

19.04.2021

LABORINFORMATION

Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz von Escherichia coli bei Harnwegsinfektionen 2020

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege, liebes Praxisteam,

in diesem Jahr möchten wir Sie wieder über die **Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen** als die am häufigsten ambulant erworbene Infektion informieren.

Auf den folgenden Seiten finden Sie die **Auswertungen zum Erregerspektrum der eingesandten Urine aus dem Jahr 2020** und zur Antibiotikaresistenz von Escherichia coli mit entsprechenden Therapieinformationen für den ambulanten Bereich.

Wir hoffen, Ihnen mit unseren Auswertungen einen kleinen Beitrag zu einer erfolgreichen Therapie leisten zu können.

Gerne stehen wir Ihnen für weitere Informationen oder Fragen zur Verfügung.

Mit freundlichen und kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. W.R. Heizmann

PD Dr. med. M. Probst-Kepper/
Dr. med. St. Witzke

F. Wiebesiek

Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz von Escherichia coli bei Harnwegsinfektionen 2020

Um eine wirksame kalkulierte antibiotische Therapie bei bakteriellen, ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen zu gewährleisten, informieren wir Sie hiermit entsprechend der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie über das regionale Erregervorkommen und die Resistenzsituation im niedergelassenen Bereich.

Das Erregerspektrum der eingesandten Urine und Urikulte aus dem niedergelassenen Bereich für das Jahr 2020 wird durch das häufigste Uropathogen Escherichia coli (*E. coli*) dominiert (Tab.1). Zugrunde gelegt wurden hierbei alle potentiellen HWI-Erreger, d.h. nicht-HWI Erreger wie z.B. Koagulase-negative Staphylokokken (außer *S. saprophyticus*) wurden nicht als Erregernachweis gezählt.

Von den untersuchten Materialien zeigten circa 92% der Proben ein Erregerwachstum in **signifikanter Keimzahl** von $\geq 10^3$ KBE / ml. Bei Frauen gilt bei entsprechenden Symptomen und Entzündungszeichen eine Erregerzahl von 10^3 bis 10^4 KBE/ml im Mittelstrahl, Reinkultur mit typischem Uropathogen (z. B. *E. coli*) vorausgesetzt, als relevant (vgl. AWMF 053-001 und 043/044).

In **etwa der Hälfte** der Fälle (55%) gab es einen **Einzelernachweis** (Reinkultur) und bei etwa einem Drittel (27%) fanden sich \geq zwei Erreger (Mischkulturen, DD Kontamination).

Tabelle 1 Erregerspektrum Urin/Urikult, Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020

Erreger-Gruppe	%
<u>Enterobacterales</u>	
Escherichia coli	66,7
Klebsiella spp.*	11,2
Proteus spp.	9,2
Enterobacter spp.	3,4
Citrobacter spp.	3,3
Morganella morganii	2,0
Serratia spp.	0,4
<u>Nonfermenter</u>	
Pseudomonas aeruginosa	3,3
Acinetobacter baumannii	0,3
Stenotrophomonas maltophilia	0,1
<u>Enterococcus spp.</u>	
Enterococcus faecalis	26,9
Enterococcus faecium	0,8
Enterococcus faecium (VRE)	0,1

Erreger-Gruppe	%
<i>Aerococcus urinae</i>	0,3
<i>Staphylococcus spp.</i>	
Staphylococcus saprophyticus	0,6
Staphylococcus aureus	2,5
Staphylococcus aureus MRSA	0,2
<i>Streptococcus spp.</i>	
Streptococcus agalactiae	5,6
*spp. – spezies (Plural); taxonomisch: Zusammenfassung verschiedener Arten derselben Gattung	

Der am häufigsten nachgewiesene Erreger war *E. coli* gefolgt von Klebsiella und Proteus. Dies entspricht den bundesweit erhobenen Daten zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen (ARESC Studie aus 2009 ¹). Der Anteil von *Staphylococcus saprophyticus* lag bei 0,6%. Der Nachweis von Enterokokken findet sich am häufigsten bei Mischinfektionen oder als Kontamination und beträgt hier 15%. Der Nachweis von Enterokokken (wie auch B-Streptokokken = *Str. agalactiae*) im Mittelstrahl prämenopausaler Frauen gilt allerdings nicht als prädiktiv, d.h. eine Kontamination ist möglich (vgl. AWMF 043/044 bzw. N Engl J Med 2013; 369:1883-1891).

Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass ein Urinkult im Vergleich zum direkt eingesandten Urin die Diagnostik um mindestens einen Tag verzögert und weder ein Hemmstoffnachweis sicher zu führen noch die jeweilige Keimzahl der nachgewiesenen Erreger anzugeben ist (vgl. unsere Laborinformation vom April 2019).

Erregerempfindlichkeit *E. coli*

Bei der Empfindlichkeitsprüfung für *E. coli* wurden die in *Tabelle 2* aufgeführten Antibiotika untersucht. In *Abbildung 1* erfolgte die grafische Darstellung der therapeutisch relevanten Antibiotika.

Der höchste Resistenzanteil zeigte sich bei Amoxicillin mit 38%. Der Resistenzanteil von *E. coli* gegenüber **Amoxicillin/Clavulansäure** lag entsprechend der **EUCAST²** Grenzwerte **für unkomplizierte Harnwegsinfekte/Zystitis** bei lediglich 9%. Zur Erklärung: nach EUCAST weichen im Einzelfall die für systemische Infektionen geltenden Grenzwerte für die Anwendung von Antibiotika für unkomplizierte Zystitis erheblich voneinander ab! **Über die Harnwege ausgeschiedene Substanzen** (wie Amoxicillin) erreichen im Zielorgan (Blase) deutlich höhere Spiegel als im Serum.

Daher gilt für Amoxicillin/Clavulansäure für **systemische Infektionen** in Deutschland durch die **NAK³** bestimmt **S ≤ 0,5 mg/L**, während für **unkomplizierte Zystitis** ein Grenzwert nach EUCAST von **S ≤ 32 mg/L** gilt! D.h., dass beim Vergleich von unterschiedlichen Resistenzdaten hinterfragt werden muss, welche Grenzwerte verwendet wurden.

¹ Int J Antimicrob Agents. 2009; 34 (5): 407-413. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012

² European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

³ Nationales Antibiotika-Sensivitätstest-Komitee, <https://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/index.html>

Für weiterer Betalaktam-Antibiotika besteht eine insgesamt günstige Resistenzlage (>94% empfindlich). Die Resistenzraten für Fluorchinolone von 10% lagen etwas unter dem bundesweiten Durchschnitt; Fluorchinolone sollten allerdings nur nach sorgfältiger Abwägung ihres voraussichtlichen Nutzens und ihrer Risiken entsprechend der Rote-Hand-Briefe⁴ zu diesen Substanzen verwendet werden.

Auch die Empfindlichkeitsprüfung weiterer Antibiotika ergab niedrige bzw. keine Resistenzanteile für Nitrofurantoin (1%) und Fosfomycin (0%). Zu **Fosfomycin** muss angemerkt werden, dass die EUCAST für 2021 die Grenzwerte der Enterobacterales von ≤ 32 mg/L auf ≤ 8 mg/l für die orale Anwendung bei unkomplizierter Zystitis herabgesetzt hat, dies allerdings ohne Begründung. Aus Gründen der Kontinuität werden weiterhin die alten Grenzwerte verwendet. Grundsätzlich sollte allerdings die Einmalgabe von Fosfomycin hinterfragt werden. Eine aktuelle klinische Studie⁵ zeigte beim **Vergleich** einer 5-tägigen Gabe von **Nitrofurantoin** im Vergleich zur Einmalgabe von **Fosfomycin** deutlich schlechtere Ergebnisse in der Fosfomycin-Gruppe.

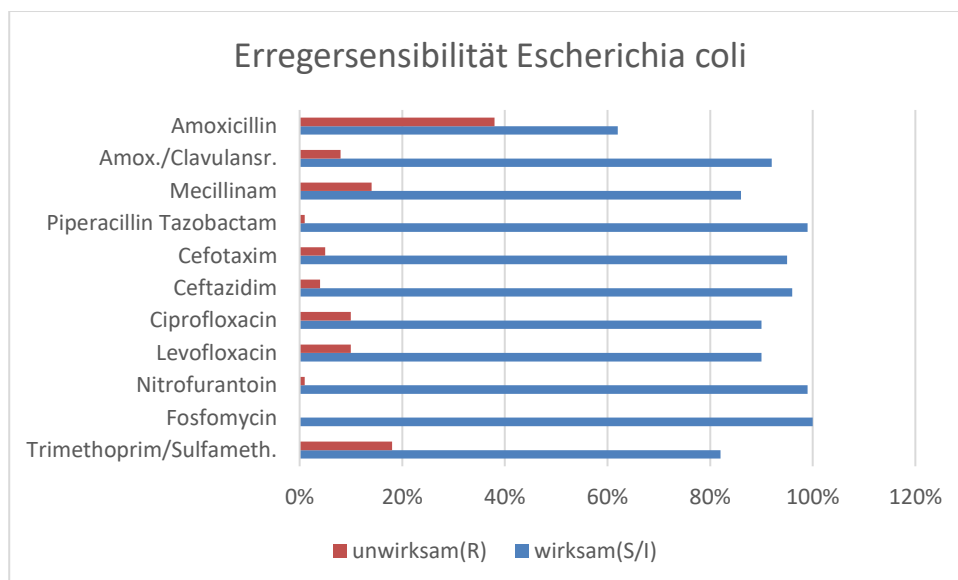


Abbildung 1 *Erregersensibilität Escherichia coli*- Bewertung nach EUCAST Version 10.0; Unter dem Begriff wirksam bzw. unwirksam sind die Isolate gemäß der EUCAST Bewertung sensibel(S) und sensibel bei erhöhter Exposition (I) bzw. resistent (R) zusammengefasst.

⁴ <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-fluorchinolone.html>

⁵ Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(17):1781–1789. doi:10.1001/jama.2018.3627

Tabelle 2 Resistenzanalyse für *Escherichia coli* (Bewertung nach EUCAST Version 10.0)

Antibiotika/Legende	wirksam	unwirksam	Orale Therapieempfehlung ⁶⁷ (Dauer)-unkomplizierte Zystitis ⁸
Fosfomycin	100%	0%	3gx1
Nitrofurantoin	99%	1%	50mg 4x tgl. (5d)
Nitroxolin*	100%	0%	250mg 3x tgl. (5d)
(Piv-)Mecillinam	86%	14%	400mg 2-3xtgl. (3d)
Ampicillin	62%	38%	
Amox. /Clavulans.	92%	8%	0,5/0,125mg 3xtgl. (3d)
Piperacillin	63%	37%	
Piperacillin Tazobactam	99%	1%	
Cefuroxim-Axetil	94%	6%	250mg 2x tgl. (3d)
Cefotaxim	95%	5%	
Ceftazidim	96%	4%	
Cefpodoxim	100%	0%	100mg 2 x tgl. (3d)
Aztreonam	95%	5%	
Ertapenem	100%	0%	
Meropenem	100%	0%	
Gentamicin	96%	4%	
Ciprofloxacin	90%	10%	250mg 2 x tgl.(3d)
Levofloxacin	90%	10%	
Trimethoprim	78%	22%	200 mg 2 x tgl. (3d)
Trimethoprim/Sulfameth.	82%	18%	160mg/800mg (3d)
* Nur ganz wenige Einzelmessung, da keine Routine; muss gezielt angefordert werden.			

⁶S3-Leitlinie Harnwegsinfektion 2017/EAU Guidelines Urological Infections, 2017⁷Therapieempfehlungen für Kinder beachten vgl. AnTiB (<https://t1p.de/hvy0>)⁸Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: akute, sporadische oder wiederkehrende untere Harnwegsinfektionen (unkomplizierte Zystitis) in Patienten ohne bekannte relevante anatomische oder funktionale Anomalitäten innerhalb des Harntrakts oder Komorbiditäten