eine mögliche Option zur zukünftigen Nutzung der Daten wäre die Benennung von Sentinelpraxen, welche regelmäßig Urinproben aller Patienten mit Verdacht auf HWI zur mikrobiologischen Diagnostik einsenden. Eine zusätzliche Übermittlung klinischer Angaben würde die Einordnung der Patienten in die Gruppen „unkompliziert“ und „kompliziert“ ermöglichen. Auf diese Weise könnte man komplette Daten höherer Qualität ohne Bias erhalten (135), es würde jedoch einen erhöhten Arbeitsaufwand für die Praxen und Labore bedeuten. Die regelmäßige Durchführung von Studien dieser Art wäre eine weitere Möglichkeit, aktuelle Resistenzdaten zu unkomplizierten HWI bereitstellen zu können. Diese Studien bedeuten jedoch einen hohen Arbeitsaufwand. Zudem stellen sie zumeist nur eine Momentaufnahme der aktuellen Resistenzlage in einem definierten regionalen Kontext dar, da Resistenzen zeitlichen und regionalen Schwankungen unterliegen (67, 105). Zur Bereitstellung von effektiven empirischen Behandlungsregimen wäre dagegen eine fortlaufende Surveillance notwendig, um Trends beobachten zu können (101). Dies kann nur durch Surveillancesysteme geleistet werden, anhand derer sowohl kurzfristige Änderungen als auch langfristige Trends in einem lokalen wie auch überregionalen Kontext der Resistenzlage dargestellt werden können. Denkbar wäre die Entwicklung eines Modells, anhand dessen auf Grundlage der ARS-Daten die Resistenz von Erregern der unkomplizierten HWI berechnet werden könnte.

Die niedrigen Resistenzanteile unterstützen die aktuelle Empfehlung von TMP als erste Wahl für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI in der S3-Leitlinie (64, 85). Die Ergebnisse dieser Studie wurden in die im Jahr 2017 aktualisierte S3-Leitlinie und in die 2018 Anwenderversion „Brennen beim Wasserlassen“ von 2018 aufgenommen. TMP-SMX zeichnete sich in dieser Studie ebenfalls durch niedrige Resistenzanteile aus, soll allerdings nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, da der Sulfonamidanteil von TMP-SMX dafür verantwortlich ist, dass häufiger Nebenwirkungen auftreten als bei TMP allein.

Obwohl TMP und TMP-SMX in der S3-Leitlinie der DGU ab 2010 vorübergehend nicht mehr für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI empfohlen wurden, zählten diese in fast allen Bundesländern weiterhin zu den am häufigsten verordneten Antibiotika bei HWI (37, 52). In der ECOSENS-Studie von 2003 lagen die Resistenzanteile

unkomplizierter HWI bei 22,5% (Daten aus Deutschland), in der vorliegenden Arbeit bei 15,2% (106). Auch wenn ein direkter Vergleich nur eingeschränkt zulässig ist, ist dieses Ergebnis insofern interessant, weil der häufige Einsatz dieser Substanzen nicht zu einem Anstieg der Resistenzanteile geführt zu haben scheint. Verschiedene Untersuchungen konnten eine Assoziation zwischen der Einnahme von TMP bzw. TMP-SMX und ansteigenden Resistenzanteilen derselben zeigen (136, 137). Die Reduktion des Einsatzes von TMP führte nicht zu einer Verringerung der Resistenz (138), während der Einsatz von Nitrofurantoin und Makroliden signifikant mit einer reduzierten Trimethoprim-Resistenz assoziiert ist (137). Da Nitrofurantoin zu den am häufigsten verordneten Antibiotika bei HWI gehört (52), wäre es durchaus denkbar, dass dies neben weiteren, nicht bekannten Faktoren dazu beigetragen hat, dass die Resistenzanteile von Trimethoprim aktuell auf einem relativ niedrigen Niveau liegen. Die Ursache für die in der Studie ermittelten niedrigen Resistenzanteile lässt sich anhand der in der Studie vorliegenden Daten jedoch nicht erklären.

Die Resistenzanteile der an der Studie teilnehmenden Ärzte aus dem Jahr vor Durchführung der Studie sind vergleichbar mit allen in ARS vorliegenden Resistenzanteilen von Urinproben niedergelassener Internisten und Allgemeinmediziner aus demselben Zeitraum. Hier liegt somit kein Selektionsbias vor und es kann davon ausgegangen werden, dass die an der Studie teilnehmenden Arztpraxen nicht generell geringere Resistenzanteile bei HWI vorzuweisen haben als andere Arztpraxen, deren Daten in ARS eingehen.

Ähnliche Resistenzanteile wie in der vorliegenden Arbeit konnten in weiteren Studien aus Deutschland mit 17,5% (TMP) bzw. 15,0% (TMP-SMX) gezeigt werden, ebenso in Studien aus Nachbarländern: Österreich 15,8% (TMP)/ 14,4% (TMP-SMX), Frankreich 17,5% (TMP) (107, 108, 139, 140). In einer aktuellen Studie aus Polen lagen die Resistenzanteile dagegen bei 31,9% (TMP-SMX) (141).

#### **4.3.1 Einfluss auf Resistenzanteile**

In den univariablen Analysen war nach multipler Testkorrektur nur der Faktor „≥2 vorangegangene HWI innerhalb der letzten 6 Monate“ mit den Resistenzanteilen von *E. coli* gegenüber TMP und TMP/SMX statistisch signifikant assoziiert. Jedoch ist möglicherweise auch eine vorangegangene Antibiotikaeinnahme als prädiktiv für die Resistenzanteile einzuschätzen. Bei dieser ist der p-Wert ohne Korrektur für multiples

Testen grenzwertig signifikant, während die unkorrigierten p-Werte der weiteren untersuchten Faktoren deutlich über 0,05 lagen. Dies kann zum Teil auch an der geringen Zahl von Teilnehmern in den einzelnen Kategorien liegen, bspw. gingen nur drei Isolate von Schwangeren in die Testung ein.

#### **4.3.2 Resistenzanteile weiterer Antibiotika**

Wie in vorherigen Untersuchungen waren auch in dieser Studie niedrige Resistenzanteile gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin zu verzeichnen, so dass diese rein aus dem Gesichtspunkt der Antibiotikaresistenz für den Einsatz bei HWI geeignet sind. Ciprofloxacin sollte jedoch aufgrund seines breiten Spektrums sowie der potenziell schweren Nebenwirkungen schweren Infektionen vorbehalten bleiben und nicht als erste Wahl bei unkomplizierten HWI zum Einsatz kommen. Amoxicillin/Clavulansäure zeichnete sich durch hohe Resistenzanteile aus, dementsprechend ist eine Nutzung bei HWI nicht empfehlenswert.

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin bei unkomplizierten HWI waren ebenso wie bei TMP und TMP-SMX signifikant niedriger als in den ARS-Routinedaten aus demselben Zeitraum. Bei Fosfomycin, Nitrofurantoin und Amoxicillin/Clavulansäure war die Differenz nicht signifikant.

#### **4.3.3 Resistenzanteile im zeitlichen Verlauf und Trendanalyse**

Die im zeitlichen Verlauf 2013-2016 auf gleichem Niveau bleibenden Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP und Fosfomycin sowie der rückläufige Trend gegenüber Nitrofurantoin sprechen für den Einsatz dieser Substanzen als erste Wahl bei der kalkulierten Therapie unkomplizierter HWI. Gegenüber TMP-SMX war ebenfalls ein rückläufiger Trend erkennbar, dieses wird jedoch aus dem unter 4.3 erwähnten Grund nicht als erste Wahl empfohlen. Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin lagen durchgehend knapp unter 20%, aber wie bereits unter 4.3.2 erwähnt sollte auch dieses nicht als erste Wahl bei unkomplizierten HWI eingesetzt werden. Bei Amoxicillin/Clavulansäure waren hohe und ansteigende Resistenzanteile zu verzeichnen.

#### **4.3.4 Resistenzanteile bezogen auf Komorbiditäten**

Bei Patienten mit rezidivierenden HWI oder nach Einnahme eines Antibiotikums waren mit Ausnahme gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin hohe Resistenzanteile bei *E. coli* nachweisbar. Dies unterstützt die Empfehlung, bei rezidivierenden HWI als auch bei vorangegangener Antibiotikatherapie eine mikrobiologische Diagnostik durchzuführen, zumal die Antibiotikaeinnahme bei den Personen mit entsprechenden Angaben häufig im Rahmen einer vorangegangenen HWI erfolgte.

Es ist davon auszugehen, dass im Praxisalltag aufgrund der Dauer bis zum Vorliegen des Ergebnisses der mikrobiologischen Diagnostik auch bei Patienten mit rezidivierenden HWI eine kalkulierte Therapie begonnen wird, auch wenn dies nicht den Empfehlungen der Leitlinien entspricht. In diesen Fällen sollten auf Grundlage der hier erhobenen Resistenzanteile Trimethoprim, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure nicht zum Einsatz kommen.

#### **4.3.5 Regionale Unterschiede**

Sowohl bei unkomplizierten als auch bei komplizierten HWI ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Resistenzanteile in den vier verschiedenen Regionen der teilnehmenden Labore. Anhand dieses Ergebnisses können jedoch keine Aussagen über die Resistenzsituation in weiteren Regionen Deutschlands gemacht werden. Nach Möglichkeit sollten Ärzte daher bei der Auswahl eines Antibiotikums zur empirischen Behandlung einer unkomplizierten HWI auf regionale Resistenzstatistiken zurückgreifen.

#### **4.4 Anforderung von Urinkulturen**

Es sollte untersucht werden, ob die Entscheidungskriterien der teilnehmenden Ärzte hinsichtlich des Einsendens einer Urinprobe zur mikrobiologischen Diagnostik wie erwartet den Empfehlungen der Leitlinie entsprachen. Die Angabe der Ärzte, bei welchen der Studienteilnehmer auch im Rahmen der üblichen Praxisroutine eine Urinkultur angefordert worden wäre, korrelierte jedoch nur schwach mit der Leitlinienempfehlung, bei welchen dieser Personen eine Urinkultur angezeigt gewesen wäre. So wären trotz vorhandener Empfehlung Urinkulturen nicht angefordert als auch

bei nicht vorhandener Empfehlung eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt worden. Beispielsweise hatten die Ärzte bei einem Drittel der Studienteilnehmer mit rezidivierendem HWI angegeben, dass in der Praxisroutine keine Urinkultur angefordert worden wäre, obwohl dies bei rezidivierenden HWI stets der Fall sein sollte. Dies spiegelt sich in den Resistenzanteilen wider. Basierend auf der Annahme, dass überwiegend komplizierte HWI bzw. solche, bei denen eine Urinkultur angezeigt wäre, routinemäßig eingesandt werden, wäre davon auszugehen, dass die Resistenzanteile der routinemäßig eingesandten Proben in etwa denen der Proben mit empfohlener Urinkultur entsprechen, bzw. die Resistenzanteile der nur im Rahmen der Studie eingesandten Proben denen ohne Empfehlung einer Urinkultur entsprechen. In beiden Fällen lag ein deutlicher Unterschied vor, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Hinsichtlich dieses Ergebnisses existieren zwei limitierende Faktoren. In der Studie wurde nicht explizit zwischen oberer (Pyelonephritis) und unterer HWI (Zystitis) unterschieden. Eine ambulant erworbene Pyelonephritis kann ebenfalls einen unkomplizierten Verlauf nehmen, dennoch wird in diesem Fall eine mikrobiologische Diagnostik empfohlen. Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen eine Urinkultur empfohlen wird, könnte demnach etwas höher ausfallen. Da dies nicht erhoben wurde, konnte es in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Da Zystitiden im ambulanten Bereich jedoch den weitaus größten Teil unkomplizierter HWI ausmachen, kann dieser Faktor als gering angesehen werden.

Vorherige Krankenhausaufenthalte der Studienteilnehmer wurden nicht erfragt. Dementsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei einem Teil der HWI nicht um ambulant, sondern nosokomial erworbene HWI handelt und in diesem Fall eine Urinkultur empfohlen worden wäre. Inwieweit sich dies auf die Anzahl der Personen mit empfohlener Urinkultur ausgewirkt hätte, lässt sich nicht abschätzen. Auch wenn diese Limitationen vermutlich als vernachlässigbar gelten können, sind die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse zur Korrelation zwischen Leitlinienempfehlung und Angaben der Ärzte hinsichtlich der Durchführung von Urinkulturen vorsichtig zu interpretieren.

Variierende Vorgehensweisen in der ambulanten Versorgung in Bezug auf Diagnostik und auch Therapie von HWI sind nicht unbekannt und konnten bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden (116, 135, 142). Die Ursache hierfür liegt weniger in fehlendem Wissen hinsichtlich vorhandener Empfehlungen als vielmehr in

Einstellungen, gewohnten Verhaltensweisen und äußeren Barrieren (143, 144). Auch die Verwendung von Leitlinien wird sehr unterschiedlich gehandhabt. In verschiedenen Veröffentlichungen hatte maximal die Hälfte (39-55,3%) der befragten Ärzte die regelmäßige Verwendung von Leitlinien angegeben, während von 33,1% eine Verwendung der Leitlinien abgelehnt wurde (145, 146).

Die Verwendung einer von den Leitlinienempfehlungen abweichenden Antibiotikaauswahl durch die Labore bei der Resistenztestung oder eine selektive Berichterstattung der Labore hinsichtlich der Antibiotikaempfindlichkeit der in der Urinkultur getesteten Erreger können einen Einfluss auf die Antibiotikaverschreibung des behandelnden Arztes nehmen (147, 148). Behandlungsentscheidungen beruhen oft weniger auf medizinischen Daten als anderen praxisrelevanten Faktoren (149); die detaillierte Erfassung der Entscheidungsfindung oder eine Bewertung des diagnostischen Vorgehens der Ärzte stellten jedoch keinen Bestandteil der Studie dar. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde keine Auswertung der Ergebnisse auf Praxisebene durchgeführt. Daher ist keine Aussage darüber möglich, ob der schwache Zusammenhang zwischen der Leitlinienempfehlung und der Entscheidung der Ärzte hinsichtlich der Durchführung einer Urinkultur nur bei einzelnen oder allen Studienpraxen gegeben war. Von einer Praxis lag die mündliche Angabe vor, dass grundsätzlich bei jedem Patienten mit Symptomatik eines HWI eine mikrobiologische Diagnostik des Urins durchgeführt wurde. Dies ist nicht sinnvoll, obwohl der Einsatz von TMP für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI in den HWI-Leitlinien nur unter der Voraussetzung, dass der lokale Resistenzanteil unter 20% liegt, empfohlen wird (64, 124). Wenn jedoch, wie in denselben Leitlinien empfohlen, bei unkomplizierten HWI generell keine Urinkultur durchgeführt wird, stehen keine lokalen Resistenzanteile für diese zur Verfügung. Die Auflösung dieses Widerspruchs ist in den Leitlinien jedoch nicht gegeben.

## 4.5 Limitationen

Unter 4.4 wurde bereits auf Limitationen eingegangen.

Es erfolgte keine Übermittlung hinsichtlich Anzahl und Charakteristika von nicht an der Studie teilnehmenden Patienten mit Symptomen eines HWI, daher können keine Angaben zur Prävalenz unkomplizierter HWI in den teilnehmenden Praxen innerhalb des Studienzeitraums gemacht werden.

Die Studienzeiträume unterschieden sich in teilnehmenden Arztpraxen. Ursächlich hierfür waren unterschiedlich lange Vorlaufzeiten bis zum Beginn der Studie sowie die unterschiedlich lange Dauer bis zum Erreichen einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmern. Es existieren Hinweise auf jahreszeitliche Schwankungen hinsichtlich des Auftretens von HWI (150, 151). Da die Inzidenz in der Studie jedoch nicht untersucht wurde und hinsichtlich des Auftretens von Resistenzen die Saisonalität eine untergeordnete Rolle spielt, ist davon auszugehen, dass sich die verschiedenen Studienzeiträume nicht auf die Ergebnisse der Studie auswirken.

Die Ärzte wurden um zusätzliche Angaben zu den einzelnen Studienteilnehmern gebeten. Hierbei handelte es sich um die Gewinnung eines Überblicks möglicher komplizierender Faktoren eines HWI. Weitere Erkrankungen wurden jedoch nicht erfragt. Eine genauere Definition bspw. von Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz oder eine Unterteilung in untere und obere HWI wurden nicht vorgenommen. Dementsprechend wurden HWI von Personen mit Diabetes mellitus, sofern nicht zusätzlich komplizierende Faktoren vorlagen, als unkompliziert eingestuft. Eine HWI bei einem schlecht eingestellten Diabetes ist als kompliziert einzuschätzen. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass bei diesen Patienten häufig zusätzlich weitere komplizierende Faktoren vorliegen, so dass diese Personen ohnehin in die Gruppe komplizierter HWI fallen würden.

Eine HWI bei leicht ausgeprägter Niereninsuffizienz kann unkompliziert sein, wird bei schwerer ausgeprägter Form der Niereninsuffizienz jedoch zu den komplizierten HWI gezählt. Dies wurde in der Studie nicht berücksichtigt. Bei Angabe einer Niereninsuffizienz wurde unabhängig vom Stadium die HWI als kompliziert gewertet.

Während der Datensatz der Studie als auch der Vergleichsdatsatz Studienpraxen (siehe 2.6.1.1 und 2.6.1.2) ausschließlich Personen > 18 Jahre beinhalten, sind im Vergleichsdatsatz 2013-2016 (siehe 2.6.1.3) alle Altersklassen vertreten. Aufgrund des großen Datensatzes sowie der im Vergleich zur Altersgruppe 0-17 Jahre ab 18

Jahren allein schon infolge des größeren Altersspektrums rein zahlenmäßig mehr auftretenden HWI ist davon auszugehen, dass die Auswirkung auf die Resistenzanteile marginal ist.

## 5 Zusammenfassung

Antibiotika werden zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt und gehören zu den wichtigsten medizinischen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts. Die mit dem Einsatz von Antibiotika untrennbar einhergehende Entwicklung von Antibiotikaresistenzen wird durch den intensiven und oft inadäquaten Gebrauch von Antibiotika verstärkt. Durch den zunehmenden weltweiten Anstieg der Resistenzen ist die Bekämpfung zu einer globalen Herausforderung geworden. Die WHO sieht Antibiotikaresistenzen als eine der größten Bedrohungen für die Gesundheit des Menschen an.

Neue Substanzen werden in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung stehen und würden das Problem auch nicht lösen, da sich neue Resistenzen entwickeln werden, daher ist eine rationale Verwendung der vorhandenen Antibiotika unumgänglich. Dies bedeutet unter anderem, möglichst Antibiotika mit einem schmalen Spektrum gezielt und leitliniengerecht einzusetzen.

HWI im ambulanten Bereich gehören zu den am häufigsten durch Bakterien verursachten Infektionen. Da in mehr als der Hälfte der Fälle ein Antibiotikum verordnet wird, stellen sie einen nicht zu unterschätzenden Faktor angesichts der zunehmenden Entwicklung von Resistenzen dar. Von besonderer Relevanz sind in diesem Zusammenhang die ambulant erworbenen unkomplizierten HWI, bei denen aufgrund des schmalen Erregerspektrums aus praktikablen und ökonomischen Gründen eine kalkulierte antibiotische Therapie ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik empfohlen wird. Grundlage für Therapieempfehlungen stellen u.a. Daten zu Erregern und Resistenzen aus der Routinediagnostik in Surveillancesystemen dar. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie aktuell und regional verfügbar sind. Da eine mikrobiologische Diagnostik primär bei komplizierten HWI empfohlen wird, gehen in erster Linie diese Daten in die Surveillancesysteme ein. Werden diese Routinedaten als Grundlage für die Auswahl eines Antibiotikums zur kalkulierten Therapie unkomplizierter HWI genutzt, kann dies zur Folge haben, dass grundsätzlich geeignete und wirksame Antibiotika wegen vermeintlich zu hoher Resistenzen nicht mehr empfohlen werden. Anstelle dessen werden breiter wirksame Substanzen eingesetzt, die über ein höheres Nebenwirkungsprofil verfügen und zudem schweren Infektionen vorbehalten bleiben sollten. Durch die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen gegenüber diesen Breitspektrumantibiotika stehen diese in Fällen mit tatsächlich bestehender Indikation nicht mehr zur Verfügung.

Im Rahmen einer prospektiven Studie – SARHA – wurden unter Nutzung der Strukturen der auf Grundlage der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie am RKI seit 2008 etablierten Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) die Resistenzanteile von *E. coli* bei ambulant erworbenen HWI in vier verschiedenen Regionen Deutschlands ermittelt und mit Daten aus der Routinediagnostik in ARS verglichen. Von besonderem Interesse waren dabei die beiden Antibiotika Trimethoprim und Cotrimoxazol. Beides sind für die Behandlung von HWI zugelassene Antibiotika, welche zwischen 2010 und 2016 aufgrund hoher Resistenzwerte in der deutschen S3-Leitlinie nicht mehr als erste Wahl zur kalkulierten antibiotischen Therapie unkomplizierter HWI empfohlen wurden. Darüber hinaus wurden Fosfomycin, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure untersucht.

Die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol lagen bei 15,2% bzw. 13,0% bei unkomplizierten HWI. Im zeitlichen Verlauf 2013-2016 in den ARS-Daten blieben die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TMP stabil, bei TMP-SMX war ein rückläufiger Trend erkennbar. Daraus resultierend können beide zur kalkulierten Therapie eingesetzt werden. TMP-SMX wird aufgrund seiner Nebenwirkungen als zweite Wahl empfohlen. Es konnte gezeigt werden, dass die Resistenzanteile von unkomplizierten HWI in der Studie signifikant niedriger waren als die Resistenzanteile in den Routinedaten von ARS im selben Zeitraum (25,3%/24,4%). Die in dieser Arbeit als auch in vorangegangenen Studien erhobenen Daten zeigen, dass von Surveillancesystemen bereitgestellte Routinedaten zu Resistenzen von HWI, welche insbesondere Daten von komplizierten Infektionen mit höheren Resistenzanteilen beinhalten, sich ohne zusätzliche klinische Informationen nur eingeschränkt für die Therapieplanung unkomplizierter HWI eignen. Validierungsstudien oder die intensivierete Surveillance im Rahmen von Sentinelpraxen stellen Möglichkeiten dar, die Datengrundlage zu verbessern.

Neben Trimethoprim und Cotrimoxazol waren auch bei Nitrofurantoin, Fosfomycin und Ciprofloxacin niedrige Resistenzanteile bei unkomplizierten HWI zu verzeichnen. Im zeitlichen Verlauf 2013-2016 blieben die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Fosfomycin konstant, gegenüber Ciprofloxacin und Nitrofurantoin waren sie rückläufig. Während Nitrofurantoin und Fosfomycin zu den Substanzen gehören, die als erste Wahl zur kalkulierten Therapie bei unkomplizierten HWI empfohlen werden, sollte

Ciprofloxacin aufgrund seines breiten Spektrums und seiner Nebenwirkungen schweren Infektionen vorbehalten bleiben.

Bei Amoxicillin/Clavulansäure waren in allen Auswertungen hohe Resistenzanteile zu verzeichnen. Es wird nicht für die kalkulierte Therapie unkomplizierter HWI empfohlen.

Patienten mit rezidivierenden HWI waren statistisch signifikant mit höheren Resistenzanteilen gegenüber Trimethoprim und Cotrimoxazol assoziiert, bei Patienten mit vorheriger Antibiotikagabe wurden nicht-signifikante höhere Resistenzanteile gefunden. Dies unterstützt die Empfehlung, bei rezidivierenden HWI als auch bei vorangegangener Antibiotikatherapie eine mikrobiologische Diagnostik durchzuführen.

Bei den nach Laboren/Regionen stratifizierten Resistenzanteilen von *E. coli* gegenüber Trimethoprim waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Die Entscheidung der Ärzte für oder gegen die Durchführung einer mikrobiologischen Diagnostik erfolgte in der Studie nur zum Teil entsprechend den Vorgaben der Leitlinie. Die routinemäßige Anforderung einer Urinkultur war nur bei 63% (409/649) der Personen, bei denen diese empfohlen gewesen wäre, erfolgt. Von Empfehlungen abweichende Handlungsweisen hinsichtlich Diagnostik und Therapie konnten bereits in vorausgegangenen Studien gezeigt werden und lassen sich auf Einstellungen, gewohnte Verhaltensweisen und äußere Barrieren zurückführen. Bei 42% (251/596) der Personen, bei denen keine Urinkultur empfohlen worden wäre, war dagegen angegeben worden, dass im Rahmen der üblichen Praxisroutine eine Urinkultur angefordert worden wäre. Dies könnte u.a. darin begründet sein, dass entsprechend der Leitlinienempfehlung die empirische Therapie einer unkomplizierten HWI auf aktuellen regionalen Resistenzdaten basieren sollte, diese Daten jedoch zumeist nicht zur Verfügung stehen. Werden keine Urinkulturen bei unkomplizierten HWI angefordert, stehen entsprechende Resistenzdaten auch nicht zur Verfügung. Daher ist die momentan bestehende Empfehlung der Leitlinie bzw. Versorgungspraxis hinsichtlich dieses Widerspruchs zu hinterfragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeit zeigen konnte, wie Strukturen und Daten aus ARS genutzt werden können, um Fragestellungen zu Erreger und Resistenz bei unkomplizierten HWI zu untersuchen. Die regelmäßige Durchführung von Studien dieser Art oder die Entwicklung eines Modells zur Berechnung der Resistenz von Erregern bei unkomplizierten HWI auf Grundlage der ARS-Daten wären potenzielle Möglichkeiten, ARS auch bei der Auswahl eines Antibiotikums bei unkomplizierten HWI

nutzbar zu machen. Die in der Studie erhobenen Daten wurden in die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie als auch in die 2018 aktualisierte Anwenderversion der Leitlinie aufgenommen.

## Literatur

1. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical pharmacology*. 2017;133:4-19.
2. Gupta K, Trautner BW, Höfling C, Fahlenkamp D. Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis und Prostatitis. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage:1051-8.
3. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydo G, Arscott A, Turner D, Mullee M. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c199.
4. Goddemeier C. Alexander Fleming (1881–1955): Penicillin. *Dtsch Arztebl International*. 2006;103(36):2286-.
5. Rieppel FW. [Ernest Duchesne and the discovery of penicillin]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1953;78(13):442-5.
6. Hacker J, Kumm S. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen: Vorkommen und Perspektiven. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(23):1046-.
7. Stock I, Wiedemann B. The determination of natural antibiotic susceptibility [Die Bestimmung der natürlichen Antibiotika-Empfindlichkeit]. *Chemotherapie Journal*. 1998c;7(4):127–35.
8. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2013;303(6-7):287-92.
9. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-61.
10. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of internal medicine*. 2002;252(2):91-106.
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-81.

12. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture, 11. Dezember 1945.  
[https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf)  
(Zugegriffen: 4. Juli 2018).
13. Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance.  
*Journal of internal medicine*. 2008;264(1):4-16.
14. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, Saam M, Van Belkum A, Pittet D. Antimicrobial resistance: one world, one fight!  
*Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2015;4(1):49.
15. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control.  
*Emerging infectious diseases*. 2005;11(6):794-801.
16. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.  
*Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
17. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data.  
*Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742-50.
18. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance.  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(3):1152-6.
19. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, Holmes AH, Johnson A, Robotham JV. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review.  
*Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):e368-e78.
20. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance.  
*Lancet*. 2016;387(10014):176-87.
21. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.  
*Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.

22. World Health Organization (2018). Antibiotic resistance. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (Zugegriffen: 4. März 2018).
23. Shallcross LJ, Howard SJ, Fowler T, Davies SC. Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2015;370(1670):20140082.
24. Culyba MJ, Mo CY, Kohli RM. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry*. 2015;54(23):3573-82.
25. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(1):71-109.
26. Theuretzbacher U. Neue Antibiotika: Nur mäßiger Fortschritt. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(23):-29-.
27. World Health Organization (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (Zugegriffen: 16. Februar 2018).
28. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
29. de With K. „Antibiotic Stewardship“: Rationaler Einsatz. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(23):-31-.
30. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *The American journal of medicine*. 2006;119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S2-70.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> (Zugegriffen: 4. April 2017).
32. Noll I, Eckmanns T, Abu Sin M. Antibiotikaresistenz: Vergleich mit europäischen Daten. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(47):2209-.

33. European Centre for Disease Prevention and Control (2017). Summary of the latest data on antimicrobial consumption in the European Union: ESAC-Net surveillance data November 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017> (Zugegriffen: 8.01.2019).
34. Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV. Outpatient Antibiotic Prescription. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(26):454-9.
35. Schweickert B, Feig M, Schneider M, Willrich N, Behnke M, Pena Diaz LA, Gastmeier P, Richter D, Blank HP, Eckmanns T, Abu Sin M. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018.
36. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(6):229-41.
37. 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. Berlin 2014. <https://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=46> (Zugegriffen: 9. Januar 2019).
38. Deutsches Arzteblatt (2016). Wissen über Antibiotika in der Bevölkerung weiterhin gering. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/69435/Wissen-ueber-Antibiotika-in-der-Bevoelkerung-weiterhin-gering> (Zugegriffen: 5. Juli 2018).
39. Schneider S, Salm F, Schroder C, Ludwig N, Hanke R, Gastmeier P. [Antibiotic intake and resistance development - Knowledge, experience and behavior among the German general population]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2016;59(9):1162-70.
40. European Commission (2016). Special Eurobarometer 445. Antimicrobial Resistance. Germany [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445\\_amr\\_de\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445_amr_de_en.pdf) (Zugegriffen: 8. Januar 2019).
41. McCullough AR, Parekh S, Rathbone J, Del Mar CB, Hoffmann TC. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(1):27-33.

42. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(9):2465-73.
43. Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T. A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(50):878-84.
44. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2012;18(2):473-84.
45. Bundesministerium für Gesundheit (2017). DART 2020, 2. Zwischenbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin.  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/D/DART\\_2020/DART2020\\_Zwischenbericht\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/DART2020_Zwischenbericht_2017.pdf) (Zugegriffen: 15. Februar 2018).
46. Bundesministerium für Gesundheit (2008). DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin.
47. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55(11):1370-6.
48. 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). *Deutsches Arzteblatt international*. 2018.
49. Noll I, Eckmanns T. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. *Krankenhhyg up2date*. 2013;08(02):125-38.
50. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. [Urinary tract infections]. *Aktuelle Urologie*. 2014;45(2):135-45; quiz 46.
51. Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *International journal of antimicrobial agents*. 1994;4(2):83-8.
52. Dicheva S. Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C: BARMER GEK Arzneimittelreport 2015; 107-37.
53. Naber KG, Fünfstück R, Wagenlehner FME. Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen. *Urologie Scan*. 2015;02(01):57-78.

54. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert review of vaccines*. 2012;11(6):663-76.
55. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract*. 2015;65(639):e702-7.
56. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f3140.
57. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum*. 2016;4(5).
58. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-84.
59. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P. Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2005;5(4):457-66.
60. François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, Maugat S, Rondet C, Sarazin M, Heym B, Coignard B, Rossignol L. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. *BMC health services research*. 2016;16(a):365.
61. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*. 2002;113 Suppl 1A:5s-13s.
62. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(21):361-7.
63. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(7):1139-49.
64. 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, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html> (Zugegriffen: 20. Juni 2017).

65. Kranz J, Naber K, Wagenlehner F. Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von Antibiotika. Therapie von Harnwegsinfektionen- vor 30 Jahren und heute. Zertifizierte Fortbildung. URO-NEWS. 2017;21(11):2-11.
66. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
67. Stamm WE. An epidemic of urinary tract infections? The New England journal of medicine. 2001;345(14):1055-7.
68. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2011;5(5):316-22.
69. Schmiemann G, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. Brennen beim Wasserlassen S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen, 2018. AWMF-Register-Nr. 053-001. DEGAM-Leitlinie Nr. 1.  
<https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html> (Zugegriffen: 24. Juni 2019)
70. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Bartoletti R, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt P. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2014.
71. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. Diagnose des Harnwegsinfekts. Dtsch Arztebl International. 2010;107(21):361-7.
72. Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F. [German validation of the Acute Cystitis Symptom Score]. Der Urologe Ausg A. 2015;54(9):1269-76.
73. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. Annals of family medicine. 2013;11(5):442-51.
74. Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. BMC family practice. 2016;17:72.
75. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. Scandinavian journal of infectious diseases. 2005;37(4):256-61.
76. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. The New England journal of medicine. 1982;307(8):463-8.

77. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2013;369(20):1883-91.
78. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *The New England journal of medicine*. 1993;329(18):1328-34.
79. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38 Suppl:3-10.
80. Rothberg MB, Wong JB. All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms. *Journal of general internal medicine*. 2004;19(5 Pt 1):433-43.
81. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(4):296-301.
82. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002;52(482):729-34.
83. Altarac S. Urinary tract infection: How it happens? *EMJ Urol*. 2015;3([1]):62-7.
84. Naber KG. [New aspects on diagnostics and therapy of uncomplicated cystitis]. *Der Urologe Ausg A*. 2014;53(10):1489-94.
85. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Unkomplizierte, bakterielle, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(50):866-73.
86. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h6544.
87. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, Meli DN, Frey P, Limacher A, Reichenbach S, Jüni P. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;359.
88. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated

urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC medicine*. 2010;8:30.

89. Vik I, Bollestad M, Grude N, Baerheim A, Damsgaard E, Neumark T, Bjerrum L, Cordoba G, Olsen IC, Lindbaek M. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS medicine*. 2018;15(5):e1002569.
90. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):e103-20.
91. Caron F, Wehrle V, Etienne M. The comeback of trimethoprim in France. *Medecine et maladies infectieuses*. 2017;47(4):253-60.
92. Huovinen P. Trimethoprim resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1987;31(10):1451-6.
93. Miovic M, Pizer LI. Effect of trimethoprim on macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1971;106(3):856-62.
94. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy*. 1981;1(1):14-20.
95. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trimethoprim: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use in urinary tract infections. *Drugs*. 1982;23(6):405-30.
96. Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, Skold O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(2):279-89.
97. Schaechter M. *Desk Encyclopedia of Microbiology*: Elsevier Science; 2003: 34.
98. Gatermann S, Kresken M, Kern WV. Antibiotika-Empfindlichkeit: Grenzwerte sind hilfreich. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(26):1314-7.
99. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *International journal of antimicrobial agents*. 2002;19(6):554-6.

100. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of internal medicine*. 2001;135(1):41-50.
101. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183 Suppl 1:S1-4.
102. Masterton RG, Bochsler JA. High-dosage co-amoxiclav in a single dose versus 7 days of co-trimoxazole as treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1995;35(1):129-37.
103. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, Heyd A, Echols RM. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *The American journal of medicine*. 1999;106(3):292-9.
104. 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). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):745-58.
105. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(24):415-23.
106. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(1):69-76.
107. Schmiemann G, Gagyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study. *BMC urology*. 2012;12:33.
108. Zwirner M, Bialek R, Roth T, Friedrichs A, Lorenz T, Ballies U, Erichsen H, Krenz-Weinreich A, Wencke A, Sühring P, Schubert S, Fickenscher H. Local resistance profile of bacterial isolates in uncomplicated urinary tract infections (LORE study). *Kongressabstract DGHM 2016*.
109. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG. Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. *Urologe*. 2010;49(2):253-61.

110. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(9):2456-64.
111. Rote Liste® Online. Arzneimittelinformationen für Deutschland. <https://online.rote-liste.de/> (Zugegriffen: 17. Juli 2018).
112. Schmiemann G, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. Brennen beim Wasserlassen DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte 2009. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-001.html> (Zugegriffen: 5. April 2017).
113. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2016.
114. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(2):321-47.
115. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;22 Suppl 2:73-8.
116. Christoffersen T, Bjerrum L, Nielsen AB. General practitioners do not systematically adhere to regional recommendations on treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Danish medical journal*. 2014;61(4):A4814.
117. Kresken M, Korber-Irrgang B, Naber KG. [In-vitro activity of mecillinam against urine isolates of Escherichia coli from outpatient departments in Germany]. *Aktuelle Urologie*. 2017;48(3):243-7.
118. Critically important antimicrobials for human medicine- 5th. rev. Geneva: World Health Organisation; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf;jsessionid=C78A7C5B285FBF1B6AD33A28A176733B?sequence=1> (Zugegriffen: 27. Juni 2019).
119. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Korber-Irrgang B. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among Escherichia coli urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum beta-lactamases and the role of fosfomycin. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;44(4):295-300.
120. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute

uncomplicated urinary tract infection in primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;58(5):1000-8.

121. 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(12):1845-51.

122. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection in adults. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2005;16(6):349-60.

123. Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, Tan SL, Ee A, Chua C, Low A. What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2003;22(4):242-5.

124. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *European urology*. 2001;40(5):576-88.

125. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria. <http://www.R-project.org/> (Zugegriffen: 6 May 2020).

126. Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.

127. Näther W. Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten. Statistik. J. Hartung, B. Elpelt and K.-H. Klösener (2009). Munich: Oldenbourg Wissenschaftsverlag. ISBN: 978-3-486-59028-9. *Biometrical Journal*. 2010;52(2):288-.

128. Warrens MJ. On Association Coefficients for 2x2 Tables and Properties That Do Not Depend on the Marginal Distributions. *Psychometrika*. 2008;73(4):777-89.

129. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(1):45-51.

130. Imirzalioglu C, Hain T, Chakraborty T, Domann E. Hidden pathogens uncovered: metagenomic analysis of urinary tract infections. *Andrologia*. 2008;40(2):66-71.

131. Heytens S, De Sutter A, Coorevits L, Cools P, Boelens J, Van Simaey L, Christiaens T, Vaneechoutte M, Claeys G. Women with symptoms of a urinary tract infection but a negative urine culture: PCR-based quantification of *Escherichia coli* suggests infection in most cases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(9):647-52.
132. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber K. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38 Suppl:64-70.
133. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, De Sutter A, Stobberingh EE, Verschraegen G. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(2):364-8.
134. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment. *Scandinavian journal of primary health care*. 2005;23(2):115-9.
135. Chin TL, McNulty C, Beck C, MacGowan A. Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(10):2723-8.
136. Metlay JP, Strom BL, Asch DA. Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(4):963-70.
137. Pouwels KB, Freeman R, Muller-Pebody B, Rooney G, Henderson KL, Robotham JV, Smieszek T. Association between use of different antibiotics and trimethoprim resistance: going beyond the obvious crude association. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018.
138. Sundqvist M, Granholm S, Naseer U, Ryden P, Brolund A, Sundsfjord A, Kahlmeter G, Johansson A. Within-population distribution of trimethoprim resistance in *Escherichia coli* before and after a community-wide intervention on trimethoprim use. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(12):7492-500.

139. 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. *Infectious diseases and therapy*. 2015;4(4):417-23.
140. 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 infectious diseases*. 2012;12:222.
141. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2016;35(8):1363-9.
142. Lindback H, Lindback J, Melhus A. Inadequate adherence to Swedish guidelines for uncomplicated lower urinary tract infections among adults in general practice. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2017;125(9):816-21.
143. 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 family practice*. 2010;11:51.
144. Kuehle T, Goetz K, Laux G, Gutscher 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 quality & safety*. 2011;20(6):522-6.
145. Butzlaff M, Kempkens D, Schnee M, Dieterle WE, Bocken J, Rieger MA. German ambulatory care physicians' perspectives on clinical guidelines - a national survey. *BMC family practice*. 2006;7:47.
146. Schneider S, Salm F, Vincze S, Moeser A, Petruschke I, Schmucker K, Ludwig N, Hanke R, Schroder C, Gropmann A, Behnke M, Lubke-Becker A, Wieler LH, Hagel S, Pletz MW, Gensichen J, Gastmeier P. Perceptions and attitudes regarding antibiotic resistance in Germany: a cross-sectoral survey amongst physicians, veterinarians, farmers and the general public. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018.
147. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, Thomas M. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(6):1396-404.
148. Schmiemann G, Noll J, Hoffmann F. [Resistance testing for urinary tract infections: A barrier to guideline implementation]. *Der Urologe Ausg A*. 2015.

149. Karbach U, Schubert I, Hagemeister J, Ernstmann N, Pfaff H, Hopp HW. Physicians' knowledge of and compliance with guidelines: an exploratory study in cardiovascular diseases. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(5):61-9.
150. Rosello A, Pouwels KB, Domenech De Celles M, Van Kleef E, Hayward AC, Hopkins S, Robotham JV, Smieszek T, Opatowski L, Deeny SR. Seasonality of urinary tract infections in the United Kingdom in different age groups: longitudinal analysis of The Health Improvement Network (THIN). *Epidemiology and infection*. 2017:1-9.
151. Rossignol L, Pelat C, Lambert B, Flahault A, Chartier-Kastler E, Hanslik T. A method to assess seasonality of urinary tract infections based on medication sales and google trends. *PloS one*. 2013;8(10):e76020.

## Anhang

## Anhang 1: Informationsschreiben für Studienteilnehmer

### Resistenzsituation bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion in Deutschland 2016 (SARHA-Studie)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt/ Ihre behandelnde Ärztin nimmt zurzeit an einer wissenschaftlichen Studie teil, die das **Robert Koch-Institut** (RKI) durchführt, um die Wirksamkeit von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen („Blasenentzündung“ oder Nierenbeckenentzündung) zu untersuchen. Damit sollen Erkenntnisse gewonnen werden, um die Therapieempfehlungen für Harnwegsinfektionen immer auf dem neuesten Stand zu halten. Sie haben heute Ihren Arzt/Ihre Ärztin mit Symptomen einer Harnwegsinfektion aufgesucht. Wir möchten Sie bitten, an der Studie teilzunehmen.

#### Hintergrund:

Die Harnwegsinfektion ist eine der am häufigsten auftretenden Infektionen. Der Auslöser von Harnwegsinfektionen sind in den allermeisten Fällen Bakterien, in diesen Fällen kann mit Antibiotika behandelt werden. Durch die Anwendung von Antibiotika können aber auch sogenannte Antibiotika-Resistenzen (Widerstandsfähigkeiten) entstehen. Das bedeutet, dass diese Medikamente nicht mehr gegen Bakterien wirken. Diese Studie hat das Ziel, die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen bei Bakterien, die Harnwegsinfekte verursachen, aktuell darzustellen.

#### Diagnose und Therapie:

Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt wird in der Arztpraxis mit einem Urin-Schnelltest festgestellt, ob es sich wirklich um eine Harnwegsinfektion handelt. Häufig kann ihre Ärztin/Ihr Arzt bereits nach dieser Untersuchung die Behandlung einleiten. In einigen Fällen sind weitere Untersuchungen in einem mikrobiologischen Labor erforderlich um zu bestimmen, welche Bakterien die Infektion verursacht haben und welche Antibiotika gegen diese Bakterien wirksam sind. Dies gilt z.B. wenn eine Schwangerschaft vorliegt oder bestimmte Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus oder ein geschwächtes Immunsystem. Im Rahmen dieser Studie soll möglichst von *allen* Patienten und Patientinnen, die sich in Ihrer Arztpraxis mit Symptomen einer Harnwegsinfektion vorstellen, eine Urinprobe im Labor untersucht werden, um ein möglichst vollständiges Bild der Bakterien und möglichen Resistenzen zu gewinnen. Die Ergebnisse der Untersuchung sowie einige medizinische Angaben, die im Zusammenhang mit Ihrem Harnwegsinfekt stehen, werden an das Robert Koch-Institut übermittelt und ausgewertet.

Die im Rahmen der Studie gesammelten Informationen unterliegen einer besonderen Vorsorge im Hinblick auf den Schutz Ihrer persönlichen Daten. Die Daten werden vom Labor **anonym** an das Robert Koch-Institut geleitet, damit können die Mitarbeiter des RKI keinen Zusammenhang zwischen Ihnen und den Daten herstellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die ausführliche Erklärung zum Datenschutz in der Einwilligungserklärung.

Die Teilnahme an dieser Studie ist **freiwillig** und zieht **keine weiteren Verpflichtungen oder Folgetermine** nach sich. Es bestehen keine Risiken oder Kosten. Sie können Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen jederzeit zurückziehen. Solange es technisch möglich ist, können Sie die Löschung der Ihnen zuordenbaren Studiendaten verlangen. Durch Ihre Teilnahme erhalten wir in einem größeren Umfang wichtige Daten zu einer besseren Einschätzung der aktuellen Situation der Antibiotikaresistenz bei Harnwegsinfektionen. Sie leisten somit einen **wichtigen Beitrag, um Empfehlungen für die Antibiotikatherapie verbessern zu können**.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!



**mikrobiologischen Untersuchung meiner Urinprobe verschlüsselt und auf elektronischem Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden.“**

---

**Datum, Ort**

---

**Unterschrift**

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr das Informationsschreiben zur Studie sowie eine Kopie der Einwilligungserklärung gegeben habe.

---

**Datum, Ort**

---

**Unterschrift des aufklärenden Arztes**

Dieses Dokument verbleibt beim behandelnden Arzt und wird nach Beendigung der Studie vernichtet.

### Anhang 3: Erhebungsbogen

## Resistenzsituation bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion in Deutschland 2016 (SARHA-Studie)

#### 1) Gruppenzuordnung

- Die Patientin / der Patient gehört zur „Routinegruppe“ - eine Urinprobe mit Anforderung von Erregernachweis und Resistenzbestimmung wäre auch im Rahmen der **Praxisroutine** erfolgt.\*
- Bei der Patientin / dem Patienten wurde eine Urinprobe mit Anforderung von Erregernachweis und Resistenzbestimmung **nur im Rahmen der Studie** entnommen.\*

\*Die Aufwandsentschädigung erfolgt unabhängig davon, welcher Studiengruppe die Patientinnen/Patienten zugeordnet werden!

2) Einverständniserklärung der Patientin/ des Patienten liegt vor	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
---	--------------------------	----------------------------

3) Geburtsmonat/-jahr (MM/JJJJ)  
(nur **volljährige** Patienten)          M M / J J J J    

4) Geschlecht      Weiblich       Männlich

#### 5) Anamnese

Schwangerschaft	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt
Häufigkeit des Auftretens von Harnwegsinfektionen innerhalb der letzten 6 Monate (inklusive des aktuellen Ereignisses)	<input type="radio"/> einmal <input type="radio"/> zweimal <input type="radio"/> häufiger als 2 Mal <input type="radio"/> nicht bekannt
Dauerkatheter	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 2 Wochen	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt Falls ja, welches: _____ Indikation: _____
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt
Immunsuppression	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt Falls ja, wodurch bedingt: _____
Urologische/renale Erkrankung	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt Falls ja, welche: _____
Funktionelle/anatomische Besonderheiten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> nicht bekannt Falls ja, welche: _____

Bei Rückfragen: A. Klingeberg - Email: KlingebergA@rki.de - Telefon: 030-187542250

<div style="border: 1px solid black; width: 80%; margin: auto; padding: 10px;"> <p style="color: gray; font-size: 1.2em;">Praxisstempel</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; width: 80%; margin: auto; padding: 10px;"> <p style="color: gray; font-size: 0.8em;">Hier bitte Barcode-Etikett einkleben</p> </div>	<p style="color: gray; font-size: 0.8em;">Datum, Unterschrift</p> <hr style="border: 0.5px solid gray; margin-top: 5px;"/>
--	---	--

Diesen Bogen bitte gemeinsam mit der Urinprobe an das Labor senden.  
**ACHTUNG: Bitte nur den Barcode aufkleben – keine Namen notieren!**

## Anhang 4: Beispielhafte Auswertung für teilnehmendes Labor



### Resistenzsituation bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion in Deutschland 2015 (SARHA-Studie)

Auswertung Labor 4 (Stand 8.02.2019)

#### Kurzzusammenfassung

Zwischen Mai 2015 und Februar 2016 wurden von 58 Arztpraxen insgesamt 1.309 Studienteilnehmer rekrutiert. 1.245 Teilnehmer konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bei insgesamt 877 (70,4%) Studienteilnehmern war eine Harnwegsinfektion (HWI) mit einer Keimzahl von  $\geq 10^3$  KBE/ml nachweisbar. Häufigstes nachweisbares Pathogen war *E. coli* mit 653 (74,5%) der positiven Proben. Der Anteil resistenter *E. coli* gegenüber Trimethoprim (TMP) lag bei unkomplizierten HWI bei 15,2% (48/315), bei komplizierten HWI bei 26,1% (75/283). Der Anteil resistenter *E. coli* in den ARS-Daten lag im Jahr 2015 in allen allgemeinmedizinischen/internis-

tischen Praxen, die Urinproben eingesandt hatten, bei 25,3% (4.874/19.232).

**In der Studie konnte gezeigt werden, dass der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber TMP bei unkomplizierten HWI deutlich unter 20% liegt. Aus Resistenzsicht kann TRP wieder zur kalkulierten Therapie unkomplizierter HWI in Betracht gezogen werden (siehe auch Empfehlung der Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten" der DGU).**

#### Ergebnisse Labor 4

Über die 16 Studienpraxen, die über Labor 4 teilgenommen hatten, wurden 344 Patienten für die Studie rekrutiert. Insgesamt 327 Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen. 17 Patienten wurden ausgeschlossen, da kein Einverständnis vorlag, die Patienten nicht volljährig waren oder Patientendaten und Probennummer nicht übereinstimmten. Bei 67,3% (220) der Patienten lag eine positive Urinkultur mit mindestens  $10^3$  KBE/ml vor. *E. coli* war in 80,9% (178 (175 Frauen/ 3 Männer)) der positiven Proben nachweisbar.

In Tabelle 1 sind die Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim, Fosfomycin und Nitrofurantoin dargestellt. Gezeigt werden die Werte aller 58 Studienpraxen im Vergleich zu den 16 Studienpraxen von Labor 4 sowie den Daten aus ARS 2015 aller internistischen/ allgemeinmedizinischer Praxen. Der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber TMP bei unkomplizierten HWI lag in allen 58 Studienpraxen bei 15,2% und bei den 16 Studienpraxen von Labor 4 bei 16,3%. In den ARS Routinedaten lag der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber TMP bei allen internistischen/ allgemeinmedizinischen Praxen mit Urinproben im Jahr 2015 bei 25,3%.

Die entsprechenden Werte für Fosfomycin und Nitrofurantoin lagen im Bereich von 0,0 - 1,1%.

Die nach Laboren (bzw. Regionen) stratifizierten Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber TRP waren hinsichtlich der unkomplizierten HWI sehr ähnlich, unterschieden sich jedoch deutlich in Bezug auf komplizierte HWI zwischen 19,4% (Labor 2) und 32,6% (Labor 4; Tabelle 2).

Labor	Unkomplizierte HWI	Komplizierte HWI
<b>Labor 1</b>	<b>13,4%</b> (CI 95% 6,9- 22,7) (11/82)	<b>21,7%</b> (CI 95% 12,7- 33,3) (15/69)
<b>Labor 2</b>	<b>16,9%</b> (CI 95% 9,5-26,7) (14/83)	<b>19,4%</b> (CI 95% 11,1-30,5) (14/72)
<b>Labor 3</b>	<b>13,8%</b> (CI 95% 6,1- 25,4) (8/58)	<b>30,4%</b> (CI 95% 18,8- 44,1) (17/56)
<b>Labor 4</b>	<b>16,3%</b> (CI 95% 9,4- 25,5) (15/92)	<b>32,6%</b> (CI 95% 22,8- 43,5) (28/86)

Tabelle 2: Nach Laboren (Regionen) stratifizierte Resistenzanteile von *E. coli* ggü. Trimethoprim

	Trimethoprim (TMP)	Fosfomycin (FOS)	Nitrofurantoin (NFT)
<b>SARHA Studie (58 Studienpraxen)</b>			
Alle Proben ( <i>E. coli</i> )	20,4% (95% CI 17,2- 23,9) (122/598)	1,3% (95% CI 0,6- 2,5) (8/632)	0,8% (95% CI 0,3- 1,9) (5/624)
Komplizierte HWI ( <i>E. coli</i> )	26,1% (95% CI 21,1- 31,7) (74/283)	2,0% (95% CI 0,7- 4,3) (6/298)	1,0% (95% CI 0,2- 2,9) (3/297)
Unkomplizierte HWI ( <i>E. coli</i> )	15,2% (95% CI 11,5- 19,7) (48/315)	0,6% (95% CI 0,1- 2,2) (2/325)	0,6% (95% CI 0,1- 2,2) (2/327)
<b>SARHA Studie (16 Studienpraxen Labor 4)</b>			
Alle Proben ( <i>E. coli</i> )	24,2% (95% CI 18,1-31,1) (43/178)	1,7% (95% CI 0,4-4,9) (3/177)	0% (95% CI 0,0- 2,1) (0/177)
Komplizierte HWI ( <i>E. coli</i> )	32,6% (95% CI 22,8-43,5) (28/86)	2,3% (95% CI 0,3-8,1) (2/86)	0% (95% CI 0,0- 4,2) (0/86)
Unkomplizierte HWI ( <i>E. coli</i> )	16,3% (95% CI 9,4-25,5) (15/92)	1,1% (95% CI 0,0-6,0) (1/91)	0% (95% CI 0,0- 4,4) (0/91)
<b>ARS Daten 2015</b>			
Alle Isolate ( <i>E. coli</i> ) (11.727 internistische/allgemeinmedizinische Praxen)	25,3% (95% CI 24,7-26,0) (4.874/19.232)	1,2% (95% CI 1,1-1,3) (672/57.329)	2,3% (95% CI 2,2-2,4) (1.362/59.962)

Tabelle 1: Resistenzanteile von *E. coli* gegenüber Trimethoprim, Fosfomycin und Nitrofurantoin

Kontakt: Anja Klingeberg, Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch, Seestr. 10, 13353 Berlin. KlingebergA@rki.de

## Weitere interessante Ergebnisse

Bei 53,0% (660) aller Studienteilnehmer war von den Ärzten angegeben worden, dass hier auch routinemäßig eine mikrobiologische Diagnostik angefordert worden wäre, während 46,8% (583) der Proben nur im Rahmen der Studie eingesandt wurden (2 ohne Angabe). Durch Auswertung der Erhebungsbögen wurde eine Aufteilung der Studienteilnehmer danach vorgenommen, ob entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Durchführung einer Urinkultur empfohlen worden wäre oder nicht. Von den 649 Teilnehmern, bei welchen eine Urinkultur empfohlen worden wäre, wurde diese entsprechend den Angaben der Ärzte bei 63,0% (409) Proben tatsächlich routinemäßig durchgeführt. Zwischen der Einteilung der Ärzte sowie der Leitlinien-Empfehlung bestand dementsprechend nur ein schwacher Zusammenhang (Phi-Koeffizient  $\phi = 0,21$ ).

		Leitlinienempfehlung		
		Urinkultur empfohlen	keine Urinkultur empfohlen	Gesamt
Ärztliche Einteilung	„Urinkultur wäre auch in Praxisroutine erfolgt“	409	251	660
	„Urinkultur nur im Rahmen der Studie erfolgt“	239	344	583
	ohne Angabe	1	1	2
	Gesamt	649	596	1.245

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen ärztlicher Entscheidung für eine Urinkultur und Empfehlung nach Leitlinie

## Danksagung

Wir danken allen Arztpraxen für ihre Unterstützung im Rahmen der Studie!

Kontakt: Anja Klingeberg, Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch, Seestr. 10, 13353 Berlin. [KlingebergA@rki.de](mailto:KlingebergA@rki.de)

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Kristin Klingeberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Resistenzsituation von *E. coli* bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion (SARHA-Studie 2016) unter Nutzung der Strukturen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Anja Kristin Klingeberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 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(29-30): 494-500; DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494

Beitrag im Einzelnen (ausführliche Erklärung): Das Studiendesign wurde von Anja Klingeberg erarbeitet und gemeinsam mit Frau Noll, Frau Dr. Abu Sin, Herrn Feig und Frau Dr. Hermes sowie Frau Dr. Zill und Frau Emrich (von einem der teilnehmenden Labore) besprochen. Die Umsetzung der Studie erfolgte durch Anja Klingeberg. Dies beinhaltete die Rekrutierung und Betreuung der teilnehmenden Labore und Arztpraxen, sowie die Erstellung und den Versand der Studienmaterialien. Die Daten in den Erhebungsbögen wurden von Frau Klingeberg in eine eigens für diesen Zweck erstellte Studiendatenbank eingegeben. Fehlende Daten wurden durch sie durch schriftliche oder telefonische Anfragen ermittelt. Die Zusammenführung der Daten aus der Studiendatenbank mit den Daten aus der ARS-Datenbank erfolgte durch Herrn Feig. Die Auswertung der Daten erfolgte durch Frau Klingeberg nach Einarbeitung in das Statistikprogramm R und mit Unterstützung durch den Statistiker Herrn Dr. Willrich. Die Ergebnisse wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Eckmanns, Herrn Dr. Willrich und Herrn PD Dr. Schmiemann diskutiert. Das erste Manuskript der Publikation inklusive aller Tabellen und Abbildungen wurde durch Anja Klingeberg erstellt, anschließend durch die genannten Koautoren ergänzt und durch Anja Klingeberg finalisiert.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.







## Publikationsliste

Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C: Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. PLoS medicine. 2016;13(10):e1002150.

Salm F, Schneider S, Schmucker K, Petruschke I, Kramer TS, Hanke R, Schröder C, Heintze C, Schwantes U, Gastmeier P, Gensichen J; RAI-Study Group; Antibiotic prescribing behavior among general practitioners - a questionnaire-based study in Germany. BMC infectious diseases. 2018;18(1):208.

Schneider S, Salm F, Vincze S, Moeser A, Petruschke I, Schmucker K, Ludwig N, Hanke R, Schroder C, Gropmann A, Behnke M, Lübke-Becker A, Wieler LH, Hagel S, Pletz MW, Gensichen J, Gastmeier P, RAI Study Group; Perceptions and attitudes regarding antibiotic resistance in Germany: a cross-sectoral survey amongst physicians, veterinarians, farmers and the general public. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2018.

RAI Study Group (Muna Abu Sin, Esther-Maria Antao, Michael Behnke, Evgeniya Boklage, Tim Eckmanns, Christina Forstner, Petra Gastmeier, Jochen Gensichen, Alexander Gropmann, Stefan Hagel, Regina Hanke, Wolfgang Hanke, Anja Klingeberg, Lukas Klimmek, Ulrich Kraft, Markus Lehmkuhl, Norman Ludwig, Antina Lübke-Becker, Oliwia Makarewicz, Anne Moeser, Inga Petruschke, Mathias W. Pletz, Florian Salm, Katja Schmücker, Sandra Schneider, Christin Schröder, Frank Schwab, Joachim Trebbe, Szilvia Vincze, Horst Christian Vollmar, Jan Walter, Sebastian Weis, Wibke Wetzker und Lothar H. Wieler).

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. Deutsches Arzteblatt international. 2018;115(29-30):494-500.

Ny S, Edquist P, Dumpis U, Grondahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling AM, Klingeberg A et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. Journal of global antimicrobial resistance. 2018.

Layer F, Strommenger B, Cuny C, Klingeberg A, Eckmanns T, Werner G (2018). "Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Methicillin-resistenten S. aureus in Deutschland – Update 2017 aus der Sicht des NRZ für Staphylokokken und Enterokokken." Umwelt – Hygiene – Arbeitsmedizin 23.

Meurs L, Lempp FS, Lippmann N, Trawinski H, Rodloff AC, Eckardt M, Klingeberg A, Eckmanns T, Walter J, Lubbert C. Intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacterales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016-2017). Travel Med Infect Dis. 2019:101521.

Layer F, Strommenger B, Cuny C, Noll I, Klingeberg A, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2017/2018. Epid Bull 2019;42:437 – 442 | DOI 10.25646/6320.2

Kramer R, Klingeberg A, Diercke M, Claus H, Hecht J, Eckmanns T, Abu Sin M, Haller S: COVID-19—analysis of incident cases reported within the German healthcare system. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 809–10. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0809

## **Poster**

Resistance profiles of community-acquired urinary tract infections in Germany (SARHA study), A. Klingeberg, N. Willrich, M. Feig, I. Noll, K. Oberdorfer, A. Krenz-Weinreich, D. Emrich, W. Kalka-Moll, E. Zill, T. Eckmanns  
MICROBIOLOGY AND INFECTION 2017: 5th Joint Conference of the DGHM & VAAM, VAAM Annual Meeting 2017, 69th Annual Meeting of the DGHM

Resistance profiles of community-acquired urinary tract infections in Germany (SARHA Study). A. Klingeberg, N. Willrich, M. Feig, I. Noll, D. Emrich, E. Zill, W. Kalka-Moll, A. Krenz-Weinreich, K. Oberdorfer, T. Eckmanns

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Wien 2017

Resistenzsituation bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion in Deutschland 2015 (SARHA-Studie). A. Klingeberg, N. Willrich, M. Feig, I. Noll, D. Emrich, E. Zill, K. Oberdorfer, A. Krenz-Weinreich, W. Kalka-Moll, T. Eckmanns

Gemeinsame Jahrestagung DGI/ DZIF, Hamburg 2017

Inzidenz von invasiven Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in Deutschland 2013 bis 2017 – beeindruckende Unterschiede der Inzidenz zwischen verschiedenen Personengruppen. A. Klingeberg, T. Eckmanns. 13. Jahrestagung der DGEpi (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie), Bremen 2018

Inzidenz von invasiven Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in Deutschland 2012 bis 2017. A. Klingeberg, T. Eckmanns. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT), Köln 2018

Incidence of invasive Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Germany 2013 to 2017 – impressive differences in the incidence between different groups of people. A. Klingeberg, D. Richter, T. Eckmanns. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam 2019

COVID-19: Infected staff in German healthcare facilities. A. Klingeberg, T. Eckmanns. ECCVID (ESCMID Conference on Coronavirus Disease), online 2020

Recording and prognosis of resistance in uncomplicated urinary tract infections in the REDARES project. A. Klingeberg, N. Willrich, T. Eckmanns. The European Conference of Family Doctors (organised by DEGAM, WONCA member). Berlin 2020



## **Danksagung**

Ganz herzlich möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Julia Hermes, Ines Noll, Hans-Peter Blank, Angelina Taylor, Dr. Jan Walter, Dr. Muna Abu Sin, Doreen Richter und Jihad Suliman danken, die mir mit ihren Tipps und ihrer Unterstützung bei der Umsetzung der Studie und Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren.

Ein großer Dank gilt auch den an der Studie teilnehmenden Laboren, Arztpraxen und Studienteilnehmern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Hierbei sind insbesondere Dr. Edith Zill und Dagmar Emrich zu erwähnen, die mich sehr bei der Entwicklung der Studie auf Laborebene unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Kollegen Dr. Niklas Willrich für die umfassende statistische Beratung und Unterstützung, sowie Marcel Feig, der für alles zuständig war, was mit der Datenübermittlung über die Antibiotika-Resistenz-Surveillance zu tun hatte.

Meinem Vater Dr. Gerd Klingeberg danke ich sehr für das Korrekturlesen und die wiederholte Aufmunterung zur Fertigstellung der Dissertation.

Und nicht zuletzt möchte ich meinen Betreuern PD Dr. Ole Wichmann und Dr. Tim Eckmanns für die konstruktive Zusammenarbeit, die gute Betreuung und Korrektur der Arbeit danken.