

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Jonathan Jantsch

Auswirkung des interdisziplinären deutschen Leitlinien-Updates von 2017 zum Management unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen auf die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen klinischer Enterobacterales-Isolate im Urin gegenüber oralen Antibiotika bei stationären und ambulanten Patienten.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Carolin Stoltidis-Claus, geb. Claus
aus Köln, geboren in Dresden

promoviert am 28.09.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. N. Jazmati
2. Gutachter: Professor Dr. med. D. Pfister

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Rohdatensatz wurde ohne meine Mitarbeit vom Labor Dr. Wisplinghoff und Kollegen (Köln) durch Frau PD Dr. med. Jazmati zur Verfügung gestellt. Alle weiteren Datenbearbeitungen in Excel und die Auswertung in SPSS wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.09.2022

Unterschrift:



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation begleitet und auf vielfältige Weise unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt allen voran PD Dr. med. Nathalie Jazmati für die Bereitstellung dieses hochrelevanten und interessanten Themas sowie der menschlich und fachlich stets hervorragenden Betreuung auf allen Etappen der Arbeit. Explizit auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und die Unterstützung bei der Publikation möchte ich mich herzlich bedanken.

Zusätzlich danke ich allen Mitarbeitern des Labors Dr. Wisplinghoff und Kollegen für die tatkräftige Mithilfe bei allen aufgetretenen Herausforderungen, insbesondere auch Herrn Stefan Adams für die stete Hilfe in allen EDV-Belangen.

Meinem Ehemann und meinem Sohn danke ich von Herzen für ihre verständnisvolle Geduld und die beständigen Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation. Ohne ihren festen Rückhalt wäre mir Vieles in der Promotionszeit in der Form nicht möglich gewesen.

Meinem geliebten Vater
(1957-2015)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	11
2.1 Harnwegsinfektionen	12
2.1.1 Epidemiologie	12
2.1.2 Erregerspektrum	12
2.1.3 Ätiologie und Einteilung von Harnwegsinfektionen	13
2.1.4 Diagnostik	14
2.1.5 Behandlung und Leitlinie	15
2.2 Antibiotika	21
2.2.1 Fosfomycin	21
2.2.2 Nitrofurantoin	22
2.2.3 Nitroxolin	23
2.2.4 Pivmecillinam	23
2.2.5 Ciprofloxacin	24
2.2.6 Trimethoprim/-Sulfamethoxazol	25
2.2.7 Ampicillin	25
2.2.8 Amoxicillin/Clavulansäure	26
2.2.9 Cefuroxim	26
2.3 Antibiotikaverbrauch	27
2.4 Antimikrobielle Resistenzen	29
2.4.1 Resistenzentstehung und Resistenzmechanismen	29
2.4.2 Resistenzentwicklung	33
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	39
3. MATERIAL UND METHODEN	41
3.1 Material (Datensatzbeschreibung)	41
3.2 Datenaufbereitung	42
3.3 Datenaufbereitung Subgruppenanalyse	44
3.4 Methoden	44
3.4.1 Erregeridentifikation und Resistenztestung	44
3.4.2 Interpretation der Resistenztestung	46
3.4.3 Statistik	49

4.	ERGEBNISSE	58
4.1	Deskriptive Statistik	58
4.1.1	Deskriptive Statistik nach Untersuchungsjahren	65
4.2	Verteilung der vertretenen Isolate und Erregergruppen	68
4.2.1	Verteilung der vertretenen Isolate und Erregergruppen über die Jahre	73
4.3	Auswertung antimikrobielle Resistenzsituation:	73
4.4	Resistenzentwicklung der einzelnen Antibiotika von 2016 bis 2021 (inklusive binär logistischer Regressionsanalyse)	78
4.4.1	Ampicillin	79
4.4.2	Amoxicillin/Clavulansäure	82
4.4.3	Pivmecillinam	86
4.4.4	Cefuroxim	90
4.4.5	Ciprofloxacin	94
4.4.6	Cotrimoxazol	98
4.4.7	Trimethoprim	102
4.4.8	Fosfomycin	106
4.4.9	Nitrofurantoin	110
4.4.10	Nitroxolin	114
4.4.11	Fazit	116
4.5	Subgruppenanalyse	118
4.5.1	Subgruppenbeschreibung	118
4.5.2	Deskriptive Statistik Subgruppe	118
4.6	Resistenzdaten- und Entwicklung in der Subgruppe	120
4.6.1	Ergebnisse der Regressionsanalyse	122
5.	DISKUSSION	128
5.1	Beantwortung der Fragestellung	128
5.2	Diskussion weiterer singulärer Ergebnisse	146
5.3	Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie	148
5.4	Ausblick und Ableitungen aus dieser Arbeit	149
6.	LITERATURVERZEICHNIS	151
7.	ANHANG	159
7.1	Abbildungsverzeichnis	200
7.2	Tabellenverzeichnis	203
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	209

Abkürzungsverzeichnis

AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMR	antimikrobielle Resistenz
ARMIN	Antibiotika Resistenz Monitoring in Niedersachsen (Datenbank des niedersächsischen Landesgesundheitsamtes)
BLI	Beta-Lactamase Inhibitor
CAUTI	community acquired urinary tract infections
CDAD	Clostridium-Difficile-assoziierte Diarrhoe
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
DDD	defined daily dose
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HAUTI	hospital acquired urinary tract infections
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MiQ	mikrobiologisch- infektiologische Qualitätsstandards
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NSAIDS	nicht-steroidale Antiphlogistika
OR	Odds Ratio (entspricht in SPSS ExpB)
RKI	Robert-Koch-Institut Deutschland
rUTI	recurrent urinary tract infection
UTI	urinary tract infection = Harnwegsinfektion
uUTI	uncomplicated urinary tract infection
WHO	World Health Organisation

1. Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen in Deutschland und auch weltweit. Enterobacterales, vor allem uropathogene *E. coli*, sind die häufigsten Erreger bakterieller Harnwegsinfektionen.

Da die (initiale) antimikrobielle Therapie von Harnwegsinfektionen in der Regel empirisch erfolgt, ist eine genaue Kenntnis der zu erwartenden Erreger und ihrer Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen entscheidend. Die zunehmende Resistenz gegen antimikrobielle Mittel stellt ein wichtiges globales Problem dar, das erhebliche Herausforderungen und Kosten für das Gesundheitssystem mit sich bringt.

Ein rationeller Einsatz von Antibiotika ist unerlässlich, um eine weitere Zunahme der Antibiotikaresistenz zu verhindern.

Medizinische Leitlinien bezwecken in diesem Zusammenhang die Optimierung therapeutischer Maßnahmen und konkret bezogen auf den Diagnosenkomplex der unkomplizierten Harnwegsinfektionen geht von der diesbezüglichen S3-Leitlinie durch explizite Empfehlungen zum Einsatz von bzw. auch zum Verzicht auf bestimmte Antibiotika mutmaßlich ein Resistenzmodulierender Einfluss aus. Die letzte Leitlinien-Aktualisierung erfolgte 2017 unter dem Titel *„Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017“*.

Dieses Update enthielt antibiotische Erstlinien-Empfehlung für Pivmecillinam, Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und bei regionaler Resistenzrate < 20% auch noch für Trimethoprim. Gleichzeitig wurde 2017 vom Einsatz von Cotrimoxazol, Cefpodoxim und Fluorchinolonen in der kalkulierten Initialtherapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen dezidiert abgeraten.

Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, das Resistenzverhalten von Enterobacterales-Isolaten aus Urinproben hinsichtlich der genannten oral verfügbaren Substanzen und noch Weiterer (Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxim) im Zuge der Leitlinien-Implementierung 2017 zu untersuchen.

Der Rohdatensatz dieser retrospektiven Labor-Studie umfasste anonymisierte Daten zu insgesamt 201152 Reinkultur-Urinproben aus dem Zeitraum Januar 2016 bis einschließlich Juni 2021 aus der Labordatenbank des überregional tätigen Labors Dr. Wisplinghoff und Kollegen mit Hauptsitz in Köln. Nach Ausschluss von nicht-Enterobacterales (n=31004, 15,4%) und weiterer Datenaufbereitung entsprachen final 162268 Proben den definierten Kriterien (Nachweis von mindestens 10^5 KBE/ml einer Enterobacterales Species in Reinkultur), wobei Proben von

männlichen und weiblichen Individuen aller Altersgruppen sowie stationäre und ambulante Einsender berücksichtigt wurden. Klinische Angaben lagen nicht vor.

77,5% aller Proben stammten dabei von Frauen und 22,5% von Männern, das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 67,3 Jahren (Männer durchschnittlich 70,6 Jahre, Frauen durchschnittlich 66,4 Jahre).

Beim überwiegenden Großteil der Proben handelte es sich gemäß der Einsender-Kennzeichnung um spontanen Mittelstrahlurin (insgesamt 86,8%. Frauen 89,0%, Männer 79,3%) und 10,6% der Proben stammten aus einliegenden Dauerkathetern (Männer 17,2%, Frauen 8,7%), der Rest (zusammen 2,6%) war via Einmalkatheterisierung, Blasenpunktion oder Klebereservoir gewonnen worden.

Dabei stammte mehr als die Hälfte aller Proben (54,8%) aus dem ambulanten Sektor, Normalstationen waren mit einem Anteil von 36,7% zweithäufigste Einsenderart, 5,9% stammten von Krankenhaus-Notaufnahmen und 2,5% von Intensivstationen.

Zusätzlich wurde eine Subgruppen-Analyse in Annäherung an die Standardgruppe der S3-Leitlinie (gesunde prämenopausale Frauen) durchgeführt. 11,3% (n=18401) der Proben fielen in diese Kategorie, das Durchschnittsalter betrug in der Subgruppe 33 Jahre. Die genannten Proben-Charakteristika waren in allen Erfassungsjahren in etwa konstant.

Keimspektrum: Bei 67,5% aller insgesamt im finalen Studien-Datensatz nachgewiesenen Species handelte es sich um *E.coli* (Männer 48,6%, Frauen 72,9%), zweithäufigste Erregergruppe war *Klebsiella spp.* (insgesamt 12,6%/ Männer 17,0%, Frauen 11,3%; davon 76,99% *Klebsiella pneumoniae* entsprechend einem Anteil von 9,7% im Gesamtdatensatz), gefolgt von *Proteus spp.* (insgesamt 6,5%/ Männer 11,9%, Frauen 4,9%; davon 94,7% *Proteus mirabilis* entsprechend einem Anteil von 6,1% im Gesamtdatensatz), wobei die Keimspektren insgesamt zusätzlich Unterschiede aufwiesen zwischen den verschiedenen Altersgruppen, Einsenderarten und Uringewinnungsmethoden.

Hauptpathogen in der Subgruppe waren *E.coli* (83,1%), gefolgt von *Klebsiella spp.* (6,9%), *ESBL-E.coli* (3,9%) und *Proteus spp.* (2,7%).

Antimikrobielle Resistenzentwicklung: Kernergebnis der vorliegenden Studie war nach multiplexer logistischer Regressionsanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung der Resistenzraten aller untersuchter Antibiotika von Januar 2016 bis Juni 2021 bezogen auf das Gesamtkollektiv, adjustiert nach allen Erregergruppen (sowie nach Alter, Geschlecht, medizinischem Versorgungssektor und Uringewinnungsmethode) und auch bezogen auf das Haupt-Uropathogen *E.coli* (*E.coli*-Pivmecillinam → 2019: 19,0%, 2021: 14,9%; *E.coli*-Fosfomycin → 2016: 1,5%, 2021: 1,2%; *E.coli*-Trimethoprim → 2016: 25,1%, 2021: 20,6%; *E.coli*-Cotrimoxazol →

2016: 21,5%, 2021: 17,2%; *E.coli*- Ciprofloxazin → 2016: 14,6%, 2021: 8,9%; *E.coli*-Cefuroxim → 2016: 3,0%, 2021: 2,7%; *E.coli*-Ampicillin → 2016: 40,2%, 2021: 35,6%; *E.coli*-AMC → 2016: 11,9%, 2021:8,7%) mit Ausnahme von Nitrofurantoin, bei welchem sich über den Beobachtungszeitraum keine signifikante Veränderung des Resistenzniveaus zeigte (*E.coli*-Nitrofurantoin → 2016:1,3%, 2021: 1,0%, Resistenzrisiko 2016 bis 2021: OR 0,994, Sig. 0,419). Bei Nitroxolin, das bisher nicht Bestandteil von Labor-Routinetestungen ist, war die Gesamtdatenmenge und damit die Menge resistenter Isolate zu gering um das Signifikanzniveau erreichen zu können (rein deskriptiv zeigte sich auch bei Nitroxolin eine prozentuale Abnahme der resistenten Isolate ab 2019: *E.coli*- Nitroxolin → 2019: 2,7%, 2021: 0,4%).

Dabei war bezogen auf *E.coli* die Abnahme resistenter Erregeranteile bei Ciprofloxazin im Gesamtkollektiv am größten (-5,7%), in der Subgruppe (mit insgesamt niedrigeren Resistenzniveaus bei allen untersuchten Substanzen) zeigte bezogen auf *E.coli* Trimethoprim die stärkste Abnahme (-4,9%) von 2016 bis 2021.

Männer zeigten bis auf wenige keimspezifische Ausnahmen insgesamt höhere Resistenzraten als Frauen und bis auf Cotrimoxazol und Trimethoprim fanden sich bei allen Substanzen insgesamt höhere Resistenzanteile im stationären Bereich als im ambulanten Sektor.

Die vorliegende Arbeit bildet an einem großen Patientenkollektiv die aktuelle Verteilung von Erregern und Resistenzen bakterieller Harnwegsinfektionen sowie deren Entwicklung seit 2016 in West-Deutschland ab und liefert somit wichtige Daten zur Einschätzung bestehender und Planung zukünftiger empirischer Antibiotika-Empfehlungen in verschiedenen Settings und Patientenkollektiven.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollten dennoch in Form von klinischen Studien überprüft werden, insbesondere da als unkompliziert kategorisierte Harnwegsinfektionen definitionsgemäß eigentlich keiner urinkulturellen Untersuchung bedürfen, sich unsere Daten aber auf mikrobiologische Urinbefunde ohne klinische Hintergrundangaben stützen und somit ein Einbeziehen von Proben komplizierter Harnwegsinfektionen nicht ausgeschlossen werden kann.

2. Einleitung

Infektionen der Harnwege (UTI) gehören in Deutschland (1) und weltweit (2-4) zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten, Frauen sind dabei deutlich häufiger von Harnwegsinfektionen betroffen als Männer (5). Enterobakterien, allen voran uropathogene *E. coli*, stellen die häufigsten Erreger bakterieller Harnwegsinfektionen dar (5, 6).

Harnwegsinfektionen können bei korrekter Indikationsstellung und rationaler Auswahl der antimikrobiellen Substanz effizient antibiotisch behandelt werden.

Die antibiotische Therapie dieser häufigen Infektionserkrankung wird jedoch durch die sich im Zeitverlauf entsprechend der vorherrschenden Verschreibungsgewohnheiten ändernden Resistenzprofile der typischen Erreger erschwert.

Bezogen auf Deutschland erfolgt die Therapie unkomplizierter aber auch komplizierter Infektionen der Harnwege primär mehrheitlich kalkuliert antibiotisch, die Entscheidung für oder gegen den Einsatz einer antimikrobiellen Substanz sollte dabei behandlerseitig den aktuell gültigen Leitlinien- Empfehlungen folgen.

Aufgrund des weithin empirischen Charakters der antibiotischen (Initial-) Therapie von Harnwegsinfektionen ist insbesondere die Kenntnis der antimikrobiellen Resistenzlage von hoher therapeutischer Relevanz, auch da Resistenzentwicklungen gegen antimikrobielle Substanzen ein zunehmendes globales Problem mit erheblichen Herausforderungen und Kosten für das Gesundheitssystem darstellen (7). Im Falle unverändert voranschreitender Resistenzentwicklungen gehen Hochrechnungen bis zum Jahr 2050 von etwa 10 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit antimikrobiellen Resistenzen und globalen Gesundheitskosten von 100 Milliarden US-Dollar aus (8).

Somit ist ein rationaler Einsatz von Antibiotika im Sinne einer Vermeidung kontinuierlicher Resistenz- Ausweitungen und antimikrobiellen Kollateralschäden essentiell.

Offizielle Leitlinien, wie auch die zum Management bakterieller Harnwegsinfektionen, dienen in diesem Zusammenhang als diagnostische und therapeutische Orientierung für Behandler. Im Jahre 2017 erschien die Aktualisierung der interdisziplinären S3 Leitlinie zum Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen aus 2010 (9, 10). Inhaltlich wird in dem Leitlinien- Update aus 2017 der diesbezügliche Wissensstand bis Dezember 2015 abgebildet (Abschluss der systematischen Literatursuche für das Leitlinien-Update).

2.1 Harnwegsinfektionen

2.1.1 Epidemiologie

Infektionen der Harnwege sind ein häufiger Behandlungsanlass in allen medizinischen Versorgungssektoren. So machen in Deutschland je nach Studie Harnwegsinfektionen etwa 40% der nosokomialen Infektionen aus (11). Für den niedergelassenen Bereich finden sich für Deutschland kaum zuverlässige Angaben, nordamerikanische Daten legen einen Anteil von etwa 12% aller ambulanten Infektionserkrankungen über alle Altersgruppen nahe (12). Dabei ist die Prävalenz abhängig von Geschlecht, Alter und Grunderkrankungen bzw. auch anatomischen Abweichungen (insbesondere urogenitale Erkrankungen oder Anomalien und metabolische sowie neurologische und immunologische Grunderkrankungen) (13). So ist lange bekannt, dass Frauen insgesamt häufiger betroffen sind als Männer (14) (5), Harnwegsinfektionen abgesehen von gehäufterem Auftreten bei sexuell aktiven prämenopausalen Frauen (15) insgesamt im Senium eine höhere Prävalenz haben als bei jüngeren Menschen (16) und urogenitale Erkrankungen bzw. anatomische Gegebenheiten wie z.B. die Prostatahyperplasie des alternden Mannes und auch andere Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus Infektionen der Harnwege begünstigen (17-19).

Die Lebenszeitprävalenz für Infektionen der Harnwege beträgt für Frauen nach Daten aus Großbritannien 37%, wobei 79% der betroffenen Frauen mehrere Episoden einer Harnwegsinfektion in ihrem Leben hatten (20). Repräsentativ für Deutschland zeigten Routinedatenerfassungen der Barmer Krankenversicherung aus den Jahren 2012 und 2013 eine Diagnoseprävalenz des ICD-Codes N39.0 (akute Harnwegsinfektion) von 7,01% in 2012 und von 7,32% in 2013 für weibliche Versicherte ab einem Alter von 12 Jahren, wobei die Prävalenz bei den über 80-Jährigen am höchsten war (1). Krankheitskosten im Rahmen von Infektionen der Harnwege betragen in den USA im Jahr 2007 3,5 Milliarden Dollar (21). Daten des statistischen Bundesamtes legen für Deutschland ab 2015 bezogen auf diesen Diagnosenkomplex jährliche Gesundheitskosten von 30 Euro pro Einwohner nahe (22).

2.1.2 Erregerspektrum

Harnwegsinfektionen können von einem breiten Spektrum an Erregern ausgelöst werden, welches verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien sowie Pilze und Viren umfasst, wobei bakterielle Infektionen die größte klinische Relevanz haben.

Da in der Realversorgung selten mikrobiologische Diagnostik bei der Erstmanifestation einer *unkomplizierten* Harnwegsinfektion zum Einsatz kommt, finden sich kaum epidemiologische Studien mit ausreichend großer Fallzahl, die das zugrundeliegende Erregerspektrum von ebendiesen zuverlässig und unbeeinflusst abbilden.

Studien, in denen explizit nur Teilnehmerinnen mit *unkomplizierten* Harnwegsinfektionen eingeschlossen wurden, waren die vielzitierte 2003 publizierte europäische ECO-SENS I Studie (23), an der 17 europäische Länder teilgenommen hatten und die ARESK Studie aus 2003 (24) unter Teilnahme neun europäischer Länder und Brasiliens. In beiden Erhebungen war das dominierende Pathogen *Escherichia coli* (ECO-SENS I: 77,0%, ARESK: 76,7%), gefolgt von *Proteus mirabilis* (ECO-SENS I: 6,3%, ARESK: 3,4%), *Staphylokokkus saprophyticus* (ECO-SENS I: 4,6%, ARESK: 3,5%) und *Klebsiella spp.* (ECO-SENS I: 2,8%, ARESK: 3,5%). Eine ähnliche Verteilung findet sich im Großteil der seither verfügbaren Studien zum Themenkomplex der Harnwegsinfektionen aus dem europäischen Raum (5, 25), wobei es bekanntermaßen deutliche Unterschiede hinsichtlich prozentualer Verteilung der Spezies und auch hinsichtlich der antimikrobiellen Resistenzen zwischen Nord- und Südeuropa gibt (5, 26, 27).

Insgesamt handelt es sich also bei den auslösenden Erregern auf Ebene der Ordnung größtenteils um **Enterobacterales**, wie auch in der hier vorliegenden Studie untersucht.

2.1.3 Ätiologie und Einteilung von Harnwegsinfektionen

Der Infektionsweg verläuft in der Regel ascendierend mit Keimen aus der Perineal- bzw. der Anogenitalregion, was auch die höhere Prävalenz bei Frauen erklärt, zurückzuführen auf die größere anatomische Nähe von Ostium urethrae externum und Perianalbereich in Verbindung mit einer bei Frauen zudem kürzeren Urethra als bei Männern, bei welchen zusätzlich das trockenere Milieu im Bereich der Urethralöffnung und antibakterielle Eigenschaften des Prostatasekretes einen protektiven Effekt haben.

Je nach klinischer Manifestation im Sinne einer unteren Harnwegsinfektion/Zystitis mit Algurie, Pollakisurie und suprapubischen Schmerzen oder einer oberen Harnwegsinfektion/Pyelonephritis mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber und Flankenschmerzen sowie nach anatomischen Besonderheiten, Geschlecht und Vorerkrankungen wird unterschieden zwischen unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen (siehe Abbildung 1, komplizierende Faktoren).

Als unkompliziert wird eine Harnwegsinfektion eingestuft bei Fehlen komplizierender Faktoren und bei klinischer Manifestation im unteren Harntrakt.

Art des komplizierenden Faktors	
Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Ureterabgangsstenose - obstruktiver, refluxiver Megaureter - Harnblasendivertikel - Harnröhrenklappen - Phimose 	Funktionelle Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Niereninsuffizienz - Harntransportstörungen - Entleerungsstörungen der Harnblase - Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie - Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nierensteine - Harnleitersteine - Harnleiterstrikturen - Harnblasentumore - Prostatavergrößerung - Urethrastrikturen - Schwangerschaft - operative Veränderungen - Veränderungen durch Strahlentherapie 	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - HIV - Leberinsuffizienz - Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus - Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nephrostomie - Harnleiterschienen - Harnblasenkatheter

Abbildung 1: Komplizierende Faktoren bei Infektionen der Harnwege aus Leitlinienversion 2017 (9)

Bei Männern werden Harnwegsinfektionen aufgrund des möglichen und nicht seltenen Mitbetrags der Prostata und Samenbläschen in der Regel als kompliziert eingestuft (28), wobei gerade bei jüngeren Männern auch Episoden von unkomplizierten Harnwegsinfektionen auftreten können, die klinisch aber schwer von Urethritiden abzugrenzen sind. Als mögliche Risikofaktoren gelten hierbei Analverkehr, Vorhautveränderungen und Geschlechtsverkehr mit einer entsprechend erkrankten Sexualpartnerin (9, 29).

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit, welche insbesondere auch Unterschiede im damit einhergehenden Erreger- und Resistenzspektrum abbildet ist die nach Auftreten der Infektion in Bezug auf den medizinischen Versorgungssektor in ambulante bzw. nicht-nosokomiale Infektionen (CAUTI) und nosokomiale Infektionen (HAUTI) (2), wobei in nosokomialen Infektionen ein höherer Anteil an Klebsiellen, Pseudomonaden, *Proteus spp.* und Enterobakterien zu Ungunsten von *E.coli* beobachtet wird, deren Anteil bei HAUTI je nach geografischer Lage und Studie nur knapp 50% beträgt.

2.1.4 Diagnostik

Als Goldstandard in der Diagnostik von Harnwegsinfekten gilt bei entsprechendem Beschwerdebild die Urinuntersuchung inklusive kultureller Vermehrung mit Nachweis von Uropathogenen im Urin (30), welche bei jeglicher Konstellation einer komplizierten Harnwegsinfektion, vor schleimhautinvasiven urogenitalen Eingriffen, bei symptomatischen Schwangeren sowie bei rezidivierenden und therapierefraktären Verläufen obligat ist und vor allem bei Nachweis typischer uropathogener Reinkulturoisolate eine gute Spezifität aufweist (9). Die als relevant ange-

sehene Erregerzahl ist dabei neben dem klinischen Befund auch abhängig von der Art der Materialgewinnung (30). In Deutschland wird die mikrobiologische Diagnostik in akkreditierten Laboren entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie nach MiQ durchgeführt (30)

Das typische Beschwerdebild mit Algurie, Pollakisurie und suprapubischen Schmerzen sowie ggf. auch makroskopischen Urinauffälligkeiten ist jedoch vor allem bei Frauen in der Mehrzahl der Erkrankungsfälle bereits diagnoseweisend, sodass gerade bei jüngeren Frauen mit klinisch- anamnestischer Konstellation einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ohne vaginale Symptomatik insbesondere in der Primärversorgung im Rahmen nicht-rezidivierender und nicht-therapieresistenter Manifestationen überwiegend keine kulturelle Diagnostik eingeleitet wird, siehe auch Abschnitt 2.1.2.

Für Männer wird immer eine differenzierte Abklärung inklusive Untersuchung der Prostata gefordert (9).

2.1.5 Behandlung und Leitlinie

a. Antibiotische Behandlung:

Harnwegsinfektionen können bei korrekter Indikationsstellung und patientenadaptierter, wissenschaftskonformer Substanzwahl erfolgreich antibiotisch behandelt werden. Dies geschieht zumindest initial in der Regel empirisch bzw. kalkuliert und orientiert sich behandlerseitig, idealerweise in Kenntnis der regionalen Resistenzlage, an gegenwärtig national gültigen Leitlinienempfehlungen bzw. je nach Leitlinienaktualität auch an den aktuellen Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften (in der Regel DGU, DEGAM, DGI und DGHM). Die derzeit noch gültige interdisziplinäre S3-Leitlinie zu Epidemiologie und Management unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen aus 2017 unter Federführung der DGU stellt ein Update der Leitlinienversion aus 2010 dar und soll voraussichtlich 2023 erneut aktualisiert werden (Stand Juni 2022).

Die Behandlung soll nach Möglichkeit als orale Kurzzeittherapie erfolgen (Empfehlungen aus 2010 und 2017).

Es sollen gegenwärtig für die kalkulierte antibiotische Initialtherapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei gesunden prämenopausalen Frauen (=Standardgruppe der Leitlinie) die mit dem 2017 erschienenen Leitlinien-Update im Sinne einer Erstlinienbehandlung empfohlenen Substanzen **Fosfomycin**, **Nitrofurantoin**, **Nitroxolin** und **Pivmecillinam** bzw. bei lokalen Resistenzraten < 20% auch **Trimethoprim** verordnet werden, wohingegen der Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen wegen bei diesen Substanzgruppen vergleichsweise hoher Raten an Kollateralschäden und des als schwerwiegender eingestuften Risikos von Resistenzentwicklung bei dieser Indikation seit 2017 ganz explizit nicht mehr für die kalkulierte

Initialtherapie empfohlen wird. Ebenso gibt es seit 2017 für die Indikation unkomplizierter Harnwegsinfektionen gesunder prämenopausaler Frauen eine dezidierte Negativ-Empfehlung gegen den primären Einsatz von Cotrimoxazol (Abb. 2). Die Therapie mit Fluorchinolonen, Cephalosporinen und Cotrimoxazol (lokale Resistenzraten < 20% voraussetzend) war 2010 für diese Indikation noch liberaler bewertet worden im Sinne einer Zweitlinien-Empfehlung, siehe Abb.3. Fosfomycin und Nitrofurantoin wurden in der Version von 2010 bereits als Therapeutika der ersten Wahl angesehen, aufgrund von seinerzeit noch recht restriktiven Anforderungen an die GFR dürfte die Anwendung aber insbesondere für ältere Patienten noch limitiert gewesen sein, siehe Abb. 4. In der Leitlinienaktualisierung aus 2017 wurde der Einsatz von Fosfomycin bis zu einer GFR von 20 ml/min empfohlen, der von Nitrofurantoin bis zu einer GFR von 60 ml/min (9), wodurch die Einsatzmöglichkeiten entsprechend prinzipiell ausgedehnt wurden.

Für Pivmecillinam gab es zwar auch offiziell schon 2010 eine Erstlinien-Empfehlung (allerdings mit zu 2017 abweichenden Dosierungsschemata, siehe Abb. 2 und 3, in Deutschland ist es jedoch überhaupt erst seit März 2016 als Einzelsubstanz auf dem Markt. Nitroxolin fand 2010 noch keine Erwähnung in der Leitlinie, Abb. 3 (31).

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:						
Fosfomycin-Trometamol [144,256]	3000mg 1 ×	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin [185,545]	50mg 4 × tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT [505] Retardform (= Makrokristalline Form)	100mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin [386]	250mg 3 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam [398,441]	400mg 2-3 × tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt.						
Trimethoprim [285]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:						
Cefpodoxim-Proxetil [230]	100mg 2 × tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin [145,230,231]	250mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol [227]	160/800mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin [145,448]	250mg 1 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin [145,396,398]	400mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin [145,227]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden		Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)	
+++	>90%	>90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Hohe Sicherheit, geringe UAW	
++	80-90%	80-90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Schwere UAW möglich	
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		n.a.	

Abbildung 2: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (9), aus Leitlinienversion 2017

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl (A)		
Fosfomycintrometamol	3000mg 1 ×	1 Tag
Nitrofurantoin	50mg 4 × tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT	100mg 2 × tgl.	5 Tage
Pivmecillinam*	200mg 2 × tgl.	7 Tage
Pivmecillinam*	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Mittel der zweiten Wahl (B)		
Ciprofloxacin	250mg 2 × tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500mg 1 × tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250mg 1 × tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200mg 2 × tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100mg 2 × tgl.	3 Tage
Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (Escherichia coli Resistenz < 20%) (B)		
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl	3 Tage
Trimethoprim	200mg 2 × tgl.	5 Tage

RT= Retardform (= Makrokristalline Form) *nicht in Deutschland, aber in Österreich und Skandinavien gelistet

Konsens 10/12 (2 Enthaltungen, siehe Minderheitenvotum der DEGAM).

Abbildung 3: Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause, Leitlinienversion **2010**

Substanz/Substanzgruppe	Einschränkung
Nitrofurantoin	Generelle Kontraindikation bei Niereninsuffizienz.
Fosfomycintrometamol	Kontraindikation < 80 ml/min
Ciprofloxacin	Dosisanpassung ab < 60 ml/min
Ofloxacin	Dosisanpassung ab < 50 ml/min
Norfloxacin	Dosisanpassung ab < 30 ml/min x 1,73 m ²
Amoxicillin/Clavulansäure	Dosisanpassung ab < 30 ml/min
Ampicillin/Sulbactam	Dosisanpassung ab < 15 ml/min
Cefpodoximproxetil	Dosisanpassung ab < 40 ml/min
Trimethoprim	Dosisanpassung < 25-15 ml/min/1,73 m ² :
Cotrimoxazol	Kontraindikation < 15ml/min, Dosisanpassung ab < 30 ml/min

Abbildung 4: Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz, Leitlinienversion **2010**.

Langzeitprävention und postkoitale Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bei prämenopausalen Frauen: ein Novum der Leitlinien-Aktualisierung aus 2017 war die intensive Thematisierung des Managements rezidivierender Harnwegsinfektionen bei gesunden prämenopausalen Frauen. In der Version aus 2010 fanden sich hierzu noch keine dezidierten Empfehlungen. Betont wurde 2017, dass bei häufig rezidivierenden UTI eine antibiotische Langzeitprävention oder die Verordnung von antimikrobiellen Substanzen zur (postkoitalen) Selbstbehandlung grundsätzlich möglich ist, zuvor aber eine umfassende Lebensstilberatung und Optimierung inklusive Aufklärung zur Allgemein- und Sexualhygiene vorgenommen werden sollte und eine prophylaktische langzeitantibiotische Behandlung erst bei Erfolglosigkeit nichtantibiotischer Maßnahmen inklusive immunprophylaktischer Therapeutika sowie dann obligat basierend auf einem aktuellen urinkulturellen Befund inklusive Resistogramm erfolgen sollte (Leitlinienversion 2017, Abschnitt 8.1.d.). Eine antibiotische Langzeitprävention erfolgt dann in der Regel über 6 Monate mit abendlichen Einnahmen eines geeigneten Präparates in Dosierungen von 1/6 bis 1/4 der Standarddosis der jeweiligen Substanz. Nitrofurantoin und Fosfomycin wurden von den Leitlinienautoren hinsichtlich antimikrobieller Effektivität und unerwünschten Arzneimittelwirkungen inklusive antimikrobieller Kollateralschäden insgesamt am

positivsten für die Langzeitprophylaxe bewertet, für die postkoitale prophylaktische Eigenbehandlung galt dies für Nitrofurantoin, siehe Abbildung 5.

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Kontinuierliche Langzeitprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg 1 × tgl.	0–0,2	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	40/200mg 3x/Woche	0,1	+(+)	++	++
Trimethoprim	100mg 1 × tgl.*	0–1,5	+(+)	++	+++
Nitrofurantoin	50mg 1 × tgl.	0–0,6	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg 1 × tgl.**	0–0,7	+++	+++	++
Cefaclor	250mg 1 × tgl.***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefaclor	125mg 1 × tgl.***	0,1	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Ciprofloxacin	125mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Fosfomycin-Trometamol	3g alle 10 Tage	0,14	+++	+++	+++
Postkoitale Einmalprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg	0,3	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	80/400mg	0,0	+(+)	++	++
Nitrofurantoin	50mg	0,1	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg**	0,1	+++	+++	++
Cefalexin	250mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefalexin	125mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg***	0,0	++	+	++
Ofloxacin	100mg***	0,03	++	+	++
*In älteren Studien 50mg Trimethoprim äquieffektiv zu 100mg **Bei Äquieffektivität 50mg Nitrofurantoin Dosis der Wahl ***Zum Vermeiden von Kollateralschäden wie vor allem zunehmende Resistenzen Einsatz nur gezielt, falls die anderen Substanzen <u>nicht</u> eingesetzt werden können					

Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Hohe Sicherheit, geringe UAW
++	80-90%	80-90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Schwere UAW möglich
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	n.a.

Abbildung 5: Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Leitlinienversion 2017 (9)

Für gesunde postmenopausale Frauen sowie stoffwechselstabile Diabetiker (HbA1c < 7,5%) ohne diabetische Nephro- oder Neuropathie wurden mit hohem Konsens in 2017 wie schon in 2010 hinsichtlich der antimikrobiellen Substanzen zur Behandlung unkomplizierter unterer Harnwegsinfektionen eine gleiche Auswahl, Dosierungen und Therapiedauer wie für prämenopausale Frauen empfohlen (9, 31). Anwendungsbeschränkungen für Nitrofurantoin und Fosfomycin dürften sich vor 2017 wegen Anforderungen an die GFR aber gerade für ältere Menschen ergeben haben (siehe Ausführung weiter oben und Abb. 4).

Für gesunde Schwangere galten in der kalkulierten antibiotischen Initialtherapie von unteren Harnwegsinfektionen auch nach der Leitlinien-Aktualisierung 2017 noch Cephalosporine (Gruppe 2 und 3), Penicillinderivate inklusive Pivmecillinam sowie Fosfomycin als Mittel der Wahl, wobei bis dato für Schwangere größtenteils noch 5 bis 7-Tages-Regime empfohlen wurden (Ausnahme: Fosfomycin, Einmalgabe von 3g) (9, 31). Schwangere zählen auch in beiden Leitlinienversionen neben Patienten vor schleimhautinvasiven urogenitalen Eingriffen zu den beiden einzigen Patientengruppen, bei denen gezielt nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese resistogrammgerecht behandelt werden soll (9, 31).

Pivmecillinam und Nitrofurantoin wurden seit 2017 auch für die empirische Initialtherapie der eher selten auftretenden unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern empfohlen, sofern keine Hinweise auf Beteiligung der Prostata vorliegen (9). In der Version von 2010 wurden für diese Patientengruppe noch in erster Linie Fluorchinolone und Cefpodoxim empfohlen (31). Darüber hinaus gab es in beiden Versionen für (ältere) Männer keine expliziten Therapieempfehlungen, da Harnwegsinfektionen in dieser Patientengruppe als kompliziert eingestuft werden (siehe Abschnitt 2.1.3) und die Leitlinien primär das Management unkomplizierter bakterieller Infektionen der Harnwege adressierten.

Die tatsächlichen Verordnungsgewohnheiten insbesondere im niedergelassenen Bereich sind insgesamt allerdings nur schwer zu erfassen, da in Deutschland für kassenärztliche Medikamenten-Rezepte gesetzlich keine begründende Diagnose auf dem Rezept gefordert wird. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2020 mit fast 50.000 teilnehmenden Frauen hat das Verschreibungsverhalten bei Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung in Belgien, Italien, Russland und Brasilien untersucht mit dem Ergebnis, dass der antibiotische Behandlungsansatz in allen Ländern der mit Abstand am häufigsten verfolgte war, Fosfomycin am häufigsten für Harnwegsinfektionen verordnet wurde und der Anteil an Fluorchinolon-Verordnungen in allen beteiligten Ländern entgegen der geltenden Empfehlungen noch zu hoch war (32).

Für Deutschland liegen aus o.g. Gründen keine aktuellen explizit auf den Diagnosenkomplex der Harnwegsinfektionen bezogenen Verwaltungsdaten für den ambulanten Sektor vor und waren zum Zeitpunkt der Abfassung der Dissertationsschrift auch auf Anfrage bei den großen

gesetzlichen Krankenversicherungen nicht verfügbar. Das ECDC hat für 2020 diagnoseunabhängig und bezogen auf die Primärversorgung in Deutschland aber noch immer einen überwiegenden Anteil an Betalaktam-Antibiotika (gefolgt von Tetracyclinen und Makroliden) dokumentiert, wohingegen Fosfomycin, Nitrofurantoin und Nitroxolin trotz der hohen Diagnosehäufigkeit des ICD-Komplexes N30.0 (Zystitis) und N39.0 (Harnwegsinfektion) (siehe Abschnitt 2.1.1) in der Jahresübersicht für Deutschland nicht separat aufgeführt wurden (33). Der Anteil von Nitrofurantoin (Zulassung nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen) an diagnoseunabhängig unter „other antimicrobials“ zusammengefassten Antibiotika betrug laut ECDC 2020 in Deutschland aber für die Primärversorgung immerhin 75% bzw. 0,388 DDD /1000 Einwohner (34).

b. Nicht-antibiotische Behandlungsstrategien:

Inzwischen werden vor allem für gesunde prämenopausale Frauen im Falle sporadischer uUTI sowie auch im Falle von rUTI in zunehmendem Maße wissenschaftlich auch nichtantibiotische Strategien untersucht und akzeptiert (35-37), wobei diese teilweise im Sinne einer Selbstbehandlung zum Einsatz kommen und deren Anwendungsverbreitung- und Erfolg daher epidemiologisch schwer zu erfassen sind. In der Leitlinien-Aktualisierung aus 2017 wurde auf diese Behandlungsoptionen erstmals umfangreich eingegangen und deren Einsatz explizit auch einer eventuellen antibiotischen Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen vorangestellt (Abschnitt 8.1.d. der Leitlinienversion 2017). Statthafte erscheinen vor allem bei sporadischen uUTI symptomatische Therapieversuche mit NSAIDs und verschiedenen Phytotherapeutika. Für Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (definiert als > 2 Episoden in 6 Monaten oder >3 Episoden in einem Jahr) bestehen Immunisierungs-Optionen.

Verfügbar und belegt ist das orale Immunprophylaktikum OM-89 *Uro-Vaxom*® auf Basis von Zellwandbestandteilen uropathogener *E.coli*-Isolate, welches gemäß der Leitlinienempfehlungen aus 2017 bei häufig rezidivierenden uUTI vor Einleiten einer antibiotischen Langzeitprophylaxe über 3 Monate eingesetzt werden *sollte* (9, 38, 39). Ebenfalls in Deutschland erhältlichen, jedoch mit inhomogenen Daten zum Nutzen, ist das parenterale Immunprophylaktikum *StroVac*® (enthält 5 inaktivierte uropathogene Enterobakterien-Stämme), welchem vor Langzeitantibiose der Vorzug gewährt werden *kann* (Leitlinie 2017, Abschnitt 8.1.d) (9, 39).

Neben den erwähnten Immunprophylaktika wurden 2017 für die Indikation sowohl der sporadischen uUTI als auch der rUTI der Einsatz von Mannose empfohlen und verschiedene Phytopharmaka auf Basis von Meerrettichwurzel, Kapuzinerkresse oder Bärentraubenextrakt als valide Option vorgestellt (9), es wurde also insgesamt der Stellenwert nichtantibiotischer Strategien betont und die Leserschaft mit konkreten Optionen versorgt.

2.2 Antibiotika

Bei den in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Resistenz-Entwicklung untersuchten antimikrobiellen Substanzen handelt es sich um die mit der Leitlinie 2017 für die empirische Erstlinienbehandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen (für die Standardgruppe der gesunden prämenopausalen Frauen, siehe Abschnitt 2.1.5) empfohlenen Substanzen **Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam**. Auch Trimethoprim wurde in dieser Arbeit untersucht, da es sich um ein weiter vor allem im ambulanten Sektor verbreitet eingesetztes Präparat handelt und auch in der hier thematisierten 2017-Leitlinienversion noch eine Erstlinien-Empfehlung für die o.g. Indikation bei lokalen Resistenzraten <20% ausgesprochen wurde.

Ebenfalls untersucht wurden die Empfindlichkeitstrends der mit der Leitlinien-Aktualisierung 2017 für den empirischen Einsatz bei uUTI explizit mit Negativ-Empfehlung versehenen Fluorchinolone (hier stellvertretend **Ciprofloxacin**) sowie **Cotrimoxazol**. Die Daten von Cefpodoxim, welches wie die zwei zuvor genannten Substanzen in der Leitlinienversion 2017 mit einer dezidierten Negativ-Empfehlung für die o.g. Indikation versehen wurde, konnten im Rahmen dieser Arbeit letztlich nicht ausgewertet werden, da die vorliegenden Empfindlichkeitsinterpretationen laborseitig überwiegend von verwandten Cephalosporinen abgeleitet waren. Stellvertretend für die Gruppe der oralen Cephalosporine wurde daher die Analyse der Original-Daten (MHK-basiert) von **Cefuroxim** herangezogen.

Auch die Empfindlichkeitsdaten zu **Ampicillin** und **Amoxicillin-Clavulansäure** wurden untersucht, da für Penicillinderivate gemäß der Leitlinien-Aktualisierung noch immer eine Indikation für bestimmte Patientengruppen (Schwangere) besteht (siehe Abschnitt 2.1.5) und Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern (welche als Patientengruppe von der hier thematisierten Leitlinie zwar nicht mit abgedeckt werden, wohl aber eine Rolle für den gesamtgesellschaftlichen Selektionsdruck spielen dürften) für die Indikation uUTI noch als orales Erstlinientherapeutikum angesehen wird (40, 41).

2.2.1 Fosfomycin

Fosfomycin wurde 1969 entdeckt, seinerzeit unter dem Namen Phosphonomycin. Es wurde im Rahmen der Ursprungsversuche von *Streptomyces spp.* produziert (auf einem Medium aus Wasser, Haferflocken und Tomatenmark (42)), inzwischen erfolgt die Herstellung synthetisch und Fosfomycin ist so in zwei verschiedenen oralen Formulierungen (von denen vor allem Fosfomycin-Trometamol im klinischen Gebrauch ist) sowie als Dinatriumsalz in einer intravenös zu verabreichenden Formulierung verfügbar. Fosfomycin ist ein Phosphoenolpyruvat-Analogon und kann keiner anderen Antibiotika-Klasse zugeordnet werden.

Es wirkt zeitabhängig bakterizid auf ein breites Spektrum grampositiver (inkl. MRSA) und gramnegativer (inkl. ESBL-Bildner) aerober sowie auch auf einige anaerobe Erreger, indem

es die bakterielle Zellwandsynthese nach transportergebundener aktiver Aufnahme durch Blockierung der Peptidoglycansynthese im Zellinneren auf enzymatischer Ebene (kovalente Bindung und so Inaktivierung des Enzyms MurA) in einem früheren Schritt als Betalaktam-Antibiotika und Glykopeptide hemmt (43).

Zudem hemmt Fosfomycin die bakterielle Adhäsion an Urothelien (in ähnlicher Weise auch die an respiratorische Epithelien) und kann Biofilme infiltrieren bzw. auch deren Bildung inhibieren. Fosfomycin induziert darüber hinaus im menschlichen Organismus (für Tiere gilt dies vergleichbar) vorteilige immunmodulatorische Mechanismen auf zellulärer und humoraler Ebene (43). Es wird vorwiegend zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen als orale Einmalgabe ad 3 Gramm eingesetzt und ist in dieser Indikation nur für weibliche Individuen ab 12 Jahren zugelassen (männliche Individuen sind aufgrund unzureichender Daten und da single-shot Antibiosen bei Männern zur Behandlung von UTI nicht statthaft sind von der regulären Zulassung ausgeschlossen). In der parenteralen Form (mit unterschiedlichen Dosierungsschemata) ist es, üblicherweise in Kombination mit anderen Substanzen, ein potentes Reserveantibiotikum für komplizierte bakterielle Infektionen inklusive Endokarditiden, Meningitiden und Blutstrominfektionen und zeigt dabei Wirkung bei einer Vielzahl auch multiresistenter Organismen, einschließlich auch Carbapenemase-bildender *Pseudomonas aeruginosa* Stämme (44, 45).

2.2.2 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin wurde bereits in den 1940er Jahren entdeckt und war ab den 1950er Jahren zunächst bis in die 1970er Jahre eine vielgenutzte Substanz gegen unkomplizierte Harnwegsinfektionen, bis es vorübergehend durch neuere Substanzen wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Betalaktam-Antibiotika verdrängt wurde (46). Seitdem bei diesen zunehmend Resistenzen problematisch wurden, erlebte Nitrofurantoin eine Renaissance und wird in Deutschland seit 2010 wieder per Leitlinie für die empirische Initialtherapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen als Therapeutikum der ersten Wahl empfohlen (9, 10).

Seine exakten Wirkmechanismen sind bis in die heutige Zeit nicht allumfänglich verstanden. Einer der gut untersuchten Mechanismen ist der eines Prodrug, welches von bakteriellen Nitroreduktasen reduziert wird. Die entstehenden Substanzen sind reaktiv geladen und wirken so durch Schädigung bakterieller ribosomaler Proteine sowie bakterieller Enzyme bakteriostatisch bis bakterizid. Das Wirkspektrum umfasst die wichtigsten Uropathogene (*E.coli*, *Klebsiella spp.* bis auf einige Stämme, Staphylokokken, *Enterobacter spp.*). Intrinsische Nitrofurantoin-Resistenzen sind bekannt bei Pseudomonaden, *Proteus spp.*, Morganellen und *Providencia spp.*

Nitrofurantoin erreicht nach enteraler Resorption nur niedrige Plasmaspiegel, es wird tubulär sezerniert und im unteren Harntrakt werden so antibakteriell wirksame Konzentrationen von Nitrofurantoin erreicht (47). Nitrofurantoin ist in Deutschland ausschließlich für die Behandlung und Rezidivprophylaxe unkomplizierter Harnwegsinfektionen sowie zur antibiotischen Prophylaxe im Rahmen schleimhautinvasiver urologischer Eingriffe zugelassen. Die Resistenzraten waren in den letzten Jahrzehnten in Deutschland recht stabil bei zwischen 1 und 2 % (48).

2.2.3 Nitroxolin

Nitroxolin wurde zuerst in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts beschrieben und war seit den 1960er Jahren schon im klinischen Einsatz gegen uUTI und rUTI im Erwachsenen- und Kindesalter, verlor zwischenzeitlich ab dem letzten Drittel des 20. Jahrhunderts aber ähnlich wie Nitrofurantoin seinen Stellenwert vorübergehend zugunsten seinerzeit neuerer Substanzen. Seit der aktuell gültigen Leitlinie zum Management unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen aus 2017 wird es als Erstlinientherapeutikum bei uUTI und rUTI wieder empfohlen (9). Chemisch zählt es zu den Phenolen. Trotz der Namens- Ähnlichkeit zu Nitrofurantoin sind die beiden Substanzen also nicht verwandt. Nitroxolin vermittelt seine antibakterielle Wirkung über Chelatbildung mit zweiwertigen Kationen und beeinträchtigt so die bakterielle Lipopolysaccharidmembran, es inhibiert darüber hinaus die Adhäsion-Expression von Bakterien und beeinflusst die Biofilmbildung bei Pseudomonaden (49). Das antimikrobielle Spektrum umfasst die meisten gramnegativen und grampositiven uropathogenen Bakterien sowie Mycoplasmen und auch humanpathogene *Candida* Spezies, wohingegen die Wirkung gegen *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* und *Serratia spp.* uneinheitlich ist (49). Pseudomonaden gelten zwar per se als resistent, Nitroxolin kann aber wie erwähnt die von dieser Spezies ausgehende Biofilmbildung beeinträchtigen (50). Die Verabreichung erfolgt oral, üblicherweise über 5 Tage. Nitroxolin bzw. seine aktiven Metabolite werden nach Resorption rasch fast vollständig tubulär sezerniert und im Urin angereichert, es weist daher ein geringes Risiko antimikrobieller Kollateralschäden auf (51).

Eine Metaanalyse aus 2014 unter deutscher Autorenschaft hat aus früheren Arbeiten für Nitroxolin eine über viele Jahre stabile bakterielle Eradikationsquote von > 90% bei Nichtunterlegenheit verglichen mit Cotrimoxazol und Norfloxazin herausgearbeitet (49) und damit mutmaßlich einen entscheidenden Beitrag zur Leitlinienempfehlung in 2017 geleistet. Inzwischen ist Nitroxolin wegen antiproliferativer und proapoptischer Effekte auch Gegenstand onkologischer Forschung (52, 53).

2.2.4 Pivmecillinam

Pivmecillinam ist ein Prodrug von Mecillinam, einem β -Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Amidinopenicilline mit Wirkspektrum fast ausschließlich im gramnegativen Bereich (vor allem *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) und war in Deutschland nach

Patentierung 1971 bis in die 1990er Jahre in Fixkombination mit Pivampicillin prinzipiell für verschiedene Indikationen zugelassen. Wegen fraglicher Toxizität wurde das Kombinationspräparat vom Markt genommen (54, 55). Als Einzelsubstanz ist Pivmecillinam erst seit März 2016 zur oralen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen in Deutschland verfügbar. In skandinavischen Ländern findet die Monosubstanz Pivmecillinam hingegen schon seit den späten 1970er Jahren breiten Einsatz in der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen von Frauen. Pivmecillinam beeinträchtigt in der bakteriellen Teilungsphase die Biosynthese der Zellwand durch Blockade des Penicillin-Binde-Proteins 2 (= PBP2) und wirkt so bakterio-statisch (andere Penicilline und Cephalosporine binden größtenteils an PBP1A -und B sowie PBP3. Kreuzresistenzen mit diesen Substanzgruppen stellen daher kaum ein Problem dar). Die orale Bioverfügbarkeit ist gut, die Elimination erfolgt überwiegend renal. Antimikrobielle Kollateralschäden sind gering und die Resistenzraten galten bisher als niedrig (56).

2.2.5 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin wurde 1983 in Deutschland patentiert. Es handelt sich um ein Fluorchinolone der Gruppe 2 und wirkt via Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen II und IV inhibierend auf die Zellteilung, zudem hat es bakterizide Eigenschaften (57). Es deckt wie die anderen Vertreter der Fluorchinolone der Gruppe II und III ein breites Spektrum im grampositiven und gram-negativen Bereich inklusive Pseudomonaden ab, zusätzlich gelten zahlreiche sogenannte atypische Erreger als empfindlich. Der Wirkbeginn ist wie bei allen Fluorchinolonen zeitnah nach oraler oder parenteraler Verabreichung. Die Anwendung kann inhalativ, oral und parenteral erfolgen.

Ciprofloxacin gehört aufgrund seines antimikrobiellen Spektrums und der hohen Wirkstoffverfügbarkeit in nahezu allen Geweben zu den wichtigsten Antibiotika und wird auf der WHO-Liste unentbehrlicher Medikamente geführt (58), bereitet aber unter anderem seit Jahren weltweit in je nach Land und Region unterschiedlichem Maße Resistenzprobleme (26, 48).

Aufgrund der in menschlichen Zellen (bekannt hier unter anderem Bindegewebs- und Knorpelzellen) dosisabhängig potentiell relevanten und überwiegend irreversiblen zytotoxischen und zytostatischen Effekte, die auch Monate bis Jahre nach Exposition auftreten können, wird die Anwendung lediglich bei dringender Indikation und Fehlen von antimikrobiellen Alternativen empfohlen. Für die USA liegen von der FDA (Food and Drug Administration, USA) Untersuchungen vor, nach denen Fluorchinolone unter allen Antibiotika ursächlich für die meisten therapieassoziierten gesundheitlichen Langzeitschäden sind (59) und auch in Deutschland werden im Rahmen der Pharmakovigilanz regelmäßig offizielle Warnungen bezüglich des Einsatzes von Fluorchinolonen veröffentlicht (60).

Chinolone gehören zudem zu den Antibiotika mit dem höchsten Risiko antimikrobieller Kollateralschäden, allem voran infektiöse Durchfallerkrankungen durch *Clostridioides difficile* (61).

2.2.6 Trimethoprim/-Sulfamethoxazol

Trimethoprim (TMP) ist ein Inhibitor der bakteriellen Dihydrofolat-Reduktase und wirkt so bakteriostatisch. Bei Sulfamethoxazol handelt es sich um ein Sulfonamid, es inhibiert die bakterielle Folsäurebiosynthese an anderer Stelle. Das Wirkspektrum beider umfasst zahlreiche bakterielle Erreger sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich. Durch Sulfamethoxazol erweitert sich das Wirkspektrum vom Kombinationspräparat Cotrimoxazol zusätzlich, unter anderem auch um Protozoen und einige Pilzarten (62). Nach seiner Entdeckung 1957 stand Trimethoprim zunächst bis in die 1970er Jahre in Europa nur in dieser Fixkombination mit dem schon lange bekannten Sulfamethoxazol zur Verfügung unter der Vorstellung, so die Resistenzentwicklungen geringer halten zu können und da synergistische antibakterielle Effekte bekannt waren (63). Das klinische Einsatzgebiet war und ist für TMP in Deutschland Harnwegsinfektionen, für Cotrimoxazol gibt es darüber hinaus zahlreiche Einsatzgebiete wie bakterielle urogenitale, bronchopulmonale, intestinale sowie ZNS- und HNO-Infektionen. Zusätzlich ist für Cotrimoxazol die Anwendung bei Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii* und *Toxoplasma gondii* bekannt sowie die Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Mit nicht vollständig geklärtem Mechanismus wird es außerdem in limitierten Stadien der Granulomatose mit Polyangiitis eingesetzt (62).

Cotrimoxazol zählt laut WHO ebenfalls zu den unentbehrlichen Medikamenten (58).

Der Anteil Trimethoprim- und Cotrimoxazol-resistenter *E.coli*-Isolate war in den vergangenen 10 bis 20 Jahren durchweg hoch und bewegte sich 2020 nach RKI-Daten in Deutschland noch bei ca. 20% (Cotrimoxazol 19,6%, Trimethoprim 22,4%) für den niedergelassenen Bereich, wenn auch insgesamt im zurückliegenden Jahrzehnt eine kontinuierliche Verbesserung der Resistenzlage für beide Präparate verzeichnet werden konnte (64). Das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist gut untersucht und vergleichsweise überschaubar, wobei sich die Literaturangaben überwiegend auf die Kombinationssubstanz Cotrimoxazol beziehen (62).

2.2.7 Ampicillin

Ampicillin ist ein sogenanntes Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminopenicilline und zählt damit zu den bakterizid wirkenden Betalaktam-Antibiotika, deren gemeinsamer antibakterieller Mechanismus auf enzymatischer Hemmung der Peptidoglykan-Synthese basiert. Das Wirkspektrum umfasst den grampositiven und gramnegativen Bereich sowie Spirochäten, wobei Resistenzen vor allem bei Staphylokokken und Enterokokken sowie bei *E.coli* und *Proteus mirabilis* (neben weiteren gramnegativen Erregern) eine größere Rolle spielen. Für *E.coli* lag

die Resistenzrate im deutschlandweiten Durchschnitt seit 2008 bei rund 40%, für *Proteus mirabilis* bei etwa 30% (64).

Der klinische Einsatz erfolgt trotz teilweise hoher Resistenzraten in nahezu gleichbleibendem Maße (65), wobei die enterale Resorptionsrate mit 30-60% eher schlecht ist. Einsatzgebiete sind hier gemäß der Zulassung eine Vielzahl bakterieller Infektionen wie respiratorische, gastrointestinale, solche im HNO-Bereich sowie Haut- und Weichteilinfektionen und Infektionen der ableitenden Harnwege, wobei für letztere Indikation schon über viele Jahre keine Leitlinienempfehlung mehr existiert (9, 31). Gebräuchlicher ist der Einsatz in Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Sulbactam (65).

Ampicillin gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung von CDAD (66).

2.2.8 Amoxicillin/Clavulansäure

Amoxicillin wird seit den 1970er Jahren eingesetzt und gehört wie Ampicillin zu den Aminopenicillinen. Es unterscheidet sich chemisch nur durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe von Ampicillin, wodurch die enterale Resorptionsrate und Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme besser ist (67). Antimikrobieller Wirkmechanismus, Erregerspektrum und klinische Einsatzbereiche sind prinzipiell vergleichbar mit Ampicillin, wobei Amoxicillin und Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure das in Europa am häufigsten eingesetzte Penicillin darstellen (68). Amoxicillin ist grundsätzlich als Monosubstanz für die orale Therapie verfügbar, in vielen europäischen Ländern ist jedoch im klinischen Alltag der kombinierte Einsatz mit dem Betalaktamase-Inhibitor Clavulansäure nach wie vor gängiger, selbst wenn zahlreiche Infekte erfolgreich mit der Monosubstanz behandelbar sind und die Kombinationssubstanz nebenwirkungsreicher ist als Amoxicillin alleine (68). In beiden Formen steht es auch für den parenteralen Einsatz zur Verfügung.

Von der WHO wird Amoxicillin als Monosubstanz aber auch in Kombination mit Clavulansäure auf der Liste unentbehrlicher Medikamente in der Gruppe der „core access antibiotics“ geführt (58).

Die Rate Amoxicillin/Clavulansäure-resistenter *E.coli*-Isolate lag 2020 im deutschen Durchschnitt bei > 30 %, für *Klebsiella pneumoniae* bei 17,2% und für *Proteus mirabilis* bei knapp 10 % (64). Bei Harnwegsinfektionen im Erwachsenenalter, die überwiegend von den genannten Keimen verursacht werden, soll es daher nur für bestimmte Patientengruppen eingesetzt werden, siehe Abschnitt 2.1.5.

2.2.9 Cefuroxim

Cefuroxim zählt zur Gruppe der Cephalosporine der 2. Generation und ist damit ein Betalaktam-Antibiotikum mit bakterizider Wirkung durch Störung der bakteriellen Peptidoglykan-

Synthese. Das antimikrobielle Spektrum umfasst grampositive (unter anderem verschieden Staphylokokken und Streptokokken) sowie gramnegative Keime (darunter die häufigsten uropathogenen Enterobacterales sowie auch *Hämophilus spp.* und *Moraxella catarrhalis*) sowie einige Spirochäten (69). Enterokokken, Pseudomonaden, *Acinetobacter spp.* Morganeln und die häufigsten sog. atypischen Erreger sind intrinsisch resistent.

Cefuroxim kann prinzipiell oral (in Deutschland als Cefuroxim axetil seit 1989 im Handel) und parenteral (Markteinführung in Deutschland 1978) verabreicht werden, Bioverfügbarkeitsdaten zeigen bei oraler Anwendung deutlich niedrigere Wirkspiegel an als bei parenteraler (70).

Die Einsatzgebiete umfassen für die orale Darreichungsform laut Fachinformation bakterielle Infektionen im HNO-Bereich, Haut- und Weichteilinfektionen, Atemwegsinfektionen, Frühstadium der Borreliose sowie Harnwegsinfektionen, wenn auch insbesondere für die letztgenannte Indikation explizit keine Leitlinienempfehlung besteht (weder in Version 2010 noch in Version 2017). Eine Behandlungszulassung besteht gemäß Fachinformation bereits ab dem frühen Kindesalter (Lebensalter 3 Monate).

RKI-Daten zeigen für den gesamtdeutschen niedergelassenen Bereich seit 2008 eine Resistenzzunahme unter anderem bei *E.coli* und *Klebsiella pneumoniae* mit aktuellen Raten im unteren zweistelligen Bereich (64).

2.3 Antibiotikaverbrauch

Ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung antimikrobieller Resistenzen (AMR ist nach der Diagnose- bzw. Indikations-Korrektheit und avisiertem Erregerspektrum auch die (populationsbezogene) Rate des Antibiotika-Einsatzes, sowohl in der Humanmedizin als auch im Agrarsektor (71).

Es ist dabei für den humanmedizinischen Bereich nicht davon auszugehen, dass in Ländern oder Regionen mit besonders hohen Verordnungszahlen grundsätzlich signifikant mehr bakterielle Infektionen auftreten, sondern eher ein liberaleres Medikationsverhalten zulasten der beiden oben erstgenannten Faktoren vorherrscht (72, 73). In grober Näherung lässt sich diesbezüglich in Europa ein Nord-Süd(ost) Gefälle erkennen, Deutschland bewegt sich hinsichtlich der DDD pro 100.000 Einwohner in der Gruppe der weniger verordnenden Länder, siehe Abbildung 6.

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2020

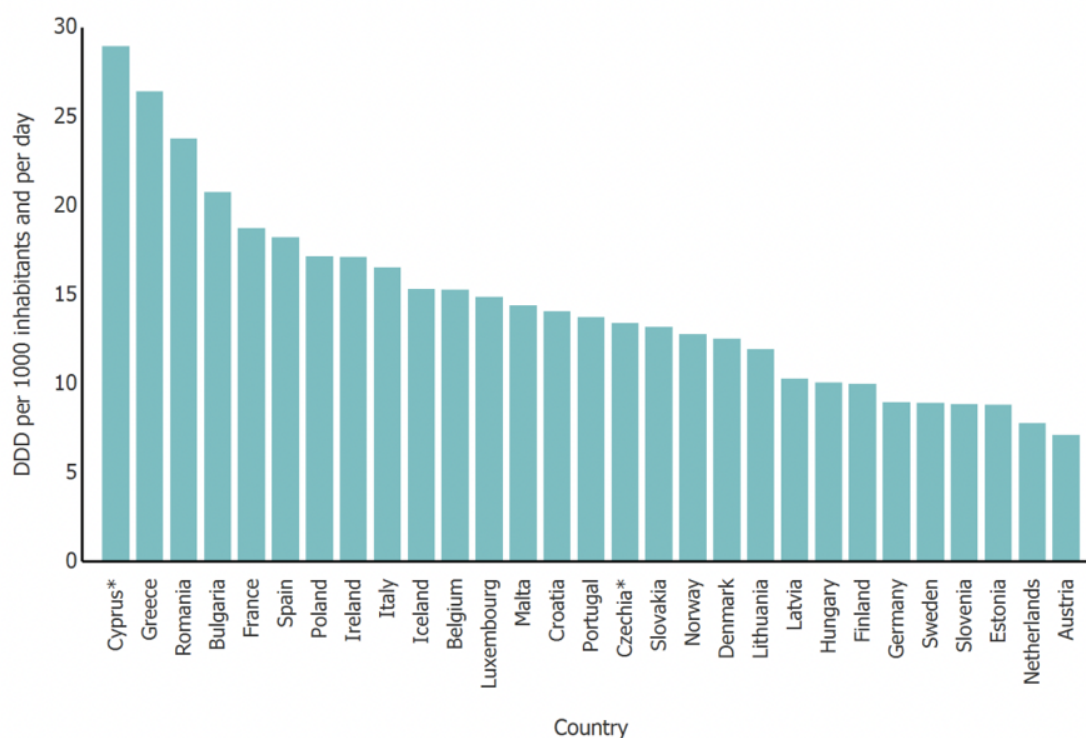


Abbildung 6: Antibiotikaverbrauch Europa nach Ländern (2020), Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (74)

Die ambulanten Antibiotikaverordnungen sind in Deutschland nach Erhebungen des ECDC seit etwa 2013 wieder rückläufig mit deutlichem Sprung in 2020, der mutmaßlich in dieser Ausprägung auch auf SARS-CoV2-Pandemie-Effekte wie Versorgungsengpässe und patientenseitiges Meiden von Gesundheitseinrichtungen zurückzuführen ist (75) und deutlich beispielsweise auch in dem ebenfalls grafisch dargestellten Griechenland zu beobachten war (siehe Abbildung 7) bzw. gemäß ECDC-Daten ab 2020 in den meisten europäischen Ländern festzustellen war (76).

Jedoch traf dies für Deutschland in den Jahren 2019/2020 gemäß des Deutschen Arzneiverordnungsreports nicht für Amoxicillin/Clavulansäure zu, dessen Verordnungshäufigkeit in den genannten Jahren noch steigend war (77).

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in Germany, Greece and Denmark from 1997 to 2020

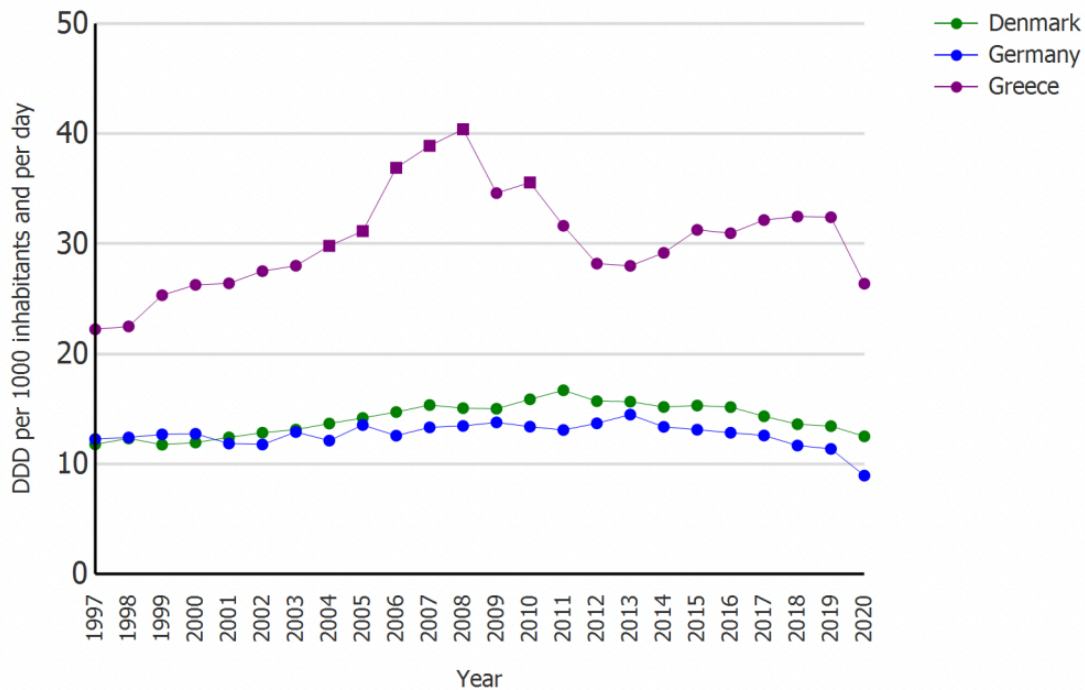


Abbildung 7: Trend Antibiotikaverbrauch (alle Substanzgruppen) in der Primärversorgung in Deutschland, Dänemark und Griechenland 1997-2020, Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (78)

2.4 Antimikrobielle Resistenzen

2.4.1 Resistenzentstehung und Resistenzmechanismen

Unter antimikrobieller Resistenz versteht man grundsätzlich die intrinsische oder erworbene Widerstandsfähigkeit von Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilzen gegen Antiinfektiva bzw. Umwelteinflüsse im Allgemeinen, welche bezogen auf antimikrobielle Substanzen zu deren Wirkabschwächung bis zum vollständigen Wirkverlust führen kann und so das Überleben der Spezies sicherstellt.

Exemplarisch für intrinsische Resistenzen kann hier die sogenannte Enterokokkenlücke von Cephalosporinen genannt werden oder auch die Ampicillin-Resistenz von *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Intrinsische bzw. primäre Resistenzen sind kein auf äußere Einflüsse wie antimikrobielle Substanzexposition zurückzuführendes mutationsassoziertes Selektionsergebnis eines Erregers, sondern beruhen vielmehr auf der natürlichen Grundbeschaffenheit der jeweiligen Mikroorganismen, unter anderem auf Ebene der Membranpermeabilität oder durch generell fehlende Zielstrukturen für bestimmte Antibiotika (79).

Erworbene bzw. sekundäre Resistenzen stellen hingegen die Reaktion von Mikroorganismen auf externe Schädigungen dar basierend auf Mutationen und entsprechendem Gentransfer, wobei hier der für die Weltgesundheit besonders relevante **Selektionsdruck** infolge Antibiostatikaeinsatzes behandelt wird.

Grundsätzlich liegen die Ursachen für die Entwicklung humanmedizinisch relevanter erworbener antimikrobieller Resistenzen hauptsächlich in der unkritischen und unsachgemäßen Anwendung von Antibiotika. Der Einsatz von Antibiotika bei nichtbakteriellen Infektionen, wie er beispielsweise in der Behandlung oberer Atemwegsinfektionen noch häufiger praktiziert wird (80), inadäquate Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika sowie Dosierungsfehler im Sinne von zu langer und/oder zu gering dosierter Antibiotika-Gabe sind hier ursächlich zu nennen (81).

Daneben kommt dem Einsatz antimikrobieller Substanzen in der Landwirtschaft, vor allem in der industrialisierten Nutztierhaltung eine tragende Rolle zu, unter anderem durch Eintrag resistenter Keime oder deren Resistenzgene in die menschliche Nahrungskette (82-84), wobei auch direkte Kontaktübertragung und Übertragung über die Umwelt möglich sind.

Nicht zuletzt existiert auch ein Kausalzusammenhang von Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen und der seit Jahrzehnten zunehmende globalen Mobilität (85, 86).

Obwohl inzwischen zahllose molekulare Mechanismen zur Resistenz-Entstehung bekannt sind, lassen diese sich im Wesentlichen auf 3 Grundprinzipien zurückzuführen, denen jeweils diverse spezifische Resistenzmechanismen folgen (87):

- Modifikation zur Inaktivierung oder fehlende Aktivierung des Antibiotikums selbst: Das Paradebeispiel für Resistenz durch Inaktivierung des Antibiotikums an sich und der häufigste Resistenzmechanismus vor allem bei gramnegativen Erregern sind **Betalactamasen**, welche den Betalactam-Ring entsprechender Antibiotika hydrolysieren und die Substanz so unwirksam machen, wobei je nach Ansatzpunkt zwischen Penicillinasen, Cephalosporinasen und Carbapenemasen unterschieden werden kann. Die die Synthese von Betalactamasen codierenden Gene können chromosomal vertikal und plasmidcodiert horizontal übertragen werden. Von besonderer Relevanz für die Weltgesundheit, da zur Behandlung meist Reserveantibiotika eingesetzt werden müssen, sind hier vor allem Carbapenemasen und Betalactamasen welche zugleich Penicilline, Monobactame und Cephalosporine jeder Generation hydrolysieren können und als ESBL (Extended Spectrum Betalactamase) bekannt sind. Es existieren orientiert am Inaktivierungsspektrum mehrere Gruppen von ESBL.

Neben den Betalactamasen ist eine enzymatische Inaktivierung antimikrobieller Substanzen auf molekularer Ebene (unter anderem durch Acetylierung oder Phosphorylierung) bei Aminoglykosiden für zahlreiche Organismen bekannt (87). Einige Antibiotika benötigen in der Zielzelle zur Aktivierung bestimmte Enzyme. Nitrofurantoin-Resistenz beruht so beispielsweise größtenteils auf Funktionsminderung des Enzyms Nitroreduktase (87).

- Modifikation der Zielstruktur: Durch Änderungen an der Zielstruktur des angreifenden Antibiotikums in der Erregerzelle erreicht diese einen Schutz vor der antimikrobiellen Wirkung. So können beispielsweise Bindeproteine verändert werden, wie dies für die Betalaktam-Resistenz durch chimäre Penicillin-Bindeproteine gilt. Mutationen in Genen, die für Zielstrukturen von Antibiotika kodieren, wie beispielsweise im Falle von Mutationen an der DNA-Gyrase oder der Topoisomerase-IV im Zusammenhang mit Chinolon-Resistenzen, sind ein weiterer Mechanismus. Zudem können Bakterien sich auch mittels Überproduktion von antimikrobiellen Zielstrukturen (target overproduction) im Sinne einer quantitativen Änderung der Zielstruktur mit konsekutiver Überlastung der antimikrobiellen Kapazitäten des Antibiotikums schützen, als Beispiel kann hier die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) in *E.coli* im Falle von Trimethoprim genannt werden. Zudem existieren bezüglich der Dihydrofolat-Reduktase auch Mechanismen, die auf dem Erwerb von Trimethoprim-resistenten DHFR-Genen basieren (87).

Am Beispiel der Vancomycin-Resistenz von Enterokokken durch genetisch bedingte (van-Gen) Alteration der endständigen D-Alanin-Reste des Peptidoglykan-Stammes kann ein weiterer, auf so verringerter Vancomycin-Bindungsaffinität beruhender Resistenzmechanismus auf Zielstruktur-Ebene vorgestellt werden.

- Herabgesetzte Wirkstoffakkumulation durch Permeabilitätsmechanismen: die Verminderung der Antibiotikakonzentration innerhalb des Bakteriums ist eine weitere bedeutende Strategie, der antimikrobiellen Schädigung zu entgehen. Erreicht wird dies zum einen mit dem Barriere-Prinzip der verminderten Wirkstoffaufnahme, wie dies exemplarisch für die äußere Lipopolysaccharid-Membran gramnegativer Keime gilt, welche hydrophoben Antibiotika den Eintritt in das Bakterium unmöglich macht und so vor allem intrinsische Resistenzen bedingt (wobei es aber auch zu resistenzbildenden Veränderungen der bakteriellen Zellmembran im Sinne einer erworbenen Resistenz kommen kann).

Ebenso auf herabgesetzte Aufnahme von Antibiotika über die äußere Zellmembran beruhen Resistenzen infolge von Porin-Mutationen, welche die Aufnahme hydrophiler Antibiotika wie Betalactame und Fluorchinolone beeinflussen (88).

Daneben verfügen zahlreiche Spezies wie *E.coli* und *Pseudomonas aeruginosa* über energieabhängige Transportsysteme (sogenannte Effluxpumpen= Membran-ATPasen und andere Membrantransporter), über die antimikrobielle Substanzen aus dem Zellinneren abtransportiert werden, welche entweder spezifisch eine Substanz oder auch mehrere Wirkstoffklassen („multidrug efflux pumps“) ausschleusen können (88).

Nicht zuletzt kann auch die Biofilmbildung (=Bakterien-Aggregate in einer durch die Erreger selbst synthetisierten azellulären Matrix), wie sie beispielsweise bei *Pseudomonas aeruginosa* gut untersucht und klinisch relevant bzw. problematisch ist, dem Prinzip der Permeabilitäts-basierten Resistenzmechanismen zugeordnet werden (89).

Diese Mechanismen können neben einer Vielzahl mehr in verschiedenen Erregern einzeln oder kombiniert vorkommen.

Vielmehr erschweren neben einzelnen Resistenzen gegenüber verbreitet eingesetzter Antibiotika seit Jahren zunehmend auch Erreger mit multiplen bzw. kombinierten antimikrobiellen Resistenzen die Behandlung bakterieller Infektionserkrankungen. In Deutschland ist hier unter anderem die MRGN-Klassifikation als 3 und 4 MRGN (Multiresistente gramnegative Erreger) für den Gram-negativen Bereich relevant, wobei die Einteilung anhand definierter antibiotischer Leitsubstanzen und Substanzgruppen vorgenommen wird (90). Üblich ist auch die Einteilungen nach Resistenzmechanismen, wie beispielsweise bei ESBL (Extended-Spectrum Betalactamase), wobei das Resistenzprofil ESBL-bildender Erreger näherungsweise 3 MRGN entspricht.

Die Fähigkeit, Resistenzmechanismen auszubilden, ist dabei bekanntermaßen nicht auf den jeweils damit ausgestatteten Mikroorganismus beschränkt, sondern kann zwischen Erregern weitergegeben werden.

Antimikrobielle Resistenz-Gene können vertikal von Mutter- auf Tochterzelle übertragen sowie zwischen verschiedenen Bakterien(-Spezies) und auch heterolog zwischen human-und tierpathogenen Bakterien bzw. Infektionserregern ausgetauscht werden, was dann unter den Überbegriff des horizontalen Gentransfers fällt (91) und der wesentliche Expansions-Mechanismus hinter der globalen Resistenzproblematik ist.

Dabei befinden sich die Resistenz-Gene extrachromosomal auf Plasmiden oder auf mobilen DNA-Abschnitten (Transposons), sind also unabhängig von der Zellteilung beweglich.

Der Gentransfer kann durch Konjugation bei direktem Kontakt zweier Bakterien bzw. Mikroorganismen (meistens über Pili) stattfinden, welche als effizientester Mechanismus zum horizontalen Gentransfer angesehen und häufig von Plasmiden ermöglicht wird (Resistenzplasmide) (91). Des Weiteren können Bakteriophagen per Transduktion Resistenzgene zwischen Mikro-

organismen weitergeben (92). Einige Spezies verfügen darüber hinaus über die Fähigkeit, freie DNA aus der Umwelt (beispielsweise aus lysierten Zellen) via Transformation aufzunehmen (91)

2.4.2 Resistenzentwicklung

Die Weltgesundheitsorganisation bezeichnete antimikrobielle Resistenzen in einem 2018 erschienenen Bericht als eine der zehn bedeutendsten Herausforderungen für die globale Gesundheit (93) und adressiert dieses Kernthema seit mehreren Jahren mit Nachdruck in Form von Resistenz- und Drug-monitoring sowie Organisation und finanzieller Ausstattung von internationalen Arbeitsgruppen und Programmen (94). 2017 wurde von der WHO eine Aufstellung global als besonders bedrohlich einzustufender Resistenzen bzw. Erreger-Resistenz-Kombinationen veröffentlicht (Abbildung 8) denen strategisch besondere Priorität eingeräumt wird, wobei auch *Enterobacterales* (mit Carbapenem-Resistenz und Fähigkeit zur ESBL-Produktion) als kritisch klassifiziert wurden.

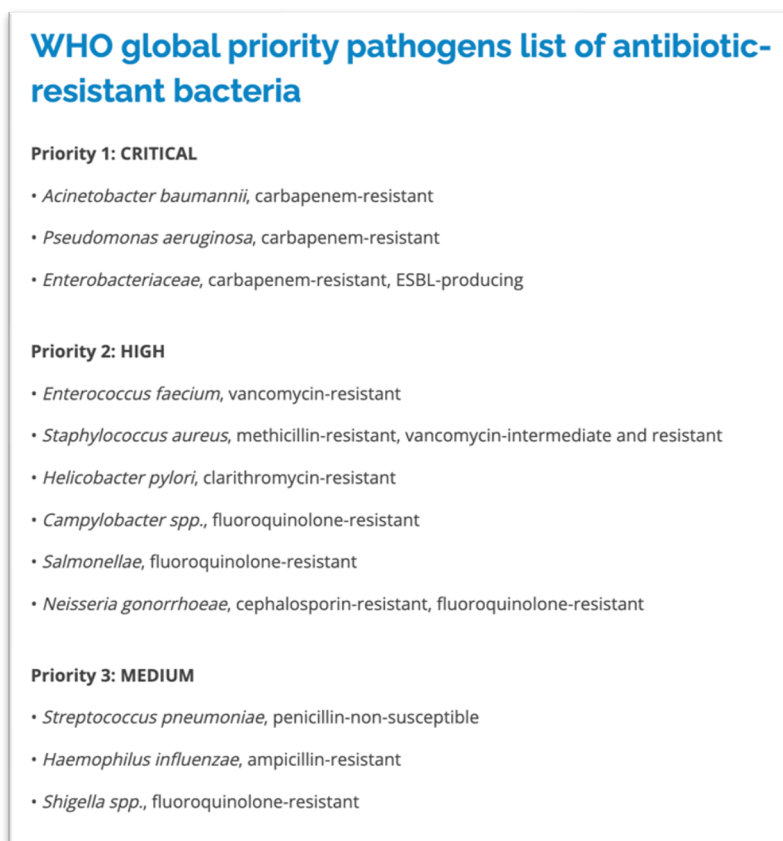


Abbildung 8: WHO: Liste priorisiert zu adressierender Species (Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics)

Für den europäischen Raum werden jährlich durch das ECDC Resistenzdaten zu den 8 als besonders relevant für die europäische- und Weltgesundheit eingestuft Bakterienspezies

(*Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) akquiriert und veröffentlicht.

Das Ausmaß der Resistenzproblematik, auch in Europa (und Deutschland), wird unter anderem anhand dieser epidemiologischen Daten augenfällig.

So fanden sich für den Gram-negativen Bereich den ECDC- Erhebungen nach beispielsweise bezogen auf *E.coli* seit 2000 durchweg alarmierend hohe Resistenz-Raten zwischen minimal 25,7% (Norwegen in 2000) und maximal 84,6% (Rumänien in 2006) gegen Aminopenicilline, wenn auch in den meisten europäischen Ländern seit etwa 10 Jahren ein Plateau oder vor allem in den nordeuropäischen Ländern langsame und überwiegend nur diskrete Abnahmen der Aminopenicillin-Resistenzraten sichtbar sind (26). Für Deutschland (ambulanter Sektor) zeigt die Resistenzstatistik des RKI seit 2008 für Amoxicillin und Ampicillin Resistenzraten (*E.coli*) um 40%, mit minimaler Besserungstendenz in den letzten Jahren, wohingegen für die Kombinationssubstanzen Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam zuletzt gemäß RKI sogar noch Zunahmen der Anteile resistenter *E.coli*- Isolate festgestellt werden mussten (64).

Fluorchinolon-Resistenzen bewegen sich bezogen auf *E.coli* in den letzten 10 Jahren in Nord- und Mitteleuropa weiterhin zwischen 10 und 25%, in Süd- und Osteuropa liegen diese Raten überwiegend noch deutlich höher (26). Bezogen auf Deutschland legen RKI-Daten zumindest für Ciprofloxacin und Levofloxacin (nicht so für Moxifloxacin) seit 5 bis 10 Jahren einen diskreten Rückgang der Rate resistenter *E.coli* nahe, wenn auch der Anteil in 2020 noch immer 13,2% (Ciprofloxacin) bzw. 12,7% (Levofloxacin) betrug (64).

Resistenzen gegen Drittgenerations-Cephalosporine sind in allen an das ECDC meldenden europäischen Ländern seit den frühen 2000er Jahren ein zunehmendes Problem ohne relevante Besserungstendenz, wenngleich auch hier immerhin seit circa 5-10 Jahren mehrheitlich (mit geografischen Unterschieden) plateauhafte Resistenzentwicklungen zu beobachten sind (26). Für Deutschland dokumentierte die Resistenzstatistik des RKI von 2008 bis 2020 bezogen auf *E.coli* für alle überwachten Cephalosporine (inklusive solche der dritten und vierten Generation) jedoch noch zunehmende Resistenzraten zwischen 6,5% (Ceftazidim in 2020) und 11,9% (Cefuroxim in 2020) (64). RKI-Daten aus 2021 lagen bis Juni 2022 noch nicht vor. Stellvertretend für Gesamtdeutschland, da größtenteils den RKI-Daten entsprechend, lassen sich diese Entwicklungen grafisch gut anhand der Daten des niedersächsischen Antibiotika-Resistenz-Monitorings (ARMIN) nachvollziehen, siehe Abbildungen 9 und 10 (95).

Niedergelassener Bereich

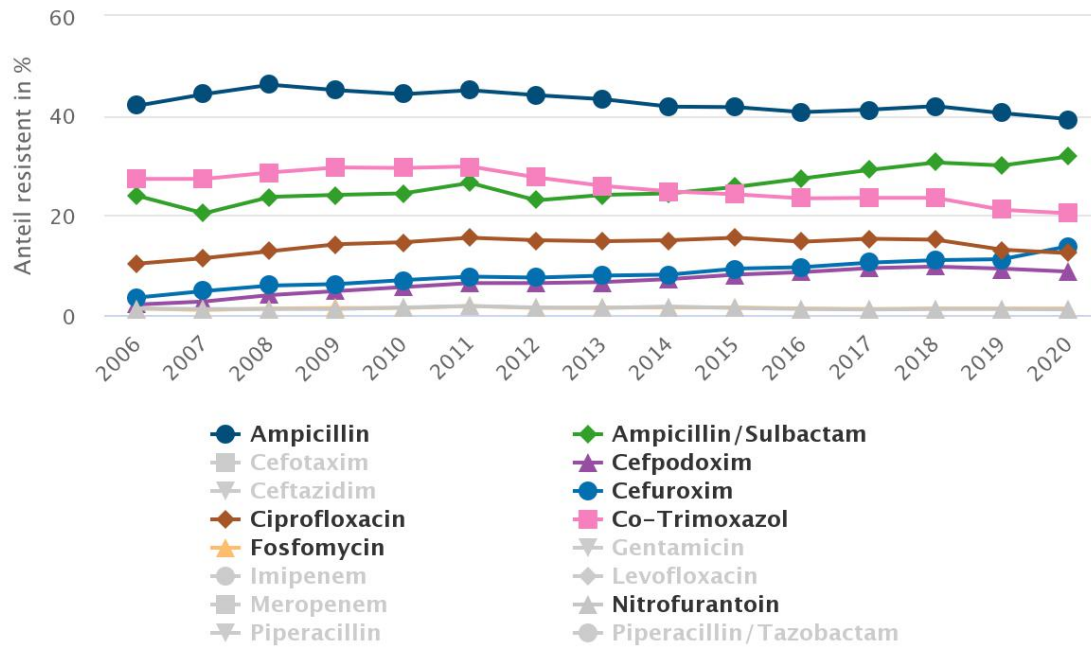


Abbildung 9: Resistenzentwicklung E.coli ausgewählte Antibiotika, ambulanter Sektor Niedersachsen nach ARMIN 2020 (95)

Krankenhaus

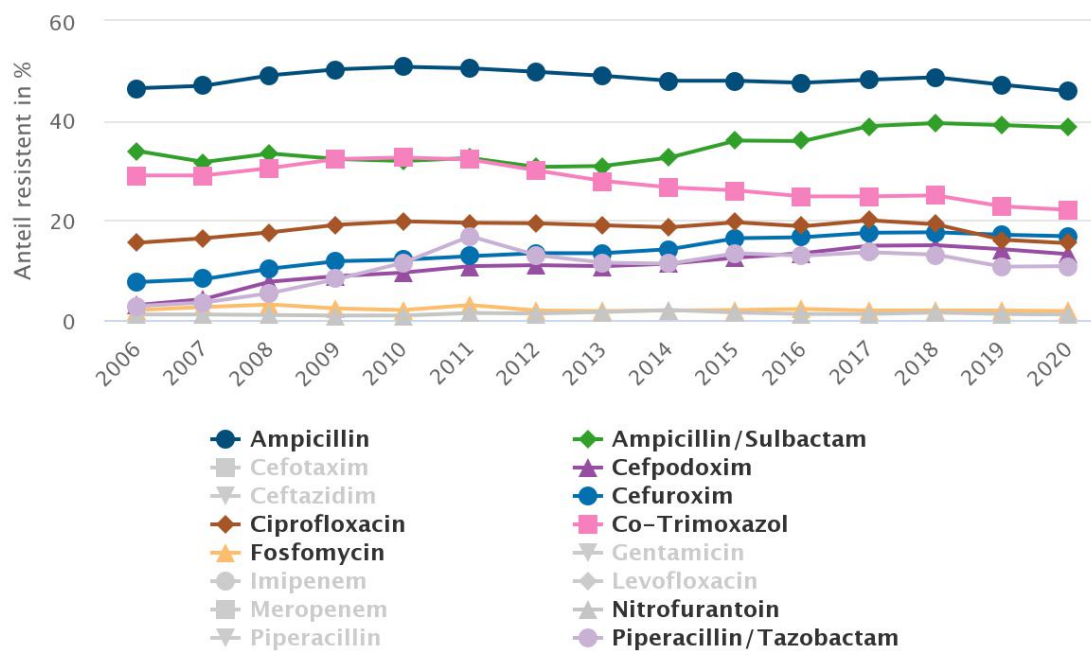


Abbildung 10: Resistenzentwicklung E.coli ausgewählte Antibiotika, stationärer Sektor Niedersachsen nach ARMIN 2020 (95)

Als besonders problematisch anzusehen, sowohl in Europa als auch global, ist die Entwicklung bezogen auf multiresistente Isolate (vom ECDC überwacht wurden kombinierte Resistenzen gegen Drittgenerations-Cephalosporine, Fluorchinolone und Aminoglycoside), wobei insbe-

sondere im Süden und Osten Europas und bei *Klebsiella pneumoniae* mehr noch als bei *E.coli* bedrohliche Ausbreitungen festzustellen sind, siehe Abbildung 11 bis 14 (26).

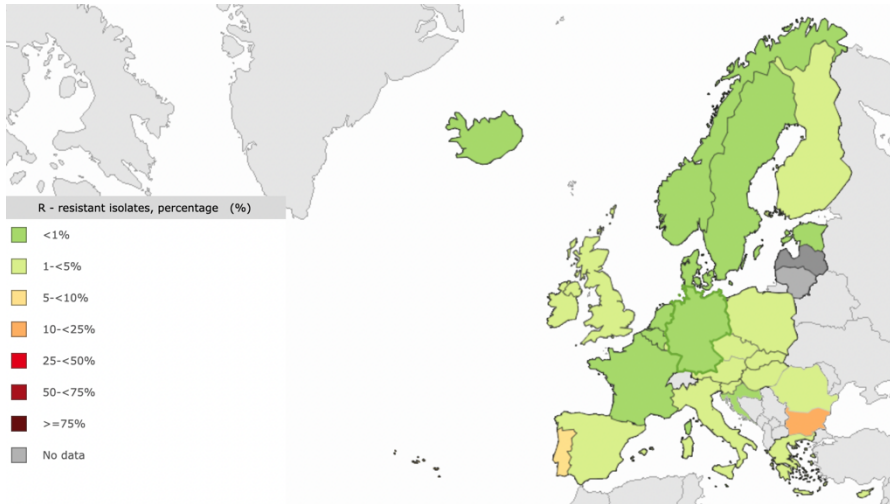


Abbildung 11: Prävalenz multiresistenter *E. coli* Isolate **2005** (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

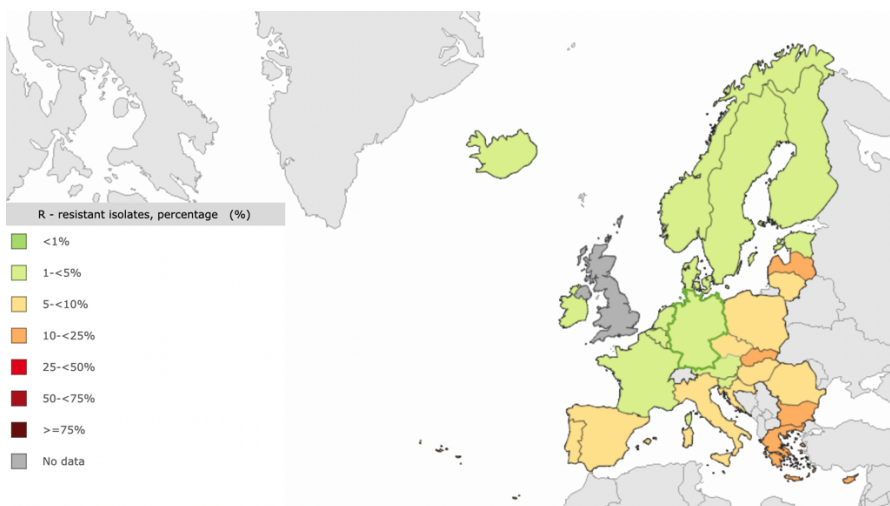


Abbildung 12: Prävalenz multiresistenter *E. coli* Isolate **2020** (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

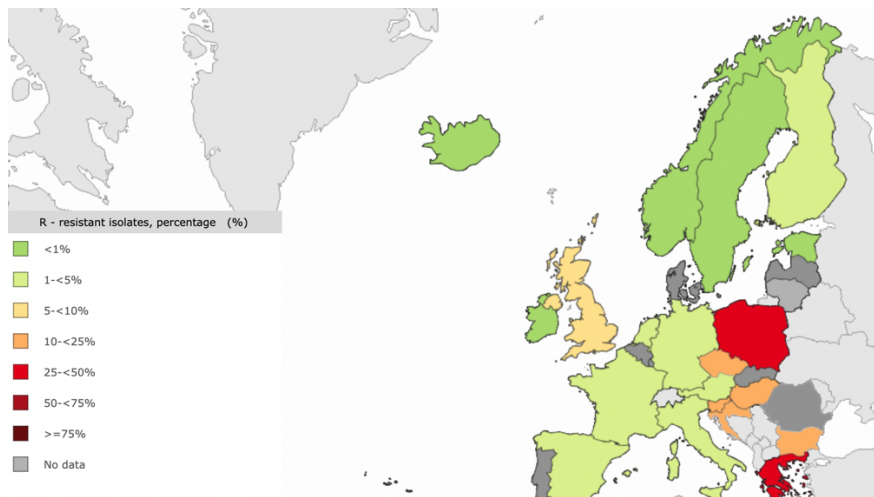


Abbildung 13: Prävalenz multiresistenter *Klebsiella pneumoniae* Isolate **2005** (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

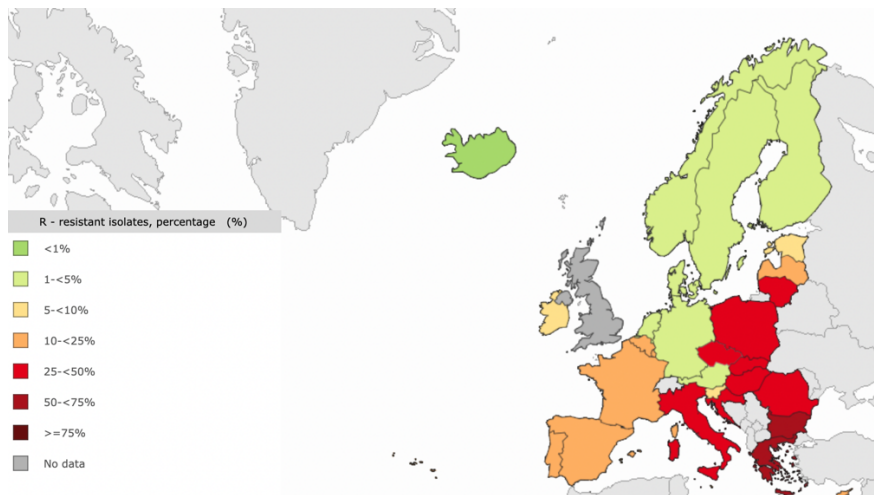
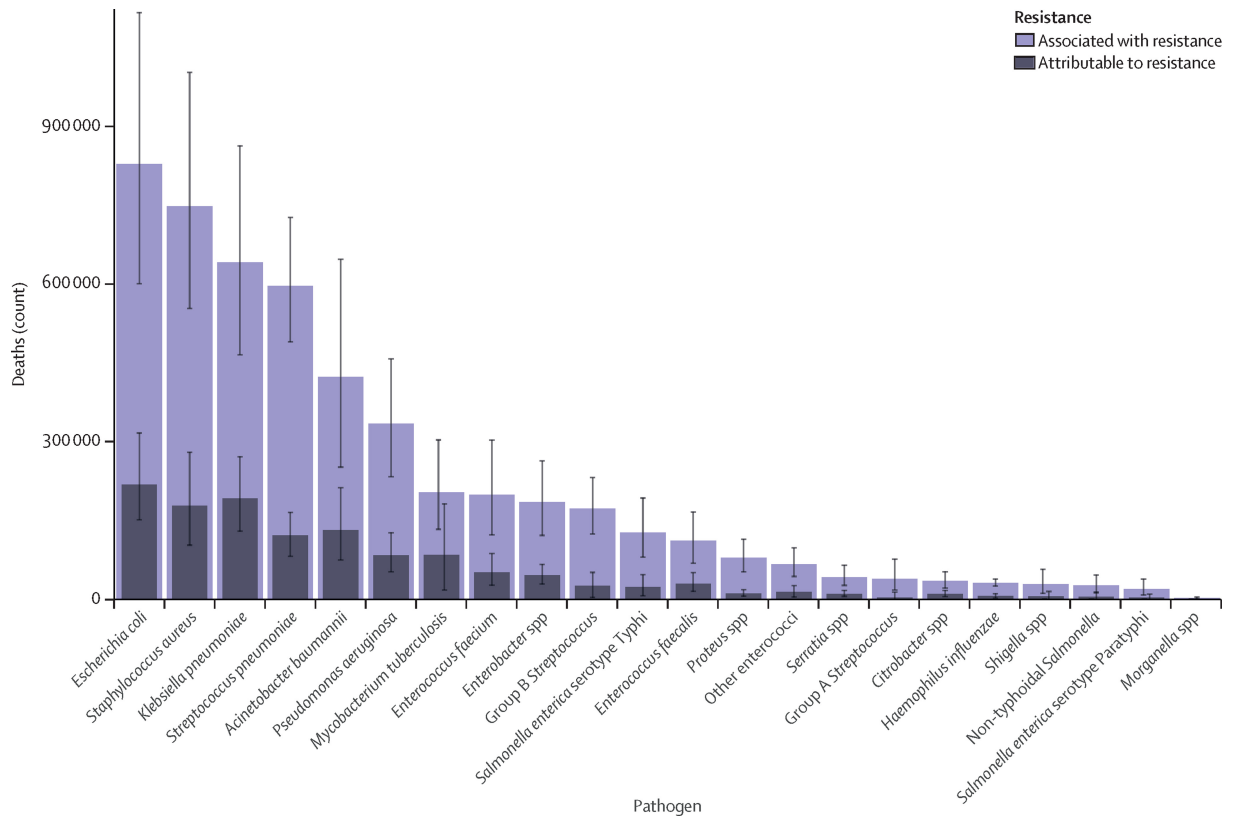


Abbildung 14: Prävalenz multiresistenter *Klebsiella pneumoniae* Isolate **2020** (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Zwar sind diese Resistenzdaten diagnoseunabhängig, lassen sich aber auf den Diagnosenkomplex der Harnwegsinfektionen übertragen, da hier dieselben Resistenz-begünstigenden Verhaltensweisen und Mechanismen zugrunde liegen (96).

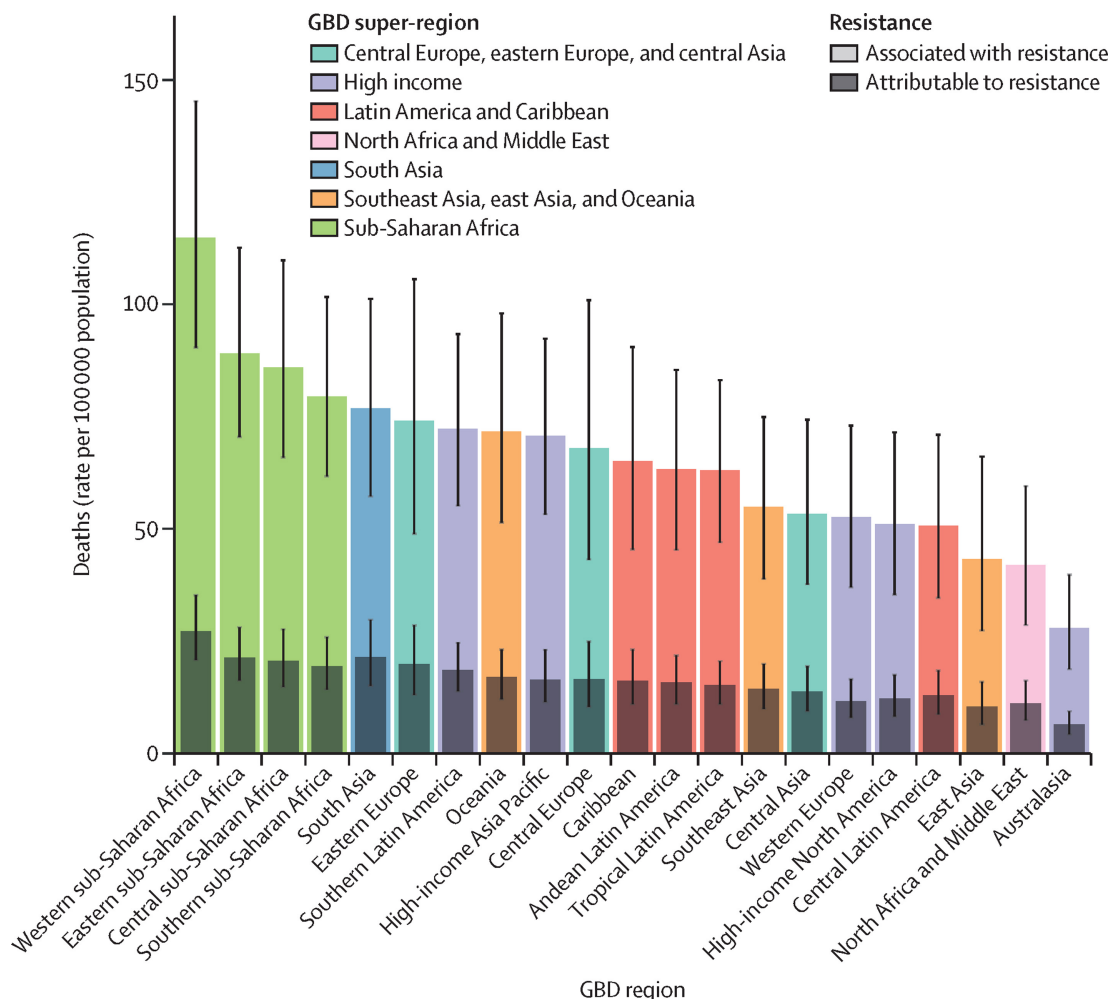
Neben der oben geschilderten eindrucksvollen Resistenzdynamik macht eine umfassende Arbeit zur globalen Krankheitslast und Mortalität durch AMR (antimikrobielle Resistenzen) aus 2019, publiziert im Januar 2022 in *The Lancet*, in diesem Zusammenhang vor allem die verheerenden gesundheitlichen und (gesundheits-) ökonomischen Konsequenzen deutlich. Die Autoren kamen unter anderem zu der Einschätzung, dass im Jahr 2019 weltweit 4,95 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit AMR standen und 1,27 Millionen Todesfälle AMR-bedingt

waren, wobei *E. coli* gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* anteilig die meisten AMR-bedingten Todesfälle generierte (97), siehe auch Abbildungen 15 und 16.



Copyright © 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license

Abbildung 15: Mortalitätsrate attribuiert nach bakteriellem Infektionserreger nach Murray et al.(97)



Copyright © 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license

Abbildung 16: Todesfälle pro 100000 Einwohner durch und im Zusammenhang mit AMR über alle Altersgruppen nach GBD-Regionen (GBD=global burden of disease) 2019 nach Murray et al. (104)

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Primäre Zielsetzung der hier vorgestellten retrospektiven statistischen Arbeit ist es, die Resistenzraten von Enterobacteriales-Isolaten in Urinproben von 2016 bis 2021 gegenüber empirisch eingesetzter oraler Antibiotika zu analysieren und die beobachtete Resistenzentwicklung in den Kontext der antimikrobiellen Therapieempfehlungen des Leitlinien-Updates von 2017 zu bringen mit der Frage, ob es im Zuge aktualisierter Behandlungsempfehlungen und daran orientierter Verordnungsgewohnheiten zu einer Veränderung des Resistenzspektrums bei Enterobakterien (z.B. durch Selektionsdruck) gekommen ist.

Beobachtungen von Resistenzentwicklungen sind insofern aktuell und zukünftig von Bedeutung, da antimikrobielle Therapie-Empfehlungen in Leitlinien in der Regel empirische Empfehlungen unter Beachtung gegenwärtig bekannter Resistenzlagen sind und diese Substanz-

Empfehlungen dann weitreichenden klinischen Einsatz finden, die Dynamik hinsichtlich antimikrobieller Resistenzen also direkt mit beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand von Resistenzdaten zu isolierten Enterobakterien aus insgesamt 201152 Urinproben, die zwischen Januar 2016 und Juni 2021 aus dem ambulanten und stationären Sektor zur mikrobiologischen Diagnostik in das Labor Dr. Wisplinghoff in Köln eingeschendet wurden, die folgenden Hypothesen und Fragestellungen geprüft werden:

- a. Durch die Einführung der Leitlinie in 2017 kam es (durch Selektionsdruck) zu einer Veränderung der Resistenzlage in Enterobakterien gegenüber der mit der Einführung der Leitlinie primär kalkuliert empfohlenen Antibiotika Pivmecillinam, Nitroxolin, Nitrofurantoin, Fosfomycin und Trimethoprim (Empfehlung für Trimethoprim nur bei lokalen Resistenzraten < 20%) sowie zu einer Verbesserung der Resistenzsituation von Enterobakterien bei Cephalosporinen (hier stellvertretend Cefuroxim untersucht), Fluorchinolonen (hier Ciprofloxacin) und Cotrimoxazol, nachdem diese Substanzen und Substanzgruppen seit 2017 für die Indikation unkomplizierte Harnwegsinfektion explizit nicht mehr empfohlen werden.
- b. Die Entwicklung der Resistenzlage gegenüber weiteren Antibiotika (Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure) soll ebenfalls erfasst und ausgewertet werden
- c. Es finden sich in der hier definierten Subgruppe (= Kollektiv in Annäherung an die in der Leitlinie als Standardgruppe definierte Patientengruppe, prämenopausale gesunde Frauen mit uUTI) andersartige Veränderungen verglichen mit dem Gesamtkollektiv.
- d. Es lassen sich Unterschiede zwischen CAUTI und HAUTI hinsichtlich des Vorliegens von Resistenzen gegenüber den empirisch eingesetzten Antibiotika verifizieren.
- e. Regelmäßigkeiten im Zusammenhang mit patientenspezifischen Faktoren (Alter, Geschlecht) auf die Resistenzentwicklung der kalkuliert eingesetzten Antibiotika.

3. Material und Methoden

3.1 Material (Datensatzbeschreibung)

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse zu Erreger-Empfindlichkeiten humaner Urinproben aus der Labordatenbank des Labors Dr. Wisplinghoff und Kollegen mit Hauptsitz in Köln. Diese Urinproben waren zwischen Januar 2016 und Juni 2021 im Labor mikrobiologisch untersucht und im Laborinformationssystem MEDAT (<https://medat.de/>) erfasst worden.

Aus dem Laborinformationssystem (LIS) wurden die Daten von im genannten Zeitraum eingegangenen Urinproben für die vorliegende Arbeit exportiert und mir pseudonymisiert in einer Datenbank des Tabellenkalkulationsprogramm Excel zur Verfügung gestellt. Dabei wurden ausschließlich Urinproben mit Reinkulturen und einer Mindestkeimzahl von 10^5 berücksichtigt/abgefragt. Die für jede Probe berücksichtigten Variablen sind in Tabelle 1 (Datensatzbeschreibung) aufgelistet.

Der so erstellte initiale Rohdatensatz erfasst Daten zu $n= 201152$ Urinproben.

Tabelle 1: Datensatzbeschreibung untersuchter Urinproben

Variable	Ausprägung
Laufende Nummer	Pseudonymisierte Zuordnungsnummer des Datensatzes (in die Auswertung nicht eingeflossen).
Einlesedatum	Datum des Einlesens der Urinprobe im Labor Dr. Wisplinghoff (erfasster Zeitraum 01/2016- einschließlich 06/2021)
Postleitzahl	Postleitzahl des Einsenders
Einsenderart	4= Ambulanter Einsender/Praxis, 6= Notaufnahme Krankenhaus, 8= Regelversorgungsstation Krankenhaus, 10= Intensivstation Krankenhaus
Geschlecht	Geschlecht des Patienten. W=weiblich, M= männlich oder leer (keine Angabe).
Material	Art der Uringewinnung. Berücksichtigt wurden später Mittelstrahlurin, Urine aus Dauerkathetern, Urine via Einmalkatheterisierung, Blasenpunktionsurin, Beutelurin, Leerfeld bei fehlender Materialangabe auf dem Auftragschein
Alter	Patientenalter. Verteilungsbreite im ursprünglichen Datensatz 0-112 Jahre.
Keimname	Bezeichnung des nachgewiesenen Keimes
Keimzahl	Berücksichtigt wurden für den Datenexport nur Proben mit 10^5 und 10^6 KBE/ml Urin.
Kategorie	Ordnung <i>Enterobacterales</i> oder andere Keim- Ordnung = <i>Sonstige</i> . Für die Analyse wurden im Weiteren ausschließlich Keime der Kategorie <i>Enterobacterales</i> berücksichtigt.
MHK der untersuchten antimikrobiellen Substanzen in mg/l	Ampicillin, Pivmecillinam, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Fosfomycin, Nitrofurantoin. Für Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol und Nitroxolin lagen keine MHK-Angaben vor (siehe Abschnitt 3.2.2 und 3.2.3.)
Empfindlichkeits-Interpretation der 10 hier untersuchten Antibiotika	S= sensibel I = ab 2019 „susceptible, increased exposure“ (= sensibel bei angepasster Dosierung), zuvor „intermediäre Empfindlichkeit“ (98) R= resistent.

Aufgrund der retrospektiven Betrachtung war eine Verifizierung des Übereinstimmens von Material- Angaben auf dem Anforderungsschein und dem tatsächlichen Verfahren der jeweiligen Uringewinnung nicht möglich.

3.2 Datenaufbereitung

Die Aufbereitung der mir anonymisiert übermittelten Datensätze (in der Rohversion 201152 Urinproben mit dazugehörigen Daten) zur späteren statistischen Auswertung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2019 ©.

Die Datenbereinigung wurde durch mich wie folgt vorgenommen (siehe auch Abbildung 17):

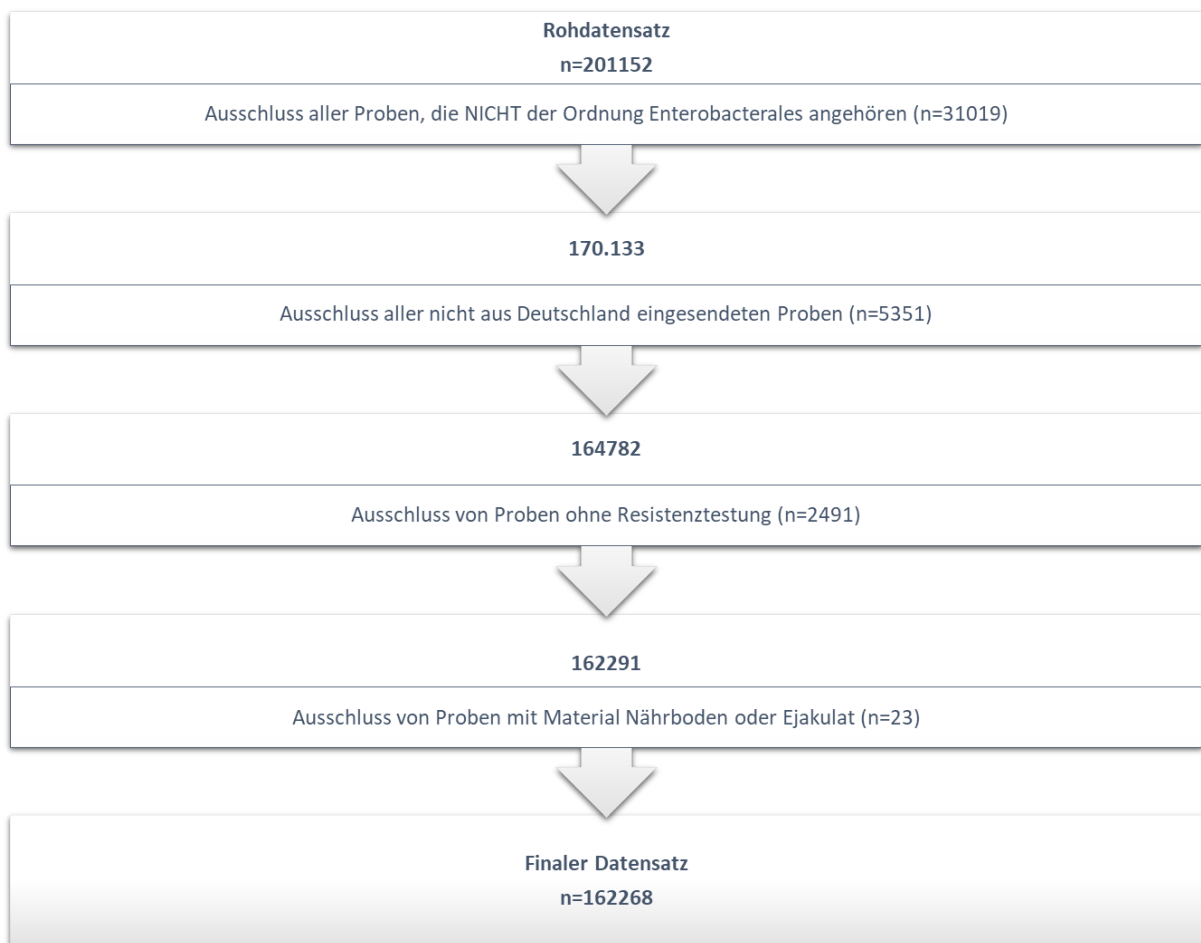


Abbildung 17: Ablauf Datenaufbereitung vor der statistischen Auswertung

Im ersten Schritt wurden alle nachgewiesenen Spezies hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zur Ordnung *Enterobacterales* überprüft. Urinproben mit Nachweis von Isolaten, die dieser Ordnung nicht angehören (n=31019 entsprechend 15,4% der nachgewiesenen Spezies) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen bzw. es wurden für die vorliegende Arbeit im Weiteren ausschließlich *Enterobacterales* untersucht.

Im Labor Dr. Wisplinghoff & Kollegen werden routinemäßig auch Proben von grenznahen niederländischen und belgischen Einsendern untersucht, im vorliegenden Datensatz handelte es sich bei 5351 Proben (bereits korrigiert nach *Enterobacterales*) um Einsendungen aus den Niederlanden oder Belgien. Diese Proben wurden aufgrund des Geltungsbereiches der S3-Leitlinie nicht mit ausgewertet.

Des Weiteren wurden Datensätze ausgeschlossen, in denen keine Angaben zur Resistenztestung vorlagen (n=2491). Bei diesen Proben handelte es sich erfahrungsgemäß um Wiederholungseinsendungen bzw. Zweitbefundungen desselben Patienten und Keimes in einem Zeitraum von < 7 Tagen nach Eingang der initialen Probe, sodass ein valides Resistogramm zum nachgewiesenen Keim bereits vorgelegen hat. Eine nochmalige Resistenztestung des zuvor bereits nachgewiesenen und hinsichtlich seiner antimikrobiellen Empfindlichkeit befundeten Isolates innerhalb von 7 Tagen nach Ersteinsendung wird im Labor Dr. Wisplinghoff bei Nachweis von Enterobakterien grundsätzlich nicht vorgenommen, da in diesem Zeitraum noch keine zusätzlichen Resistenzänderungen des Erregers zu erwarten sind. Im schriftlichen Laborbefund an den Einsender wird jeweils auf die entsprechende Resistenztestung der gültigen Voruntersuchung verwiesen.

Bei den übermittelten Materialarten wurden Proben von bei Eingang bereits bewachsenen Nährmedien von der Auswertung ausgeschlossen (n=22), ebenfalls ausgeschlossen wurde Ejakulat (n=1). Die übrigen übermittelten Materialangaben wurden soweit inhaltlich sinnvoll zusammengefasst in die Materialarten Mittelstrahlurin (final n= 137764), Urine aus Dauerkathetern (final n= 16044), Einmalkatheterurin (final n= 461), Beutelurin (final n= 1253). Keine Angabe zur Materialart fand sich beim finalen Datensatz nur in 18 Proben.

Nach Aufbereitung lagen **162268** auswertbare Datensätze vor, diese wurden dann in das Statistik- und Analysesoftwareprogramm IBM® SPSS Statistics® 28 übertragen.

Fehlende Daten waren nach Import in Excel in der Rohversion noch inhomogen beschriftet („keine Angabe“, „k.A.“, „k.Angabe“) oder die Zellen leer. Zum Zweck der weiteren programmgestützten (IBM® SPSS Statistics® 28) statistischen Auswertbarkeit wurden Zellen mit fehlenden Daten im Zuge der Datenvorbereitung vor der Übertragung in das Statistik-Programm einheitlich geleert.

Die übermittelten Angaben zum Patientengeschlecht wurden in die Hauptgruppen W (weiblich, n=125363) und M (männlich, n=36231) eingeteilt. 672 Proben wiesen keine Angabe zum Patientengeschlecht auf und wurden als fehlender Wert in SPSS® importiert.

Bezüglich der übermittelten Altersangaben (min. 0 Jahre, max. 112 Jahre) wurden für die Untersuchung des Gesamtkollektivs keine Proben von der Auswertung ausgeschlossen.

3.3 Datenaufbereitung Subgruppenanalyse

Die von uns untersuchte Subgruppe wurde in Anlehnung an die Standard-Patientengruppe der gültigen S3-Leitlinie definiert.

Die Standard-Gruppe der Leitlinie umfasst „ansonsten gesunde prämenopausale Frauen“, wobei von den Leitlinien-Autoren für dieses Kollektiv aufgrund der großen Streubreite des Eintritts ins Klimakterium keine Altersgrenzen formuliert wurden.

In Bezug auf unsere Studie wurde mangels klinischer Angaben zum Patientenkollektiv für die Subgruppe nach Urinen von weiblichen Individuen selektioniert und eine Alterseingrenzung entsprechend allgemeiner statistischer Angaben zum Durchschnittsalter bei Beginn der sexuellen Aktivität sowie zum Durchschnittsalter der Menopause vorgenommen.

Nach Erhebungen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung sind ab einem Alter von 15 Jahren etwa 1/3 der jungen Frauen sexuell aktiv (99). Der Beginn der Menopause ist statistisch variabel, liegt aber durchschnittlich zwischen 45 und 55 Jahren (100), sodass wir letztlich Frauen im Alter zwischen 15 und 50 Jahren in einem Subgruppen-Kollektiv zusammenfassten.

Das Kriterium einer *unkomplizierten* Harnwegsinfektion, welches ebenfalls die Standardgruppe der Leitlinie charakterisiert, konnte aus o.g. Gründen hier nur in Annäherung durch Eingrenzung von Urinproben der o.g. Geschlechts- und Altersgruppe auf:

- Einsenderart 4 (Praxen/ ambulanter Sektor)
- Materialart spontaner Mittelstrahlurin

abgebildet werden.

Der so definierten Subgruppe entsprachen in der vorliegenden Arbeit 18.401 Datensätze.

3.4 Methoden

3.4.1 Erregeridentifikation und Resistenztestung

Die kulturelle Untersuchung der eingesendeten Urinproben im Zeitraum 2016 bis 2021 erfolgt im Labor Dr. Wisplinghoff entsprechend der geltenden mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ)(101).

Nach kultureller Anzucht wurde die Erreger-Identifikation massenspektrometrisch mit Matrix-assisted Laser Desorption/Ionisation (MALDI) unter Flugzeitbestimmung (time of flight, TOF) = MALDI-TOF (BrukerDaltonics, Bremen, Deutschland) oder mittels Walkaway (DxM MicroScan WalkAway plus System ID/AST, Beckmann Coulter, CA, USA) vorgenommen.

Für die hier vorliegende Arbeit wurden ausschließlich die als Vertreter der Ordnung Enterobacterales identifizierten Isolate berücksichtigt (siehe Unterpunkt 3.2./Datenaufbereitung).

Die Resistenztestung der Enterobacterales-Isolate erfolgte im Untersuchungszeitraum überwiegend mit automatisierter Mikrodilution mittels MicroScan®-Walkaway (DxM MicroScan WalkAway plus System ID/AST, Firma Beckmann Coulter) zur MHK-Bestimmung.

Verwendet wurden dazu von 2016 bis einschließlich 2018 das Urin-Panel *Neg BP Combo 42* (Beckmann Coulter) oder alternativ das MHK-Panel *Neg MIC 37* (Beckmann Coulter). Ab 2019 wurde das Urin-Panel *Neg Urin Combo 83* (Firma Beckmann Coulter) oder alternativ das MHK-Panel *Neg MIC EN 52 EUCAST* (Beckmann Coulter) eingesetzt, die Panelzusammenstellung kann Tabelle 2 entnommen werden, Produktdatenblätter siehe Anhang.

Tabelle 2: Panelzusammenstellung für Erregeridentifikation und MHK-Bestimmung (alle verwendeten Panels von Beckmann Coulter)

	MHK-Panels		Combi-Panel	
	(andere Materialien/kein Urin)		(Urinpanel)	
	<i>NM 37 alt</i>	<i>Neg MIC EN 52 Eucast</i> (ab 2019)	<i>Neg BP Combo 42 CLSI</i> (bis 2019)	<i>Neg Urin Combo 83</i> (ab 2019)
im Panel vorgelegte Konzentrationen der jeweiligen Substanz in µg/ml (= mg/l)				
Ampicillin	2-16	2-8	8-16	2, 8
Pivmecillinam	<i>nicht im Panel enthalten</i>	2; 8	<i>nicht im Panel enthalten</i>	8
Amoxicillin/ Clavulansäure	8/4-16/8	4/2-32/16	8/4-16/8	2/1; 8/4
Cefuroxim	1; 4-16	4-8	4-16	4-8
Fosfomycin	32	32-64	32	32
Cotrimoxazol	2/38-4/76	2/38-4/76	2/38	2/38-4/76
Trimethoprim	<i>nicht im Panel enthalten</i>	2-4	8	2-4
Ciprofloxazin	0,5-2	0,25-1	1-2	0,25-1
Nitrofurantoin	32-64	64	32-64	64
Nitroxolin	<i>nicht im Panel enthalten</i>		<i>nicht im Panel enthalten</i>	

Bezüglich der automatisierten Resistenztestung von Pivmecillinam (Walkaway Microscan, Beckman Coulter) muss an dieser Stelle einschränkend erwähnt werden, dass herstellerseitig im Mai 2021 diagnostische Unsicherheiten hinsichtlich der Testung mit u.a. dem oben genannten Panel eingeräumt wurden (siehe Anhang, Produktmitteilung Beckman Coulter), sodass die hier vorliegenden automatisiert gewonnenen MHK-Daten zu Pivmecillinam nur unter Vorbehalt zu betrachten sind, hierzu auch **Abschnitt 5**.

Für Nachttestungen, bei unzureichendem Wachstum oder anderen technischen Problemen in der automatisierten Resistenztestung wurde entsprechen der mikrobiologischen Vorgaben Agardiffusionstestungen durchgeführt.

Nitroxolin war im gesamten Erfassungszeitraum in den o.g. automatisierten Testpanels nicht enthalten und war bzw. ist nicht Bestandteil der Routinetestung im Labor Dr. Wisplinghoff & Kollegen. Folglich lagen keine automatisiert erfassten MHK-Angaben für Nitroxolin vor. Die Empfindlichkeitstestung von Nitroxolin erfolgte auf Anforderung einzelnen Praxen manuell mittels Plättchen-Diffusionstest und wurde separat interpretiert.

3.4.2 Interpretation der Resistenztestung

Die automatisiert gemessenen MHK-Werte wurden im Labor Dr. Wisplinghoff in den Jahren 2016 bis einschließlich 2018 nach CLSI interpretiert (102), seit 2019 dienen als Grundlage zur Empfindlichkeits-Interpretation der gemessenen MHK die für das jeweilige Jahr gültigen EUCAST Breakpoints (103).

Die anhand der MHK bzw. nach geltenden Breakpoints im Labor vorgenommene Empfindlichkeitsinterpretation wies je nach Substanz die Ausprägung S= sensibel, I= intermediäre Empfindlichkeit (bis einschließlich 2018) bzw. sensibel bei angepasster Dosierung („susceptible, increased exposure“ ab EUCAST 2019/ Version 09.0. (98) oder die Ausprägung R= resistent auf. Die für die verwendeten Panels in den untersuchten Zeiträumen jeweils gültigen MHK-Breakpoints zur Interpretation der Resistenztestung sind in Tabelle 3 detailliert für alle in der Studie ausgewerteten Antibiotika dargestellt.

Tabelle 3: Verwendete MHK-Bereiche nach CLSI und Clinical Breakpoints nach EUCAST

	MHK-Bereiche laut CLSI (2016 - 2018)	MHK- Bereiche nach EUCAST Version 2018	MHK- Bereiche nach EUCAST Version 2019	MHK- Bereiche nach EUCAST Version 2020	MHK- Bereiche nach EUCAST Version 2021
Angaben in µg/ml (= mg/l)					
Ampicillin	s: ≤8, r: ≥32 (i: 16)	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8
Pivmecillinam	s: ≤8, r: ≥32 (i: 16)	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8
Amoxicillin/ Clavulansäure	s: ≤8/4, r: ≥32/16 (i: 16/8)	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8
Cefuroxim	CXMO*: s: ≤4, r: ≥32 (i: 8-16) CXM: s: ≤8, r: ≥32 (i: 16)	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8	s: ≤8, r: >8
Fosfomycin	s: ≤64, r: ≥256 (i: 128)	s: ≤32, r: >32	s: ≤32, r: >32	s: ≤32, r: >32	s: ≤8, r: >8
Cotrimoxazol	s: ≤2/38, r: ≥ 4/76	s: ≤2, r: >4	s: ≤2, r: >4	s: ≤2, r: >4	s: ≤2, r: >4
Trimethoprim	s: ≤8, r: ≥16	s: ≤2, r: >4	s: ≤2, r: >4	s: ≤2, r: >4	s: ≤4, r: >4
Ciprofloxazin	s: ≤1, r: ≥4 (i: 2) **	s: ≤0,25, r: >0,5	s: ≤0,25, r: >0,5	s: ≤0,25, r: >0,5	s: ≤0,25, r: >0,5
Nitrofurantoin	S: ≤32, r: ≥128 (i: 64)	s: ≤64, r: >64	s: ≤64, r: >64	s: ≤64, r: >64	s: ≤64, r: >64
Nitroxolin	keine Breakpoints vorhanden	s: ≤16, r: >16	s: ≤16, r: >16	s: ≤16, r: >16	s: ≤16, r: >16

*CXMO = Cefuroxim oral, CXM = Cefuroxim i.v.
 **Salmonellae: s: ≤ 0,06; r: > 1

Sofern möglich wurden für diese Arbeit die vorhandenen MHK-Daten einheitlich nach EUCAST Version 10.0 (2020) für *Enterobacterales* interpretiert, da 2020 das im Erhebungszeitraum

letzte vollständig erfasste Jahr war und in EUCAST Version 11.0 (2021) zudem eine Absenkung der Fosfomycin-Breakpoints stattgefunden hat, was bei Anwendung der Breakpoints aus Version 11.0 dann eine Fehlinterpretation sämtlicher Fosfomycin-MHK vor 2021 mit Datenverzerrung im Sinne durchgehend falsch resistent interpretierter Stämmen zur Folge gehabt hätte.

Für die in dieser Arbeit untersuchten Antibiotika wurde daher primär die Breakpoints entsprechend EUCAST Version 10.0. (2020) als Interpretationsgrundlage herangezogen und auf die MHK-Daten aller in der Arbeit erfassten Untersuchungsjahre angewandt, sofern diese Breakpoints über alle Jahre von den o.g. Testpanels (Tabelle 2) abgedeckt wurden und MHK-Werte im Datenexport vorhanden waren.

Dies traf für die folgenden Antibiotika zu:

- Ampicillin: $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel, $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent.
- Pivmecillinam: $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel, $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent (Testung erfolgte erst seit 2019, vor 2019 keine Daten zu Pivmecillinam).
- Cefuroxim: $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel, $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent.
- Fosfomycin: $MHK \leq 32 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel, $MHK > 32 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent.
- Nitrofurantoin: $MHK \leq 64 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel, $MHK > 64 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent.

Hinweis: Enterobacterales, für die es nach EUCAST keine eigenen Breakpoints gab, wurden in der vorliegenden Arbeit analog zu *E. coli* orientierend anhand der gemessenen MHK bewertet.

Es wurden für die von uns per automatisiert gemessener MHK interpretierten Antibiotika (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam, Ampicillin, Cefuroxim) keine EUCAST- expert rules (siehe Anhang, Abb. 64) angewendet, sondern strikt nach MHK unter Verwendung der *E.coli*-Breakpoints für alle Isolate interpretiert.

So kommt es z.B. zu einem geringen Anteil von formal Ampicillin- sensiblen ESBL-*E.coli* (die in der Labor-Routine standardmäßig als (intrinsisch) resistent interpretiert werden). Seit 2022 hat EUCAST jedoch den Begriff „intrinsisch resistent“ verlassen und fordert Nachtestungen der entsprechenden Spezies (siehe expert rules, Anhang)

Bei den folgenden Substanzen wurde für die Datenauswertung die bereits im Labor in den einzelnen Untersuchungsjahren vorgenommene und dokumentierte Empfindlichkeits-Interpretation (nach den jeweils für das Jahr geltenden Regeln CLSI bzw. EUCAST) verwendet:

- Amoxicillin/Clavulansäure: Der für diese Arbeit vorliegenden Datensatz enthielt für die Substanz Amoxicillin/Clavulansäure ausschließlich die Interpretation (S, I, R) und keine MHK-Werte, da diese nicht in das Archiv des Laborinformationssystems übernommen

wurden und somit nicht zur Auswertung zur Verfügung standen. Zur Auswertung wurde demnach die in den einzelnen Jahren dokumentierte Interpretation herangezogen (S, I und R für 2016 – 2018 und S, R ab 2019)

- Ciprofloxacin: die Breakpoints aus EUCAST V.10.0 wurden in den Jahren 2016-2018 vom Testpanel nicht abgedeckt, da wie oben beschrieben im Labor von 2016 - 2018 nach CLSI interpretiert und so andere Breakpoints gemessen wurden bzw. andere Substanz-Konzentrationen im Panel vorgelegt waren (1 mg/l und 2 mg/l, siehe Tabelle 2). Somit konnten die Breakpoints von EUCAST V.10.0 (0,25 mg/l und 0,5 mg/l) nicht auf die MHK-Werte aus den Jahren 2016 bis 2018 angewendet werden ohne falsch-resistente Ergebnisse zu produzieren. Daher wurde für diese Substanz die im Datensatz vorhandenen laborseitigen Interpretationen der einzelnen Jahre zur Auswertung herangezogen (S, I und R). Für die deskriptive Statistik wurde aus den Empfindlichkeitsdaten zu Ciprofloxacin die Variable „nCIP“ gebildet mit den Merkmalen 0= i, 1= sensibel, 2= resistent.
- Cotrimoxazol: Der für diese Arbeit vorliegenden Datensatz enthielt für die Substanz Cotrimoxazol ausschließlich die Empfindlichkeits- Interpretation (S und R, sowie ab 2019 nach EUCAST auch I) und keine MHK-Werte, da diese ursprünglich zwar im Labor automatisiert gemessen, nicht aber in das Archiv des Laborinformationssystems übernommen worden waren und somit für diese Studie nicht zur Verfügung standen. Zur Auswertung wurde demnach die in den einzelnen Jahren im Labor dokumentierte und archivierte Empfindlichkeits-Interpretation herangezogen (S und R für 2016 – 2018 nach CLSI und S, I und R ab 2019 nach EUCAST)
- Trimethoprim: die Breakpoints aus EUCAST V.10.0 (Tabelle 3) wurden in den Jahren 2016-2018 vom Testpanel (Tabelle 2) nicht abgedeckt, da wie oben beschrieben im Labor von 2016 - 2018 nach CLSI interpretiert und so andere Breakpoints gemessen wurden bzw. andere Substanz-Konzentrationen im Panel vorgelegt waren (8 mg/l, siehe Tabelle 2). Somit konnten die Breakpoints von EUCAST V.10.0 (4 mg/l) nicht auf die gemessenen MHK-Werte aus den Jahren 2016 bis 2018 angewendet werden ohne falsch-resistente Ergebnisse zu produzieren. Daher wurden im Weiteren die übermittelten laborseitigen MHK-Interpretationen aller Jahre ausgewertet (S, I und R).
- Nitroxolin: eine Empfindlichkeitstestung von Nitroxolin wurde jeweils auf konkreten Einsenderwunsch und manuell mittels Plättchendiffusionstest (*NIB 30 C*, Mast Group) vorgenommen, was auch die vergleichsweise geringe Datenmenge erklärt (n= 1331). Nitroxolin wurde seit 2016 gleichbleibend für alle Spezies entsprechend der Herstellerangaben mit einem Breakpoint von 15 mm (Hemmhofdurchmesser) interpretiert mit Aus-

nahme derer mit intrinsischer Resistenz. Für die weitere statistische Datenauswertung wurden ausschließlich die so festgelegten Empfindlichkeits-Interpretationen (S oder R) verwendet.

3.4.3 Statistik

Nach Datenübertragung in IBM® SPSS Statistics® 28 wurden aufgrund struktureller und methodischer Programm-Erfordernisse folgende die weitere Analyse vorbereitende Schritte ausgeführt:

a. Variablenanpassung für die deskriptive Statistik:

- nicht-numerische Merkmalsausprägungen wurden in numerische Merkmale umcodiert (Tabelle 4)

Tabelle 4: Variablencodierung in der Statistik-und Analysesoftware IBM® SPSS Statistics® 28

Ursprüngliche Variable (nicht-numerische Merkmalsausprägung)	Numerisch umcodierte Variable
Geschlecht (M oder W)	nGeschl (1=weiblich, 2=männlich)
Materialart (Mittelstrahlurin, Urin aus Dauerkatheter, Urin aus Einmalkatheter, Blasenpunktionsurin, Beutelurin)	nMaterial (1=Mittelstrahlurin, 2=Dauerkatheter, 3=Einmalkatheter, 4=Blasenpunktionsurin, 5=Beutelurin)
Keimname (siehe Anhang, Tabelle 133 „nachgewiesene Isolate“)	Erregergruppen (1= <i>E.coli</i> , 2= <i>E.coli</i> ESBL, 3= übrige ESBL, 4= <i>Klebsiella</i> spp.(ohne ESBL), 5= <i>Enterobacter</i> spp., 6= <i>Serratia</i> spp., 7= <i>Citrobacter</i> spp., 8= <i>Proteus</i> spp., 9= <i>Morganella</i> spp., 10= <i>Providencia</i> spp., 11= Sonstige (alle übrigen Isolate).
AMP=Ampicillin (S,I,R)*, AMC=Amoxicillin/Clavulansäure (S,I,R)*, MEC=Pivmecillinam (S,R)*, CXM=Cefuroxim (S,I,R)*, CIP=Ciprofloxacin (S,I,R)*, SXT=Cotrimoxazol (S,I,R)*, TRI=Trimethoprim (S,I,R)*, FOS=Fosfomycin (S,R)*, FM=Nitrofurantoin (S,I,R)*, NIT=Nitroxolin (S,R)*.	nAMP (0= I, 1=S, 2=R), nAMC (0= I, 1=S, 2=R), nMEC (1=S, 2=R), nCXM (0= I, 1=S, 2=R), nCIP (0= I, 1=S, 2=R), nSXT (0= I, 1=S, 2=R), nTRI (0= I, 1=S, 2=R), nFOS (1=S,2=R), nFM (0= I, 1=S, 2=R), nNIT (1=S, 2=R). **

* ursprüngliche Empfindlichkeitsinterpretationen des Labors nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019)

** Ausführliche Beschreibung zum weiteren Datenmanagement der Antibiotika im Methodenteil weiter unten

- die vorhandenen Angaben zum Einlesedatum der Proben im ursprünglichen Format TT.MM.JJJJ wurden in eine zusätzliche Variable mit der Bezeichnung *Untersuchungsjahr* nach den jeweiligen Jahren (2016, 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021) zusammengefasst.
- Die vorhandenen Altersangaben wurden in einer zusätzlichen kategorialen Alters-Variable mit der Bezeichnung *Altersgruppen* nach Dekaden gruppiert in Altersgruppen 1 bis 11 (Altersgruppe 1= 0 bis 10 Jahre, Altersgruppe 2= 11 bis 20 Jahre, Altersgruppe 3= 21 bis 30 Jahre, Altersgruppe 4= 31 bis 40 Jahre, Altersgruppe 5= 41-50 Jahre, Altersgruppe 6= 51 bis 60 Jahre, Altersgruppe 7= 61 bis 70 Jahre, Altersgruppe 8= 71

bis 80 Jahre, Altersgruppe 9= 81 bis 90 Jahre, Altersgruppe 10= 91 bis 100 Jahre und Altersgruppe 11= > 100 Jahre).

- Postleitzahlen wurden entsprechend der ersten Ziffer in eine zusätzliche kategoriale Variable mit der Bezeichnung *PLZ_Bereich* nach deutschen Postleitzahlbereichen gruppiert (Postleitzahl-Bereiche 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8)

Für die weitere statistische Auswertung der Daten zu den untersuchten antimikrobiellen Substanzen wurden unter mikrobiologischen und statistischen Aspekten insbesondere noch eine Harmonisierung der Empfindlichkeitsdaten vorgenommen:

Ampicillin (nAMP): MHK wurde für alle Untersuchungsjahre nach EUCAST Version 10.0 interpretiert mit $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel und $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent. Anhand dieser Kriterien wurde aus den vorliegenden Daten für weitere Berechnungen (Regressionsanalyse) die Variable „EUCAST_AMP“ gebildet mit den möglichen Merkmalen 1= sensibel und 2= resistent.

Pivmecillinam (nMEC): die MHK wurde für alle Untersuchungsjahre nach EUCAST Version 10.0 interpretiert mit $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel und $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent. Anhand dieser Kriterien wurde aus den vorliegenden Daten für weitere Berechnungen die Variable „EUCAST_Piv“ gebildet mit den möglichen Merkmalen 1= sensibel und 2= resistent.

Cefuroxim (nCXM): Die Empfindlichkeitsinterpretationen im Labor hatten formal ab 2020 einen hohen Anteil an Isolaten der Empfindlichkeitskategorie „i“ ergeben. Dies war zurückzuführen auf die laborseitige Anwendung der Cefuroxim-Breakpoints für systemische Infektionen, welche ab 2020 durch EUCAST mit Version 10.0. neu eingeführt worden waren (103). Zur besseren Vergleichbarkeit interpretierten wir die übermittelten MHK-Daten in dieser Arbeit für alle Untersuchungsjahre nach EUCAST Version 10.0 unter Verwendung der breakpoints für UTI mit $MHK \leq 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel und $MHK > 8 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent. Anhand dieser Kriterien wurde aus den vorliegenden Daten für weitere Berechnungen die Variable „EUCAST_Cefuroxim“ gebildet mit den möglichen Merkmalen 1= sensibel und 2= resistent.

Fosfomycin (nFOS): MHK wurde für alle Untersuchungsjahre nach EUCAST Version 10.0 interpretiert mit $MHK \leq 32 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel und $MHK > 32 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent. Anhand dieser Kriterien wurde aus den vorliegenden Daten für weitere Berechnungen die Variable „EUCAST_Fosfo“ gebildet mit den möglichen Merkmalen 1= sensibel und 2= resistent.

Nitrofurantoin (nFM): MHK wurde für alle Untersuchungsjahre nach EUCAST Version 10.0 interpretiert mit $MHK \leq 64 \text{ mg/l} \rightarrow$ sensibel und $MHK > 64 \text{ mg/l} \rightarrow$ resistent. Anhand dieser Kriterien wurde aus den vorliegenden Daten für weitere Berechnungen die Variable „EUCAST_Nitrofur“ gebildet mit den möglichen Merkmalen 1= sensibel und 2= resistent.

Amoxicillin/Clavulansäure (nAMC): Der für diese Arbeit vorliegenden Datensatz enthielt für die Substanz Amoxicillin/Clavulansäure ausschließlich die Interpretation (S, I, R) und keine MHK-Werte, zur Auswertung wurde wie oben beschrieben die in den einzelnen Jahren dokumentierte Interpretation herangezogen (S, I und R für 2016 – 2018 und S, R ab 2019). Die EUCAST-Breakpoints aus Version 10.0 wurden in allen Untersuchungsjahren von den Testpanels abgedeckt. Proben mit Empfindlichkeitskategorie „i“ entsprachen in den Jahren 2016 bis einschließlich 2018 (Jahre in denen im Labor die MHK nach CLSI interpretiert wurden) einer MHK von 16 mg/l (siehe Tabelle 2) und konnten mit dieser Kenntnis daher analog zum Vorgehen bei Ampicillin, Pivmecillinam, Cefuroxim, Nitrofurantoin und Fosfomycin nach EUCAST Version 10.0. interpretiert werden, was unter den Maßstäben der genannten EUCAST Version (Breakpoints siehe Tabelle 3 Abschnitt 3.4.2) dann einer Kategorie „r“ entsprach. Für die Jahre 2019-2021 lagen einige einzelne Proben (2019 n=113, 2020 n=78, 2021 n=1) mit Empfindlichkeits-Kategorie „i“ vor, wenngleich es diese Kategorie nach EUCAST V.10.0. (sowie in den darauffolgenden Jahren bis dato) nicht gab. Möglicherweise war hier in Einzelfällen auf die CLSI-Interpretation zurückgegriffen worden. Folglich wurden auch für die Jahre 2019 bis 2021 Proben mit Empfindlichkeitskategorie „i“ im Sinne einer Daten-Harmonisierung der Kategorie „r“ zugeordnet.

Ciprofloxacin (nCIP): die Breakpoints aus EUCAST V.10.0 wurden in den Jahren 2016-2018 vom Testpanel nicht abgedeckt, da wie oben beschrieben im Labor von 2016 - 2018 nach CLSI interpretiert und so andere MHK gemessen wurden bzw. andere Substanz-Konzentrationen im Panel vorgelegt waren (1 mg/l und 2 mg/l, siehe Tabelle 2). Somit konnten die Breakpoints von EUCAST V.10.0 (0,25 mg/l und 0,5 mg/l) nicht auf die MHK-Werte aus den Jahren 2016 bis 2018 angewendet werden ohne falsch-resistente Ergebnisse zu produzieren. Daher wurden im Weiteren die übermittelten laborseitigen Interpretationen aller Erhebungsjahre ausgewertet (Merkmale S=sensibel, I=intermediäre Empfindlichkeit bzw. ab 2019 sensibel bei angepasster Dosierung/“increased exposure“ und R=resistent). Für die deskriptive Statistik wurde mit der Variable „nCIP“ (Merkmale 0= i, 1= sensibel, 2= resistent) gerechnet. → weitere Anpassung der Daten für die Regressionsanalyse siehe unten.

Cotrimoxazol (nSXT): Der für diese Arbeit vorliegenden Datensatz enthielt auch für die Substanz Cotrimoxazol ausschließlich die Interpretation (S, I, R) und keine MHK-Werte, zur Auswertung wurde wie oben beschrieben die in den einzelnen Jahren dokumentierte Interpretation herangezogen (S und R für 2016 – 2018 und S, I und R ab 2019). Angesichts gleichbleibender Breakpoints über alle Untersuchungsjahre wurden daher im Weiteren die übermittelten laborseitigen Empfindlichkeits-Interpretationen ausgewertet (Merkmale S=sensibel, I=intermediäre Empfindlichkeit bzw. ab 2019 sensibel bei angepasster Dosierung/“increased exposure“ und R=resistent). Für die deskriptive Statistik wurde mit der Variable „nSXT“ (Merkmale 0= i, 1=

sensibel, 2= resistent) gerechnet. → Anpassung der Daten für die Regressionsanalyse siehe unten.

Trimethoprim (nTRI): die Breakpoints aus EUCAST V.10.0 wurden in den Jahren 2016-2018 vom Testpanel nicht abgedeckt, da wie oben beschrieben im Labor von 2016 - 2018 nach CLSI interpretiert und so andere Breakpoints gemessen wurden bzw. andere Substanz-Konzentrationen im Panel vorgelegt waren (8 mg/l, siehe Tabelle 2). Somit konnten die Breakpoints von EUCAST V.10.0 (4 mg/l) nicht auf die gemessenen MHK-Werte aus den Jahren 2016 bis 2018 angewendet werden ohne falsch-resistente Ergebnisse zu produzieren. Daher wurden im Weiteren die übermittelten laborseitigen Interpretationen aller Erhebungsjahre ausgewertet (Merkmale S=sensibel, I=intermediäre Empfindlichkeit bzw. ab 2019 sensibel bei angepasster Dosierung/"increased exposure" und R=resistent). Für die deskriptive Statistik wurde mit der Variable „nTRI“ (Merkmale 0= i, 1= sensibel, 2= resistent) gerechnet. → Anpassung der Daten für die Regressionsanalyse siehe unten.

Die Interpretationen von Nitroxolin (nNIT) wurde für alle weiteren statistischen Berechnungen unverändert eingesetzt, da die Empfindlichkeitsbestimmung im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Substanzen nicht MHK-basiert erfolgt war (siehe Abschnitt 3.2.3) und daher keine Grundlage zur Anwendung von EUCAST Breakpoints vorhanden war.

b. Methoden deskriptive Statistik

Zunächst erfolgte eine umfassende deskriptive Datenanalyse in IBM® SPSS Statistics® Version 28. Zur Beschreibung metrischer Daten wurden die statistischen Kenngrößen Mittelwert und Standardabweichung, sowie Median und das 25%- bzw. 75%- Quantil bestimmt.

Mittelwerte wurden anhand des Zweistichproben-T-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede geprüft. Dafür wurde für Parameter wie Geschlecht und Alter eine Normalverteilung im Patientengut angenommen.

Bei nicht-metrischen Parametern wurden verteilungsunabhängige Tests wie der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Bivariate Zusammenhänge wurden mittels Korrelation nach Pearson berechnet. In dieser Arbeit wurden p-Werte < 0,05 als signifikant erachtet.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte bei Häufigkeitsverteilungen als Balken- oder Segmentdiagramm sowie mitunter auch als einfache Häufigkeiten-Tabelle. Zusammenhänge wurden in der Regel als Kreuztabelle dargestellt und optional als Balkendiagramm visualisiert.

Fehlende Werte wurden als „missing values“ vom Programm gekennzeichnet und für die verschiedenen statistischen Analysen nicht berücksichtigt.

Zu Beginn und Abschluss der statistischen Datenauswertung war eine methodische Beratung durch das Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB, Dr. K. Rosenberger) der Universität zu Köln wahrgenommen worden.

c. Variablenanpassung für die Regressionsanalyse:

Vorbereitend erfolgten aus methodischen Gründen notwendige Anpassungen der beteiligten Ziel-Variablen:

- Dichotomisierung von Antibiotika mit 3 Empfindlichkeits-Kategorien (Substanzen mit S, R und I) nach mikrobiologischen Kriterien. Hintergrund: für das verwendete statistische Verfahren (**binäre** logistische Regression) kann die abhängige Variable nur zwei Ausprägungen aufweisen.

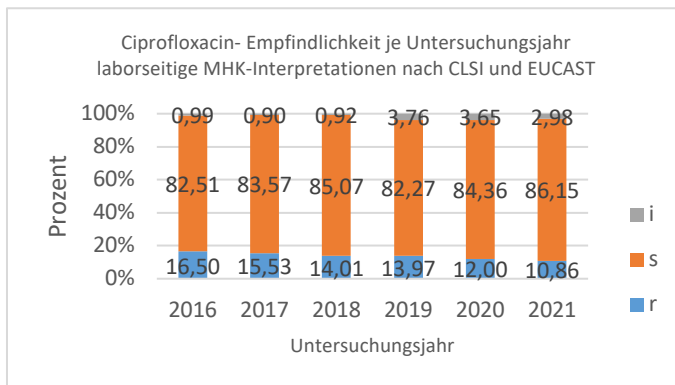
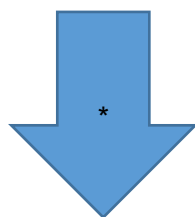


Abbildung 18: Empfindlichkeitsinterpretationen Ciprofloxacin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr



*-2016 bis 2018: „i“-Kategorie wird für Regressionsanalyse der Kategorie „r“ zugeordnet, da der zur Interpretation „i“ führende Breakpoint aus 2016-2018 nach CLSI (2 mg/l) in den Jahren ab 2019 (EUCAST, siehe Tab.3) der Kategorie „r“ zuzuordnen wäre und auch vor 2019 „i“ klinisch wie „r“ gehandhabt wurde

-2019 bis 2021: „i“-Kategorie wird für Regressionsanalyse der Kategorie „s“ zugeordnet, da die Breakpoints, die ab 2019 (EUCAST, siehe Tab.3) zur Interpretation „i“ geführt haben (<0,25 und > 0,5 mg/l) in 2016 bis 2028 (CLSI) der Kategorie „s“ zugeordnet worden wären und seit 2019 definitionsgemäß „i“ für „susceptible, increased exposure“ steht.

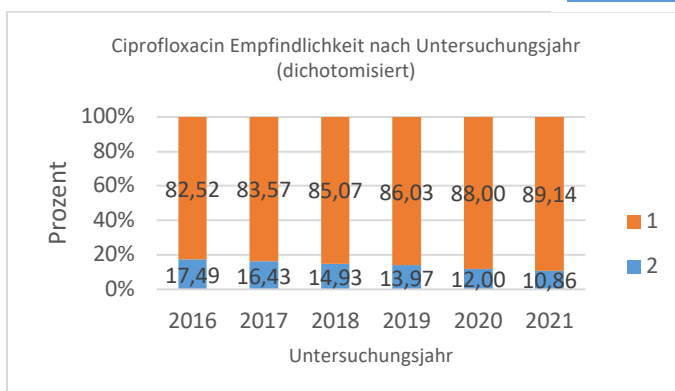


Abbildung 19: Empfindlichkeitsdaten Ciprofloxacin dichotomisiert in S und R

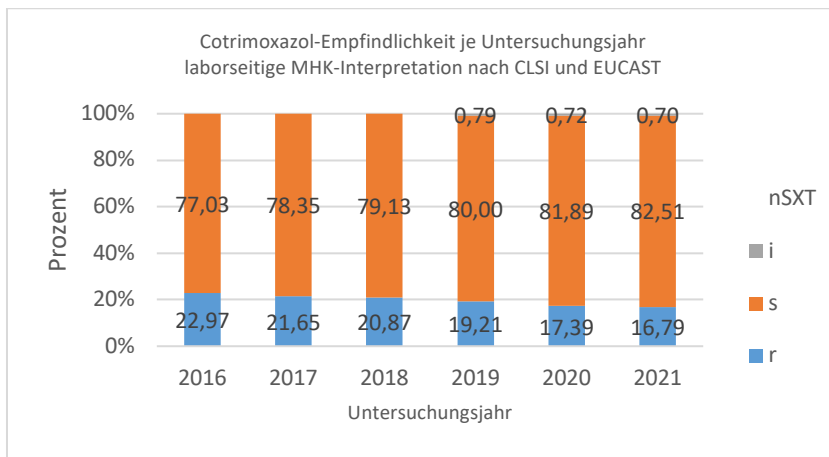
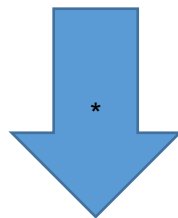


Abbildung 20: Empfindlichkeitsinterpretationen Cotrimoxazol nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr



*Jahre 2019 bis 2021: „i“-Kategorie (entsprechend MHK= 4 mg/l) wurde für Regressionsanalyse der Kategorie „r“ zugeordnet, da in den Jahren 2016-2018 eine MHK von 4 nach CLSI als r interpretiert wurde. Um die Daten vergleichbar zu machen, wurde sich an dieser Stelle entschieden, nach CLSI zu harmonisieren.

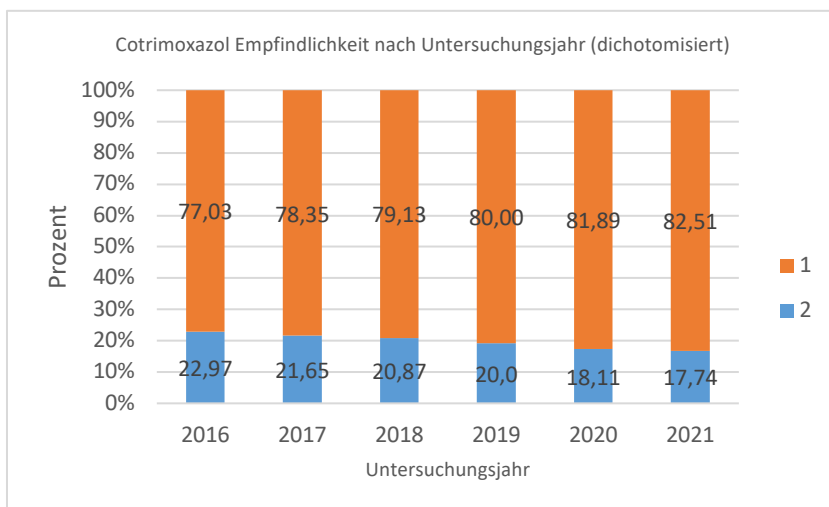


Abbildung 21: Empfindlichkeitsdaten Cotrimoxazol dichotomisiert in S und R

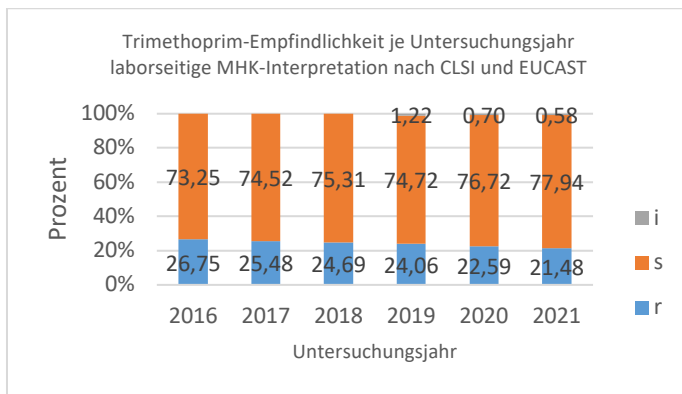
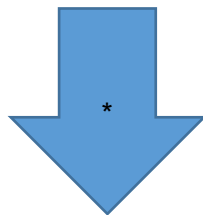


Abbildung 22: Empfindlichkeitsinterpretationen Trimethoprim nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr



* Jahre 2019 bis 2021: „i“-Kategorie (entsprechend einer MHK von 4 mg/l) wurde im Sinne einer harmonischen Dichotomisierung für die Regressionsanalyse der Kategorie „s“ zugeordnet, da diese MHK in den vorangehenden Jahren 2016 bis 2018 der Interpretation „s“ entsprach. Zusätzlich steht seit 2019 nach EUCAST „i“ definitionsgemäß für „susceptible, increased exposure“.

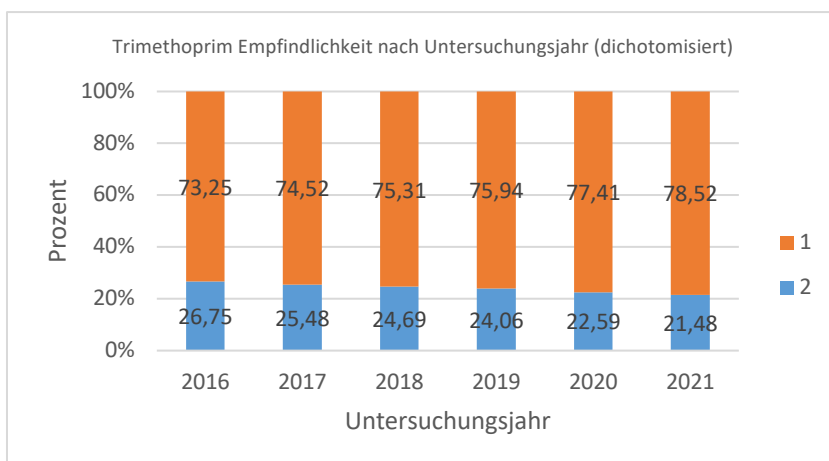


Abbildung 23: Empfindlichkeitsdaten Trimethoprim dichotomisiert in S und R

d. Methoden Regressionsanalyse:

Für die Prüfung eines statistischen Zusammenhanges der abhängigen Variablen (hier Empfindlichkeits-Variablen der untersuchten Antibiotika mit der jeweils binären Ausprägungen sensibel =1 und resistent =2, wie oben dargestellt) mit verschiedenen unabhängigen Variablen (Untersuchungsjahr, Alter, Geschlecht, Einsenderart, Materialart, Erregergruppen) wurde zunächst eine univariate logistische Regression des jeweiligen Antibiotikums (= abhängige Variable) mit jeder unabhängigen Variable einzeln durchgeführt. Abschließend erfolgte für jedes Antibiotikum eine multiple logistische Regressionsanalyse unter gleichzeitiger Einbeziehung aller unabhängigen Variablen. Auch hier wurden p-Werte < 0,05 als signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Der zur Auswertung herangezogene Gesamtdatensatz umfasste nach der oben beschriebenen Daten-Aufarbeitung 162268 Urinproben mit den dazugehörigen Merkmalen (Untersuchungsjahr, Postleitzahlbereich, Einsenderart, Geschlecht, Alter, Materialart, Keimname, Keimzahl, sofern vorhanden Angaben zur MHK der getesteten Antibiotika und/oder laborseitige Empfindlichkeitsinterpretation der hier untersuchten Antibiotika Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Pivmecillinam, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Trimethoprim, Fosfomicin, Nitrofurantoin und Nitroxolin).

Der zur Auswertung der Standard-Patientengruppe der gültigen S3-Leitlinie herangezogenen Datensatz (siehe Subgruppenbeschreibung Methodenteil) betrug 18401, entsprechend einem Anteil am Gesamtdatensatz von 11,3%, siehe auch Tabelle 77 Anhang.

Die Subgruppe wird separat ab Punkt 4.5. beschrieben, analysiert und mit dem Gesamtdatensatz verglichen.

Postleitzahlbereiche und regionale demografische Befunde:

Der überwiegende Großteil der Proben wurde standortentsprechend (Labor Dr. Wisplinghoff Köln) aus dem Postleitzahlgebiet 5 verarbeitet (69,3%), gefolgt vom Postleitzahlgebiet 4 (21,0%) und Postleitzahlgebiet 2 (8,4%). Die übrigen vertretenen Einsenderegionen (Postleitzahlgebiete 3, 6, 1 und 8) betrugen anteilig jeweils < 1% am abgebildeten Untersuchungsvolumen, wobei aus Region 8 nur insgesamt 2 Proben stammten, und diese Region im Weiteren nicht mehr mit aufgeführt wurde.

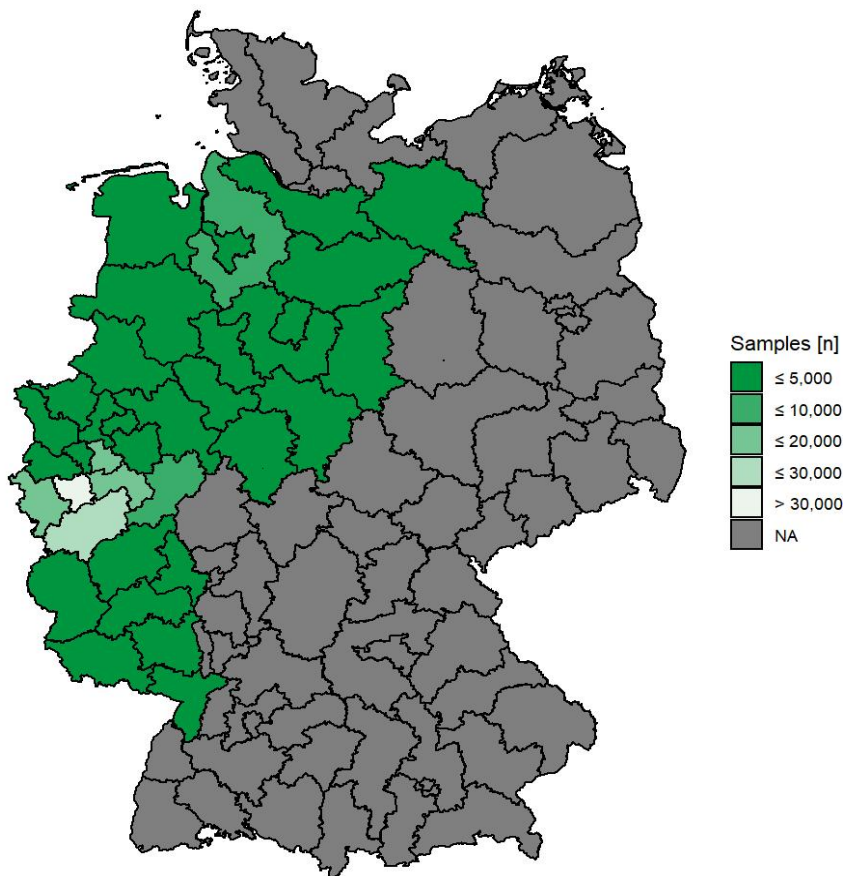


Abbildung 24: Regionale Einsender-Verteilung und Probenmenge nach Einsenderregion

Einheitlich war in allen Postleitzahlbereichen der Anteil von Proben des weiblichen Geschlechts größer, siehe Abschnitt Geschlechterverteilung (Tabelle 6). Die Altersstruktur war in den Postleitzahlbereichen mit relevanter Anzahl eingesandter Proben (>1000 eingesandte Proben im Untersuchungszeitraum) in etwa übereinstimmend, wobei verglichen mit Region 4 und 5 das Patientengut aus Postleitzahlregion 2 etwas älter war und in Postleitzahlregion 3 der Anteil der Altersgruppe 1 (0-10 Jahre) höher war als in den anderen Regionen (siehe Tab. 67, Anhang). Diese regionalen Unterschiede waren am ehesten auf die in den Postleitzahlbereichen jeweils nicht identischen Anteile einsendender Versorgungsbereiche zurückzuführen.

Einsenderart (Versorgungssektor)

Über den gesamten Untersuchungszeitraum stammten insgesamt knapp 55% der Proben aus dem ambulanten Versorgungssektor. Mit 36,6% aller Proben waren Einsendungen von Krankenhaus-Normalstationen am zweithäufigsten. 5,9% der gesamten Proben wurden aus Notaufnahmen eingeschickt und 2,5% von Intensivstationen, wobei sich bezüglich der Einsenderart formal regionale Unterschiede fanden (siehe Tabelle 5), die wie bei anderen regionalen Merkmalsunterschieden in erster Linie auf die jeweilige Vertragssituation des Labors in den einzelnen Postleitzahlgebieten zurückzuführen waren.

Tabelle 5: Anteile der einsendenden Versorgungsbereiche nach Postleitzahlgebiet

		Einsenderart nach Postleitzahlbereich					Gesamt
		Praxis/amb. Sektor	Notauf- nahme	Normalsta- tion	Intensiv- station		
PLZ- Bereich	1	Anzahl	343	0	0	0	343
		% von PLZ-Bereich	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
	2	Anzahl	3137	1142	8728	651	13658
		% von PLZ-Bereich	23,0%	8,4%	63,9%	4,8%	100,0%
		% der Gesamtzahl	1,9%	0,7%	5,4%	0,4%	8,4%
	3	Anzahl	1179	0	0	0	1179
		% von PLZ-Bereich	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
	4	Anzahl	22426	640	10491	509	34066
		% von PLZ-Bereich	65,8%	1,9%	30,8%	1,5%	100,0%
		% der Gesamtzahl	13,8%	0,4%	6,5%	0,3%	21,0%
	5	Anzahl	61508	7812	40205	2952	112477
		% von PLZ-Bereich	54,7%	6,9%	35,7%	2,6%	100,0%
		% der Gesamtzahl	37,9%	4,8%	24,8%	1,8%	69,4%
	6	Anzahl	456	0	0	0	456
		% von PLZ-Bereich	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%

Insgesamt fand sich hinsichtlich der Einsenderarten ein Geschlechterunterschied mit einem zusammengenommen größeren Anteil von Einsendungen aus dem stationären Sektor beim männlichen Geschlecht bzw. einem größeren Anteil von Einsendungen aus dem ambulanten Sektor beim weiblichen Geschlecht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in den einsendenden Versorgungsbereichen

		Geschlechtsverteilung Einsender			
		Praxis/ ambulanter Sektor	Notaufnahme	Normalstation	Intensivstation
M	Anzahl	15031	3657	16214	1331
	% von Geschlecht	41,5%	10,1%	44,7%	3,7%
	% der Gesamtzahl	9,3%	2,3%	10,0%	0,8%
W	Anzahl	73512	5931	43141	2779
	% von Geschlecht	58,6%	4,7%	34,4%	2,2%
	% der Gesamtzahl	45,5%	3,7%	26,7%	1,7%
Gesamt	Anzahl	88543	9588	59355	4110
	% von Geschlecht	54,8%	5,9%	36,7%	2,5%
	% der Gesamtzahl	54,8%	5,9%	36,7%	2,5%

Hinsichtlich der Altersverteilung innerhalb der hier klassifizierten Einsenderarten zeigte sich eine Zunahme des Anteils von Urinproben aus dem stationären Bereich ab der Altersgruppe der von 51-60 -Jährigen, dieser Effekt ließ sich bis zur Altersgruppe der ca. 90-Jährigen beobachten, umfasst damit die anteilig am stärksten im Gesamtdatensatz vertretenen Altersgruppen und nahm ab dem Alter von 90 Jahren wieder ab (Tabelle 7).

Tabelle 7: Probenherkunft je Altersgruppe nach Versorgungsbereich

		Prozentuale Verteilung der Einsenderarten bezogen auf Patientenalter					
		Praxis/ ambulanter Sektor	Notauf- nahme	Normal- station	Intensiv- station	Gesamt	
Altersgrup- pen	0-10	Anzahl	3434	77	359	3	3873
		% von Altersgruppen	88,7%	2,0%	9,3%	0,1%	100,0%
	11-20	Anzahl	2849	190	429	10	3478
		% von Altersgruppen	81,9%	5,5%	12,3%	0,3%	100,0%
	21-30	Anzahl	5834	558	973	29	7394
		% von Altersgruppen	78,9%	7,5%	13,2%	0,4%	100,0%
	31-40	Anzahl	5865	452	940	45	7302
		% von Altersgruppen	80,3%	6,2%	12,9%	0,6%	100,0%
	41-50	Anzahl	6645	543	1487	128	8803
		% von Altersgruppen	75,5%	6,2%	16,9%	1,5%	100,0%
	51-60	Anzahl	11262	958	3754	385	16359
		% von Altersgruppen	68,8%	5,9%	22,9%	2,4%	100,0%
	61-70	Anzahl	13990	1361	7088	767	23206
		% von Altersgruppen	60,3%	5,9%	30,5%	3,3%	100,0%
	71-80	Anzahl	20614	2395	16045	1286	40340
		% von Altersgruppen	51,1%	5,9%	39,8%	3,2%	100,0%
	81-90	Anzahl	15944	2462	22429	1253	42088
		% von Altersgruppen	37,9%	5,8%	53,3%	3,0%	100,0%
	91-100	Anzahl	2635	589	5863	206	9293
		% von Altersgruppen	28,4%	6,3%	63,1%	2,2%	100,0%
	>100	Anzahl	16	7	48	0	71
		% von Altersgruppen	22,5%	9,9%	67,6%	0,0%	100,0%
Gesamt		% der Gesamtzahl	54,9%	5,9%	36,6%	2,5%	100,0%

Geschlechterverteilung

Bezüglich der prozentualen Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zeigte sich bei den entsprechend kenntlich gemachten Einsendungen mit 77,5% ein deutliches Überwiegen von Proben des weiblichen Geschlechts, was auch der in dieser Geschlechtsgruppe höheren Prävalenz von Harnwegsinfektionen entspricht (siehe Abschnitt 2.1.1. Einleitung). 22,5% aller ausgewerteten Urinproben stammten von männlichen Individuen.

Diese Verteilung konnte auch ohne relevante Abweichungen in den einzelnen Untersuchungsjahren beobachtet werden, siehe Abschnitt 4.2.4 und Tabelle 12.

Altersverteilung

Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv betrug 67,33 Jahre, wobei die Männer im Mittel älter waren als die Frauen (Durchschnittsalter Männer 70,6 Jahre. Durchschnittsalter Frauen 66,4 Jahre), siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Altersverteilung Gesamtdatensatz

Altersverteilung Gesamtdatensatz (in Jahren)						
Geschlecht	Mittelwert	Median	N	Std.-Abweichung	min	max
männlich	70,6	75,0	36199	16,814	0	102
weiblich	66,4	74,0	125344	22,128	0	112
Insgesamt	67,3	74,0	161543	21,127	0	112

75,1 Prozent der ausgewerteten Proben stammten dabei von Patienten im Alter zwischen 50 und 90 Jahren, wobei die anteilig größte Gruppe die der 80 bis 89- Jährigen darstellte (25,9%), gefolgt von den 70 bis 79- Jährigen (24,9%), siehe Abbildung 25.

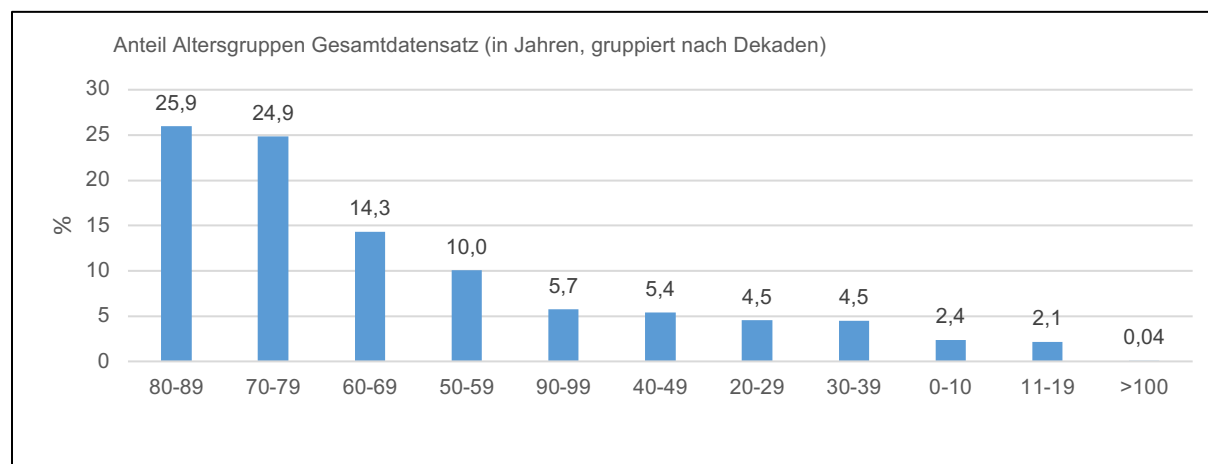


Abbildung 25: Prozentuale Altersverteilung nach Dekaden (Angabe in Prozent), Gesamtdatensatz

Der beobachtete Altersschwerpunkt ließ sich für beide Geschlechter verifizieren, fiel aber beim männlichen Geschlecht noch prononcierter aus (siehe Anhang Tab. 69).

Materialart

Beim überwiegenden Anteil der eingeschickten Proben handelte es sich gemäß den Angaben des Einsenders um spontanen Mittelstrahlurin (86,9%). Proben von Patienten mit einliegendem Dauerkatheter betrug der einsenderseitigen Kennzeichnung folgend anteilig 10,6%. Die übrigen Uringewinnungsverfahren waren prozentual deutlich weniger vertreten (Tabelle

9). Diese Verteilung war über den gesamten Untersuchungszeitraum im Wesentlichen konstant (Siehe Anhang Tab. 71)

Tabelle 9: Prozentuale Anteile der im Datensatz vertretenen Materialarten

Materialart				
	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Mittelstrahlurin	140932	86,9	86,9	86,9
Dauerkatheter	17177	10,6	10,6	97,4
Blasenpunktionsurin	2344	1,4	1,4	98,9
Beutelurin	1335	,8	,8	99,7
Einmalkatheter	461	,3	,3	100,0
Gültige gesamt	162250	100,0	100,0	
keine Angabe	18	,0		
total	162268	100,0		

Hinsichtlich der Uringewinnung ließ sich ein Geschlechterunterschied erkennen mit einem Größeren Anteil von Urinproben aus Dauerkathetern bei den männlichen Individuen (Männer 17,2%, Frauen 8,7%) und wie entsprechend der Anatomie zu erwarten anteilig mehr Beutelurinen vom männlichen Geschlecht (Männer 2,2%, Frauen 0,4%). Bei beiden Geschlechtern war aber insgesamt die Gewinnungsmethode spontaner Mittelstrahlurin die mit Abstand überwiegende Materialart (Frauen 89,0%, Männer 79,3%), siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Prozentuale Anteile der Uringewinnungsmethoden nach Geschlecht

Materialart nach Geschlecht								
			Mittelstrahlurin	Dauerkatheter	Einmalkatheter	Blasenpunktionsurin	Beutelurin	Gesamt
Geschlecht	M	Anzahl	28746	6229	40	415	800	36230
		% von Geschlecht	79,3%	17,2%	0,1%	1,1%	2,2%	100,0%
		% der Gesamtzahl	17,8%	3,9%	0,0%	0,3%	0,5%	22,4%
	W	Anzahl	111567	10931	421	1923	505	125347
		% von Geschlecht	89,0%	8,7%	0,3%	1,5%	0,4%	100,0%
		% der Gesamtzahl	69,0%	6,8%	0,3%	1,2%	0,3%	77,6%
Gesamt	Anzahl	140313	17160	461	2338	1305	161577	
	% von Geschlecht	86,8%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	86,8%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	

Spontaner Mittelstrahlurin war auch über alle Altersgruppen statistisch die häufigste Gewinnungsmethode, während Beutelurin vor allem in der Altersgruppe der 0 bis 10-Jährigen häufiger gewonnen wurde (wobei diese Art der Materialgewinnung per se mit einem hohen Maß an Kontamination in Verbindung gebracht wird, für die mikrobiologische Diagnostik daher prinzipiell wenig geeignet ist und vor allem in der Pädiatrie im Rahmen der Diagnostik im Säuglings-

und Kleinkindalter zum Einsatz kommt, wenn invasivere Gewinnungsmethoden nicht gerechtfertigt oder gewünscht sind und Mittelstrahlurin z.B. bei noch nicht entwickelter Blasenkontrolle zum Konsultationszeitpunkt nicht zu gewinnen ist) (40) und der Anteil von Urinproben aus Dauerkathetern ab einem Alter von 50 Jahren kontinuierlich anstieg (Tabelle 11).

Tabelle 11: Prozentuale Anteile der Uringewinnungsmethoden nach Altersgruppen

Uringewinnung nach Altersgruppen		Mittelstrahlurin	Dauerkatheter	Einmal-katheter	Blasen-punktionsurin	Beutelurin	Gesamt
0-10 J.	Anzahl	3516	53	16	50	238	3873
	% von Altersgruppen	90,8%	1,4%	0,4%	1,3%	6,1%	100,0%
11-20 J.	Anzahl	3323	68	10	69	8	3478
	% von Altersgruppen	95,5%	2,0%	0,3%	2,0%	0,2%	100,0%
21-30 J.	Anzahl	6951	218	14	195	13	7391
	% von Altersgruppen	94,0%	2,9%	0,2%	2,6%	0,2%	100,0%
31-40 J.	Anzahl	6908	230	9	141	13	7301
	% von Altersgruppen	94,6%	3,2%	0,1%	1,9%	0,2%	100,0%
41-50 J.	Anzahl	8124	475	27	140	34	8800
	% von Altersgruppen	92,3%	5,4%	0,3%	1,6%	0,4%	100,0%
51-60 J.	Anzahl	14710	1241	40	271	97	16359
	% von Altersgruppen	89,9%	7,6%	0,2%	1,7%	0,6%	100,0%
61-70 J.	Anzahl	20278	2329	64	351	182	23204
	% von Altersgruppen	87,4%	10,0%	0,3%	1,5%	0,8%	100,0%
71-80 J.	Anzahl	34579	4782	144	500	333	40338
	% von Altersgruppen	85,7%	11,9%	0,4%	1,2%	0,8%	100,0%
81-90 J.	Anzahl	34968	6120	112	528	355	42083
	% von Altersgruppen	83,1%	14,5%	0,3%	1,3%	0,8%	100,0%
90-100 J.	Anzahl	7463	1643	25	97	62	9290
	% von Altersgruppen	80,3%	17,7%	0,3%	1,0%	0,7%	100,0%
>100 J.	Anzahl	53	17	0	1	0	71
	% von Altersgruppen	74,6%	23,9%	0,0%	1,4%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	140873	17176	461	2343	1335	162188
	% von Altersgruppen	86,9%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%

Mittelstrahlurin war in allen Postleitzahlbereichen die häufigste Uringewinnungsmethode, wobei sich formal je nach regionaler Vertragssituation des Labors Abweichungen, z.B. in der Postleitzahlregion 2 (20,4% Proben aus Dauerkathetern) fanden. Region 5 zeigte insgesamt die größte Diversität und dürfte als einsendestärkste Postleitzahlregion (96159 Proben im Erhebungszeitraum) die tatsächliche Verteilung am ehesten widerspiegeln (siehe Anhang Tab. 70).

4.1.1 Deskriptive Statistik nach Untersuchungsjahren

Diese oben beschriebene Verteilung war über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg im Wesentlichen konstant. Einen umfassenden Überblick über die Datenstruktur- und Entwicklung innerhalb des Untersuchungszeitraumes und nach Jahren bietet Tabelle 12.

Tabelle 12: Übersicht Ergebnisse deskriptive Statistik Gesamtdatensatz und nach Erfassungsjahren

deskriptive Statistik Gesamtdatensatz							
Variablen und Merkmale	Gesamtdatensatz	2016	2017	2018	2019	2020	2021
demografische Daten							
weibliches Geschlecht (Anzahl Prozent)	125363 77,6	15626 78,8	20094 78,0	22460 77,8	25283 77,2	27059 76,8	14841 77,7
männliches Geschlecht (Anzahl Prozent)	36233 22,4	4225 21,3	5670 22,0	6404 22,2	7481 22,8	8188 23,2	4265 22,3
Alter Frauen Median Mittelwert (Jahre)	74 66,3	74 66,0	74 66,1	74 66,7	74 66,71	73 66,12	74 66,7
Alter Männer Median Mittelwert (Jahre)	75 70,5	75 70,2	75 70,2	75 71,0	75 70,9	74 70,6	75 70,5
Alter gesamt Median Mittelwert (Jahre)	74 67,3	74 66,9	74 70,0	74 67,5	74 67,7	73 67,1	74 67,5
Herkunft Probe nach PLZ-Bereich (Anzahl Prozent)							
Region 5	112477 69,3	13929 69,8	18006 69,5	19954 68,9	23110 70,2	24403 69,1	13075 68,4
Region 4	34066 21,0	4160 20,9	5719 22,1	6223 21,5	6621 20,1	7213 20,4	4130 21,6
Region 2	13658 8,4	1660 8,3	1985 7,7	2539 8,8	2807 8,5	3147 8,9	1520 7,9
Region 3	1179 0,7	162 0,8	158 0,6	185 0,6	243 0,7	274 0,8	157 0,8
Region 6	456 0,6	0 0,0	2 0,0	34 0,1	61 0,2	168 0,5	191 1,0
Region 1	343 0,2	35 0,2	37 0,1	27 0,1	53 0,2	135 0,4	56 0,3
Region 8	2 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	2 0,0	0 0,0	0 0,0
Einsender (Anzahl Prozent)							
Praxen/ambulante Versorgung	89133 54,9	10413 52,2	13501 52,1	15375 53,1	17930 54,5	20620 58,3	11294 59,0
Notaufnahme Krankenhaus	9594 5,9	884 4,4	1329 5,1	1559 5,4	2169 6,6	2402 6,8	1251 6,5
Normalstation Krankenhaus	59424 36,6	8123 40,7	10446 40,3	11335 39,1	11934 36,3	11468 32,4	6118 32,0
Intensivstation	4112 2,5	542 2,7	647 2,5	706 2,4	872 2,7	868 2,5	477 2,5
gesamt	162263 100	19962 100	25923 100	28975 100	32905 100	35358 100	19140 100
Bakterien-Gruppen (Anzahl Prozent)							
E.coli	109540 67,5	13525 67,8	17453 67,3	19485 67,2	21806 66,3	24078 68,1	13193 68,9
Klebsiella spp.	20391 12,6	2283 11,4	2952 11,4	3427 11,8	4481 13,6	4733 13,4	2515 13,1
Proteus spp.	10510 6,5	1215 6,1	1660 6,4	1898 6,6	2227 6,8	2267 6,4	1243 6,5
E.coli ESBL	9337 5,8	1276 6,4	1659 6,4	1961 6,8	1901 5,8	1710 4,8	830 4,3
Citrobacter spp.	4056 2,5	476 2,4	650 2,5	636 2,2	861 2,6	925 2,6	508 2,7
Enterobacter spp.	3886 2,4	593 3,0	770 3,0	707 2,4	709 2,2	732 2,1	375 2,0
ESBL (nicht E.coli) gesamt	1463 0,9	186 0,9	227 0,9	314 1,1	322 1,0	288 0,8	126 0,7
Morganella spp.	1115 0,7	151 0,8	210 0,8	207 0,7	221 0,7	207 0,6	119 0,6
Serratia spp.	1081 0,7	165 0,8	206 0,8	196 0,7	199 0,6	196 0,6	119 0,6
Sonstige	545 0,3	53 0,3	78 0,3	72 0,2	113 0,3	148 0,4	81 0,4
Providencia spp.	344 0,2	39 0,2	58 0,2	72 0,2	65 0,2	74 0,2	36 0,2
getestete antimikrobielle Substanz							
Ampicillin							
resistent (Anzahl Prozent)	84484 52,1	10737 53,8	13789 53,2	15280 52,8	17185 52,2	18084 51,2	9409 49,2
sensibel (Anzahl Prozent)	77720 47,9	9215 46,2	12110 46,8	13685 47,2	15717 47,8	17263 48,8	9730 50,8
Amoxicillin/Clavulansäure							
resistent (Anzahl Prozent)	33012 20,4	4489 22,6	5491 21,2	6000 20,7	6883 21,0	6739 19,1	3410 17,8
sensibel (Anzahl Prozent)	128853 79,6	15382 77,4	20366 78,8	22933 79,3	25909 79,0	28541 80,9	15722 82,2
Pivmecillinam*							
resistent (Anzahl Prozent)	25850 29,9				10207 32,0	10756 30,5	4887 25,5
sensibel (Anzahl Prozent)	60521 70,1				21716 68,0	24556 69,5	14249 74,5
Cefuroxim							
resistent (Anzahl Prozent)	21509 13,3	2879 14,5	3713 14,4	4144 14,4	4457 13,6	4233 12,0	2083 10,9
sensibel (Anzahl Prozent)	140301 86,7	16983 85,5	22031 85,6	24698 85,6	28425 86,4	31110 88,0	17054 89,9
Fosfomycin							
resistent (Anzahl Prozent)	7374 4,6	1070 5,4	1263 4,9	1291 4,5	1483 4,5	1471 4,2	796 4,2
sensibel (Anzahl Prozent)	154670 95,4	18790 94,6	24600 95,1	27642 95,5	31412 95,8	33879 95,8	18347 95,4
Nitrofurantoin							
resistent (Anzahl Prozent)	15798 9,7	2017 10,1	2547 9,8	2725 9,4	3148 9,6	3555 10,1	1806 9,4
sensibel (Anzahl Prozent)	146400 90,3	17902 89,9	23364 90,2	26245 90,6	29752 90,4	31799 89,9	17338 90,6
Nitroxolin**							
resistent (Anzahl Prozent)	49 3,7	0 0,0	1 1,3	3 1,9	14 5,0	19 4,2	12 3,4
sensibel (Anzahl Prozent)	1283 96,3	7 100,0	78 98,7	156 98,1	268 95,0	438 95,8	336 96,6
Trimethoprim							
resistent (Anzahl Prozent)	38915 24,1	5319 26,8	6573 25,5	7108 24,7	7897 24,1	7945 22,6	4073 21,5
sensibel (Anzahl Prozent)	121746 75,4	14562 73,2	19219 74,5	21681 75,3	24523 74,7	26983 76,7	14778 77,9
"I" (Anzahl Prozent)	756 0,5	0 0,0	0 0,0	0 0,0	401 1,2	245 0,7	110 0,6
Cotrimoxazol							
resistent (Anzahl Prozent)	31922 19,7	4585 23,0	5609 21,6	6046 20,9	6319 19,2	6149 17,4	3214 16,8
sensibel (Anzahl Prozent)	129655 79,9	15372 77,0	20304 78,4	22918 79,1	26321 80,0	28950 81,9	15790 82,5
"I" (Anzahl Prozent)	650 0,4	0 0,0	0 0,0	0 0,0	261 0,8	255 0,7	134 0,7
Ciprofloxazin							
resistent (Anzahl Prozent)	22286 13,7	3291 16,5	4024 15,5	4057 14,0	4595 14,0	4240 12,0	2079 10,9
sensibel (Anzahl Prozent)	136133 83,9	16460 82,5	21655 83,6	24641 85,1	27069 82,3	29818 84,4	16490 86,2
"I" (Anzahl Prozent)	3798 2,3	198 1,0	234 0,9	267 0,9	1238 3,7	1290 3,6	571 3,0
Materialgewinnung laut Auftrag							
Mittelstrahl	140932 86,9	17356 87,0	22668 87,5	25312 87,4	28529 87,7	30775 87,0	16292 85,1
Dauerkatheter	17177 10,6	2089 10,5	2598 10,0	2956 10,2	3557 10,8	3687 10,4	2290 12,0
Einmalkatheter	461 0,3	0 0,0	0 0,0	1 0,0	112 0,3	165 0,5	183 1,0
Blasenpunktion	2344 1,4	317 1,6	402 1,6	436 1,5	458 1,4	492 1,4	239 1,2
Klebebeutel	1335 0,8	198 1,0	250 1,0	267 0,9	247 0,8	237 0,7	136 0,7

* automatisierte MHK-Bestimmung erfolgte im Labor erst ab 2019, zuvor keine Empfindlichkeitstestungen von Pivmecillinam.

** geringe Datenmenge: Empfindlichkeit von Nitroxolin wird nicht routinemäßig bestimmt (explizite Einsenderanforderungen).

Untersuchungsjahre

Der Anteil untersuchter Proben am Gesamtdatensatz stieg von 2016 bis 2020 entsprechend eines zunehmenden Auftragsvolumens des Labors kontinuierlich an, das Untersuchungsjahr 2021 wurde aber aufgrund der ab Juli 2021 beginnenden retrospektiven Datenerhebung nur bis einschließlich Juni erfasst (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Probenanteil der jeweiligen Untersuchungsjahre am Gesamtdatensatz

Anteile der Untersuchungsjahre am Gesamtdatensatz				
	Anzahl ausgewerteter Proben	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
2016	19962	12,3	12,3	12,3
2017	25923	16,0	16,0	28,3
2018	28975	17,9	17,9	46,1
2019	32905	20,3	20,3	66,4
2020	35358	21,8	21,8	88,2
2021	19145*	11,8	11,8*	100,0
Gesamt	162268	100,0	100,0	

* 2021: Daten wurden bis einschließlich Juni 2021 erhoben

Postleitzahlbereiche

Der Probenanteil je einsendendem Postleitzahlbereich blieb über die hier untersuchten Jahre weitestgehend konstant (siehe Tabelle 12), Standort-entsprechend mit dem größten Anteil der Einsendungen aus Postleitzahlbereich 5 und 4 in allen Untersuchungsjahren. Ab 2017 kamen zusätzlich Einsendungen aus Postleitzahlregion 6 hinzu, jedoch in geringer und statistisch nicht relevanter Anzahl (Tab. 76 Anhang)

Einsenderart

Bezüglich der einsendenden Versorgungssektoren – und Bereiche zeigte sich ab 2018 eine leichte Zunahme des Anteils ambulanter Einsendungen bzw. Abnahme des Anteils von Einsendungen aus dem stationären Sektor, wobei der Anteil an Einsendungen von Intensivstationen im Wesentlichen konstant blieb. Dieser Effekt war ab 2020 deutlicher und konnte im gesamten darauffolgenden Untersuchungszeitraum beobachtet werden.

Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung war über den gesamten Erhebungszeitraum im Wesentlichen konstant, sodass für die einzelnen Untersuchungsjahre hinsichtlich des untersuchten Patientengutes eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet werden konnte bzw. keine populationsbezogenen Datenverzerrungen anzunehmen waren (Tabelle 12).

Altersverteilung

Auch die Altersstruktur des Patientenkollektivs war über die jeweiligen Untersuchungsjahre hinweg homogen, sodass eine gute statistische Vergleichbarkeit gewährleistet werden konnte bzw. keine populationsbezogenen Datenverzerrungen anzunehmen waren, siehe Tabelle 12.

4.2 Verteilung der vertretenen Isolate und Erregergruppen

Hinsichtlich der nachgewiesenen *Enterobacterales*-Isolate fanden sich für den Gesamtdatensatz mit 67,5% am häufigsten *E.coli*. Die zweithäufigste Keimgruppe war *Klebsiella spp.* (12,6%), gefolgt von *Proteus spp.* (6,5%) und *E.coli ESBL* (5,8%). *Citrobacter spp.* wurden in 2,5% aller Proben nachgewiesen und *Enterobacter spp.* in 2,4%. Der Anteil aller übrigen Keimgruppen betrug jeweils < 1% (Tabelle 14, Liste aller insgesamt nachgewiesenen Isolate siehe Anhang Tabelle 72).

Bemerkung: die am häufigsten nachgewiesenen Species bei nicht- *Enterobacterales* (welche in der vorliegenden Arbeit aber von der Analyse ausgeschlossen wurden) waren *Enterococcus faecalis* (n= 13857, 6,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 5036, 2,5%), *Streptococcus agalactiae* (n= 2522, 1,25%) und *Staphylococcus aureus* (n= 1757, 0,87%). *Staphylococcus saprophyticus* machte 0,55% aus (n=1114).

In der geschlechtergetrennten Betrachtung fanden sich deutliche Unterschiede mit einem diverseren Keimspektrum bei den Männern (Tabelle 15).

So machte der Anteil von *E.coli* bei Männern nur knapp die Hälfte aller nachgewiesenen Isolate aus (48,6%) aus, während er bei Frauen (alle Altersgruppen zusammen genommen) 71,9% betrug.

Der Anteil an ESBL-Bildnern (*E.coli* und übrige ESBL-Bildner) war bei den Männern höher (Männer: *E.coli ESBL* 6,8%, übrige ESBL-Bildner 1,7%, Frauen: *E.coli ESBL* 5,5%, übrige ESBL Bildner 0,7%).

Deutliche Geschlechtsunterschiede zeigten sich noch im Anteil der *Klebsiellen* (Männer 17,0%, Frauen 11,3%), *Enterobacter spp.* (Männer 4,7%, Frauen 1,7%), *Citrobacter spp.* (Männer 4,6%, Frauen 1,9%) und *Proteus spp.* (Männer 11,9%, Frauen 4,9%).

Tabelle 14: Prozentuale Anteile nachgewiesener Erregergruppen (Gesamtdatensatz)

Anteile Erregergruppen (Gesamtdatensatz)				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
E. coli	109540	67,5	67,5	67,5
Klebsiella spp.	20391	12,6	12,6	80,1
Proteus spp.	10510	6,5	6,5	86,5
E. coli ESBL	9337	5,8	5,8	92,3
Citrobacter spp.	4056	2,5	2,5	94,8
Enterobacter spp.	3886	2,4	2,4	97,2
sonstige ESBL-Bildner	1463	,9	,9	98,1
Morganella spp.	1115	,7	,7	98,8
Serratia spp.	1081	,7	,7	99,5
Sonstige	545	,3	,3	99,8
Providencia spp.	344	,2	,2	100,0
Gesamt	162268	100,0	100,0	

Tabelle 15: Geschlechtstrennte Verteilung nachgewiesener Erregergruppen

Erregerspektrum nach Geschlechtern			M	W
Erregergruppen	E.coli	Anzahl	17622	91406
		% von Geschlecht	48,6%	72,9%
	E.coli ESBL	Anzahl	2474	6834
		% von Geschlecht	6,8%	5,5%
	Übrige ESBL	Anzahl	627	833
		% von Geschlecht	1,7%	0,7%
	Klebsiella spp.	Anzahl	6167	14185
		% von Geschlecht	17,0%	11,3%
	Enterobacter spp.	Anzahl	1715	2159
		% von Geschlecht	4,7%	1,7%
	Serratia spp.	Anzahl	736	342
		% von Geschlecht	2,0%	0,3%
	Citrobacter spp.	Anzahl	1669	2378
		% von Geschlecht	4,6%	1,9%
	Proteus spp.	Anzahl	4302	6146
		% von Geschlecht	11,9%	4,9%
	Morganella spp.	Anzahl	556	557
		% von Geschlecht	1,5%	0,4%
	Providencia spp.	Anzahl	213	131
		% von Geschlecht	0,6%	0,1%
	Sonstige	Anzahl	152	392
		% von Geschlecht	0,4%	0,3%

Auswirkungen auf das Keimspektrum konnten auch für das Patientenalter beobachtet werden. So stellten *E.coli* zwar in allen Altersgruppen den größten Erregeranteil dar, nahmen anteilig

aber ab der Altersgruppe der 60 bis 70 Jährigen deutlich ab, während vor allem der Anteil von *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* hier zunahm (Tab.74 Anhang).

Eine Abwandlung des Erregerspektrums sah man erwartungsgemäß auch abhängig von der Einsenderart bzw. dem medizinischen Versorgungsbereich aus dem die Probe stammte. So war bei den Proben aus stationären Einrichtungen der Anteil vor allem von *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* und *Enterobacter spp.* größer, während der *E.coli*- Anteil entsprechend in den Urinproben aus stationären Einrichtungen geringer war (Tabelle 16).

Tabelle 16: Anteile nachgewiesener Erregergruppen nach Einsenderart

			Praxis/ ambulanter Sektor	Notauf- nahme	Normal- station	Intensiv- station	Gesamt
Erreger- gruppen	E.coli	Anzahl	65407	6148	35728	2254	109537
		% von Erregergruppen	59,7%	5,6%	32,6%	2,1%	100,0%
		% von Einsenderart	73,4%	64,1%	60,1%	54,8%	67,5%
		% der Gesamtzahl	40,3%	3,8%	22,0%	1,4%	67,5%
E.coli ESBL	E.coli ESBL	Anzahl	4575	549	3913	300	9337
		% von Erregergruppen	49,0%	5,9%	41,9%	3,2%	100,0%
		% von Einsenderart	5,1%	5,7%	6,6%	7,3%	5,8%
		% der Gesamtzahl	2,8%	0,3%	2,4%	0,2%	5,8%
Übrige ESBL	Übrige ESBL	Anzahl	583	116	715	49	1463
		% von Erregergruppen	39,8%	7,9%	48,9%	3,3%	100,0%
		% von Einsenderart	0,7%	1,2%	1,2%	1,2%	0,9%
		% der Gesamtzahl	0,4%	0,1%	0,4%	0,0%	0,9%
Klebsiell a spp.	Klebsiell a spp.	Anzahl	9734	1277	8664	714	20389
		% von Erregergruppen	47,7%	6,3%	42,5%	3,5%	100,0%
		% von Einsenderart	10,9%	13,3%	14,6%	17,4%	12,6%
		% der Gesamtzahl	6,0%	0,8%	5,3%	0,4%	12,6%
Entero- bacter spp.	Entero- bacter spp.	Anzahl	1501	243	1987	155	3886
		% von Erregergruppen	38,6%	6,3%	51,1%	4,0%	100,0%
		% von Einsenderart	1,7%	2,5%	3,3%	3,8%	2,4%
		% der Gesamtzahl	0,9%	0,1%	1,2%	0,1%	2,4%
Serratia spp.	Serratia spp.	Anzahl	306	100	614	61	1081
		% von Erregergruppen	28,3%	9,3%	56,8%	5,6%	100,0%
		% von Einsenderart	0,3%	1,0%	1,0%	1,5%	0,7%
		% der Gesamtzahl	0,2%	0,1%	0,4%	0,0%	0,7%
Citro- bacter spp.	Citro- bacter spp.	Anzahl	2028	224	1700	104	4056
		% von Erregergruppen	50,0%	5,5%	41,9%	2,6%	100,0%
		% von Einsenderart	2,3%	2,3%	2,9%	2,5%	2,5%
		% der Gesamtzahl	1,2%	0,1%	1,0%	0,1%	2,5%
Proteus spp.	Proteus spp.	Anzahl	4286	786	5034	404	10510
		% von Erregergruppen	40,8%	7,5%	47,9%	3,8%	100,0%
		% von Einsenderart	4,8%	8,2%	8,5%	9,8%	6,5%
		% der Gesamtzahl	2,6%	0,5%	3,1%	0,2%	6,5%

		Praxis/ ambulanter Sektor	Notauf- nahme	Normal- station	Intensiv- station	Gesamt
Morga- nella spp.	Anzahl	360	77	640	38	1115
	% von Erregergruppen	32,3%	6,9%	57,4%	3,4%	100,0%
	% von Einsenderart	0,4%	0,8%	1,1%	0,9%	0,7%
	% der Gesamtzahl	0,2%	0,0%	0,4%	0,0%	0,7%
Provi- dencia spp.	Anzahl	130	33	167	14	344
	% von Erregergruppen	37,8%	9,6%	48,5%	4,1%	100,0%
	% von Einsenderart	0,1%	0,3%	0,3%	0,3%	0,2%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	0,2%
Sonstige	Anzahl	223	41	262	19	545
	% von Erregergruppen	40,9%	7,5%	48,1%	3,5%	100,0%
	% von Einsenderart	0,3%	0,4%	0,4%	0,5%	0,3%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,0%	0,2%	0,0%	0,3%
Gesamt	Anzahl	89133	9594	59424	4112	162263
	% von Erregergruppen	54,9%	5,9%	36,6%	2,5%	100,0%
	% von Einsenderart	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	54,9%	5,9%	36,6%	2,5%	100,0%

Eine Verschiebung des Keimspektrums zeigte sich insbesondere auch abhängig von der zur Uringewinnung verwendeten Methode (Tabelle 17). So fanden sich namentlich bei Urinproben aus Dauerkathetern vor allem ein größerer Anteil von *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* und *Enterobacter spp.* mit entsprechend geringer ausgeprägter *E.coli*- Dominanz sowie anteilig mehr ESBL-Bildnern (*E.coli* und nicht-*E.coli*). Eine ähnliche Diversifizierung des Keimspektrums lag formal auch bei den Beutelurinen vor, hierbei sind aber die bereits genannten Limitierungen durch Kontamination zu bedenken.

Tabelle 17: Anteile nachgewiesener Erregergruppen nach Uringewinnungsmethode

Erregergruppen nach Uringewinnung			Mittelstrahl	Dauerkatheter	Einmal-katheter	Blasen-punktionsurin	Beutelurin	Gesamt
Erregergruppen	E. coli	Anzahl	98813	8396	328	1499	490	109526
		% von Materialart	70,1%	48,9%	71,1%	64,0%	36,7%	67,5%
		% der Gesamtzahl	60,9%	5,2%	0,2%	0,9%	0,3%	67,5%
	E. coli ESBL	Anzahl	7828	1248	23	138	99	9336
		% von Materialart	5,6%	7,3%	5,0%	5,9%	7,4%	5,8%
		% der Gesamtzahl	4,8%	0,8%	0,0%	0,1%	0,1%	5,8%
	Übrige ESBL	Anzahl	1095	310	3	22	33	1463
		% von Materialart	0,8%	1,8%	0,7%	0,9%	2,5%	0,9%
		% der Gesamtzahl	0,7%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%
	Klebsiella spp.	Anzahl	16829	2940	66	322	231	20388
		% von Materialart	11,9%	17,1%	14,3%	13,7%	17,3%	12,6%
		% der Gesamtzahl	10,4%	1,8%	0,0%	0,2%	0,1%	12,6%
	Enterobacter spp.	Anzahl	3013	707	7	85	74	3886
		% von Materialart	2,1%	4,1%	1,5%	3,6%	5,5%	2,4%
		% der Gesamtzahl	1,9%	0,4%	0,0%	0,1%	0,0%	2,4%
	Serratia spp.	Anzahl	700	313	1	24	43	1081
		% von Materialart	0,5%	1,8%	0,2%	1,0%	3,2%	0,7%
		% der Gesamtzahl	0,4%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
	Citrobacter spp.	Anzahl	3412	531	11	48	53	4055
		% von Materialart	2,4%	3,1%	2,4%	2,0%	4,0%	2,5%
		% der Gesamtzahl	2,1%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%
	Proteus spp.	Anzahl	7728	2331	22	176	253	10510
		% von Materialart	5,5%	13,6%	4,8%	7,5%	19,0%	6,5%
		% der Gesamtzahl	4,8%	1,4%	0,0%	0,1%	0,2%	6,5%
	Morganelia spp.	Anzahl	840	223	0	22	30	1115
		% von Materialart	0,6%	1,3%	0,0%	0,9%	2,2%	0,7%
		% der Gesamtzahl	0,5%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
Providencia spp.	Anzahl	226	93	0	2	23	344	
	% von Materialart	0,2%	0,5%	0,0%	0,1%	1,7%	0,2%	
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	
Sonstige	Anzahl	448	85	0	6	6	545	
	% von Materialart	0,3%	0,5%	0,0%	0,3%	0,4%	0,3%	
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	

Signifikante regionale Unterschiede fanden sich (unter den Einsenderegionen mit > 1000 Einsendungen, Postleitzahlbereiche 2, 4 und 5) hinsichtlich des Erregerspektrums nicht (Tab. 75 Anhang), wobei auch hier die entsprechenden Versorgungssektor- Zugehörigkeiten der örtlichen Einsender bei zu beobachtenden geringfügigen Verschiebungen des Keimspektrums (insbesondere Region 2) zu berücksichtigen sind.

4.2.1 Verteilung der vertretenen Isolate und Erregergruppen über die Jahre

Die prozentualen Anteile der nachgewiesenen Isolate war über den Erhebungszeitraum in den einzelnen Jahren recht konstant. Bei *E.coli* ESBL kam es von 2016 bis 2021 insgesamt zu einer Abnahme des Anteils um 1,5%. Für die übrigen ESBL-Bildner fand sich prozentual keine gleichgeartete Entwicklung, wobei seit 2019 auch für diese Gruppe ein milder Rückgang des Anteils zu erkennen war (Tabelle 12).

4.3 Auswertung antimikrobielle Resistenzsituation:

Die Empfindlichkeit der in dieser Arbeit untersuchten Erreger- Substanz Kombinationen bezogen auf den Gesamtdatensatz kann gemittelt über alle Untersuchungsjahre Tabelle 18 bzw. auch Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 18: Empfindlichkeitsdaten Gesamtdatensatz (gemittelt über alle Untersuchungsjahre)

getestete antimikrobielle Substanz (Gesamtdatensatz)		
Ampicillin		
	resistent (Anzahl Prozent)	84484 52,1
	sensibel (Anzahl Prozent)	77720 47,9
Amoxicillin/Clavulansäure		
	resistent (Anzahl Prozent)	33012 20,4
	sensibel (Anzahl Prozent)	128853 79,6
Pivmecillinam*		
	resistent (Anzahl Prozent)	25850 29,9
	sensibel (Anzahl Prozent)	60521 70,1
Cefuroxim		
	resistent (Anzahl Prozent)	21509 13,3
	sensibel (Anzahl Prozent)	140301 86,7
Fosfomycin		
	resistent (Anzahl Prozent)	7374 4,6
	sensibel (Anzahl Prozent)	154670 95,4
Nitrofurantoin		
	resistent (Anzahl Prozent)	15798 9,7
	sensibel (Anzahl Prozent)	146400 90,3
Nitroxolin**		
	resistent (Anzahl Prozent)	49 3,7
	sensibel (Anzahl Prozent)	1283 96,3
Trimethoprim		
	resistent (Anzahl Prozent)	38915 24,1
	sensibel (Anzahl Prozent)	121746 75,4
	"i" (Anzahl Prozent)	756 0,5
Cotrimoxazol		
	resistent (Anzahl Prozent)	31922 19,7
	sensibel (Anzahl Prozent)	129655 79,9
	"i" (Anzahl Prozent)	650 0,4

getestete antimikrobielle Substanz (Gesamtdatensatz)		
Ciprofloxacin		
resistent (Anzahl Prozent)		22286 13,7
sensibel (Anzahl Prozent)		136133 83,9
"i" (Anzahl Prozent)		3798 2,3

Hinsichtlich der antimikrobiellen Resistenzen fanden sich erwartungsgemäß alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede.

So nahm die Rate an resistenten Isolaten für alle untersuchten Antibiotika mit dem Alter zu, eine Ausnahme bildete hier substanzabhängig die Altersgruppe der 0 bis 10- Jährigen, in der vor allem auch für Nitrofurantoin, Trimethoprim und Cotrimoxazol vergleichsweise hohe Resistenzraten zu sehen waren (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Resistenzraten untersuchter Antibiotika nach Altersgruppen

			Altersgruppen (Jahre)											Gesamt
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	
Amoxicillin/ Clavulan- säure	S	Anzahl	3298	3047	6306	6169	7397	13202	18271	31367	32475	7220	55	128807
		% von Altersgruppen	85,4%	87,8%	85,5%	84,7%	84,1%	80,9%	78,9%	78,0%	77,4%	78,0%	77,5%	79,6%
	R	Anzahl	564	425	1069	1118	1395	3116	4884	8868	9500	2042	16	32997
		% von Altersgruppen	14,6%	12,2%	14,5%	15,3%	15,9%	19,1%	21,1%	22,0%	22,6%	22,0%	22,5%	20,4%
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	Gesamt
Ampicillin	S	Anzahl	2217	2051	4178	4114	4797	8089	10889	18201	18780	4334	41	77691
		% von Altersgruppen	57,3%	59,0%	56,5%	56,4%	54,5%	49,5%	46,9%	45,1%	44,6%	46,7%	57,7%	47,9%
	R	Anzahl	1653	1423	3215	3186	4004	8263	12311	22129	23289	4949	30	84452
		% von Altersgruppen	42,7%	41,0%	43,5%	43,6%	45,5%	50,5%	53,1%	54,9%	55,4%	53,3%	42,3%	52,1%
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	Gesamt
Pivmecilli- nam	S	Anzahl	1601	1346	2920	2969	3544	6652	8881	13878	15303	3377	22	60493
		% von Altersgruppen	75,0%	77,2%	77,5%	78,8%	77,5%	73,3%	69,5%	67,6%	66,8%	67,5%	57,9%	70,1%
	R	Anzahl	535	398	849	798	1029	2422	3889	6659	7622	1625	16	25842
		% von Altersgruppen	25,0%	22,8%	22,5%	21,2%	22,5%	26,7%	30,5%	32,4%	33,2%	32,5%	42,1%	29,9%
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	Gesamt
Cefuroxim	S	Anzahl	3569	3253	6799	6627	7954	14380	19940	34287	35538	7848	57	140252
		% von Altersgruppen	92,4%	93,8%	92,1%	91,0%	90,6%	88,1%	86,2%	85,3%	84,7%	84,7%	82,6%	86,7%
	R	Anzahl	295	214	584	657	827	1943	3190	5930	6430	1415	12	21497
		% von Altersgruppen	7,6%	6,2%	7,9%	9,0%	9,4%	11,9%	13,8%	14,7%	15,3%	15,3%	17,4%	13,3%
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	Gesamt
Ciprofloxacin	I	Anzahl	87	73	186	146	181	433	568	986	946	188	2	3796
		% von Altersgruppen	2,2%	2,1%	2,5%	2,0%	2,1%	2,6%	2,4%	2,4%	2,2%	2,0%	2,8%	2,3%
	S	Anzahl	3528	3188	6609	6534	7724	13851	19246	33238	34511	7602	55	136086
		% von Altersgruppen	91,1%	91,7%	89,4%	89,5%	87,8%	84,7%	83,0%	82,4%	82,0%	81,8%	77,5%	83,9%
	R	Anzahl	256	216	598	620	895	2068	3382	6109	6615	1501	14	22274
		% von Altersgruppen	6,6%	6,2%	8,1%	8,5%	10,2%	12,6%	14,6%	15,1%	15,7%	16,2%	19,7%	13,7%
			0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	Gesamt
Cotrimo- xazol	I	Anzahl	22	17	31	32	36	70	86	174	154	28	0	650
		% von Altersgruppen	0,6%	0,5%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,3%	0,0%	0,4%

		0-10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 71-80 81-90 91-100 >100 Gesamt												
	S	Anzahl	3076	2908	6103	6081	7287	13155	18419	31837	33261	7412	68	129607
		% von Altersgruppen	79,4%	83,6%	82,6%	83,3%	82,8%	80,4%	79,4%	78,9%	79,0%	79,8%	95,8%	79,9%
	R	Anzahl	774	553	1259	1186	1478	3129	4694	8323	8661	1849	3	31909
		% von Altersgruppen	20,0%	15,9%	17,0%	16,2%	16,8%	19,1%	20,2%	20,6%	20,6%	19,9%	4,2%	19,7%
Nitrofurantoin	S	Anzahl	3518	3265	7027	6977	8308	14999	20850	35987	37131	8216	63	146341
		% von Altersgruppen	90,9%	93,9%	95,1%	95,6%	94,4%	91,7%	89,9%	89,2%	88,3%	88,5%	88,7%	90,3%
	R	Anzahl	352	211	361	322	494	1355	2344	4340	4938	1071	8	15796
		% von Altersgruppen	9,1%	6,1%	4,9%	4,4%	5,6%	8,3%	10,1%	10,8%	11,7%	11,5%	11,3%	9,7%
Fosfomycin	S	Anzahl	3801	3396	7183	7100	8543	15804	22150	38169	39669	8732	65	154612
		% von Altersgruppen	98,3%	97,8%	97,3%	97,3%	97,1%	96,7%	95,6%	94,7%	94,4%	94,2%	91,5%	95,4%
	R	Anzahl	65	77	201	197	255	540	1024	2120	2345	541	6	7371
		% von Altersgruppen	1,7%	2,2%	2,7%	2,7%	2,9%	3,3%	4,4%	5,3%	5,6%	5,8%	8,5%	4,6%
Trimethoprim	I	Anzahl	9	6	18	11	27	73	108	196	250	57	1	756
		% von Altersgruppen	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	0,5%	0,6%	0,6%	1,4%	0,5%
	S	Anzahl	2835	2734	5687	5720	6890	12336	17370	29969	31171	6926	61	121699
		% von Altersgruppen	73,5%	78,9%	77,2%	78,7%	78,7%	75,7%	75,2%	74,7%	74,5%	75,0%	85,9%	75,4%
	R	Anzahl	1013	724	1658	1536	1841	3885	5609	9959	10415	2252	9	38901
		% von Altersgruppen	26,3%	20,9%	22,5%	21,1%	21,0%	23,8%	24,3%	24,8%	24,9%	24,4%	12,7%	24,1%
Nitroxolin	S	Anzahl	13	13	40	34	92	176	200	414	275	26		1283
		% von Altersgruppen	100,0%	92,9%	97,6%	97,1%	98,9%	96,7%	96,2%	95,0%	97,2%	96,3%		96,3%
	R	Anzahl	0	1	1	1	1	6	8	22	8	1		49
		% von Altersgruppen	0,0%	7,1%	2,4%	2,9%	1,1%	3,3%	3,8%	5,0%	2,8%	3,7%		3,7%

Erregerisolate aus Urinen männlicher Individuen wiesen für alle untersuchten Substanzen eine höhere Resistenzrate auf (Tabelle 20), in erster Linie zurückzuführen auf das oben beschriebene Keimspektrum bei Männern mit größeren Anteilen intrinsisch resistenter Erreger (siehe hierzu auch Tabelle 15).

Rein deskriptiv war dieses Phänomen bei Fosfomycin, Cotrimoxazol, Trimethoprim und Nitroxolin am geringsten ausgeprägt.

Am höchsten war die Rate resistenter Erreger aus Urinproben des männlichen Geschlechtes bei Ampicillin (62,1%), was ganz wesentlich auf den höheren Anteil intrinsisch Ampicillin-resistenter Spezies bei Männern zurückzuführen ist. Die Kombination eines Betalaktamase-Inhibitors zum Aminopenicillin (hier Amoxicillin/Clavulansäure) konnte die Rate resistenter Isolate um die Hälfte reduzieren (Anteil Amoxicillin/Clavulansäure-resistenter Isolate bei Männern 29,4%).

Bei Frauen war der Effekt des BLI noch ausgeprägter (Ampicillin-resistente Isolate 49,2%, Amoxicillin/Clavulansäure-resistente Isolate 17,8%).

Tabelle 20: Resistenzanteile (alle Erregergruppen zusammen betrachtet) untersuchter Antibiotika nach Geschlecht (Gesamtdatensatz)

Antimikrobielle Resistenzrate nach Geschlecht (Gesamtdatensatz)					
			Geschlecht		Gesamt
			M	W	
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	Anzahl	25513	102751	128264
		% von Geschlecht	70,6%	82,2%	79,6%
	R	Anzahl	10605	22324	32929
		% von Geschlecht	29,4%	17,8%	20,4%
Ampicillin	S	Anzahl	13722	63601	77323
		% von Geschlecht	37,9%	50,8%	47,9%
	R	Anzahl	22493	61717	84210
		% von Geschlecht	62,1%	49,2%	52,1%
Pivmecillinam	S	Anzahl	11815	48490	60305
		% von Geschlecht	60,0%	73,0%	70,1%
	R	Anzahl	7882	17898	25780
		% von Geschlecht	40,0%	27,0%	29,9%
Cefuroxim	S	Anzahl	28505	111182	139687
		% von Geschlecht	79,0%	88,9%	86,7%
	R	Anzahl	7598	13856	21454
		% von Geschlecht	21,0%	11,1%	13,3%
Nitrofurantoin	S	Anzahl	29838	115963	145801
		% von Geschlecht	82,4%	92,5%	90,3%
	R	Anzahl	6382	9343	15725
		% von Geschlecht	17,6%	7,5%	9,7%
Fosfomycin	S	Anzahl	34089	119933	154022
		% von Geschlecht	94,2%	95,8%	95,4%
	R	Anzahl	2089	5262	7351
		% von Geschlecht	5,8%	4,2%	4,6%
Ciprofloxacin	I	Anzahl	954	2833	3787
		% von Geschlecht	2,6%	2,3%	2,3%
	S	Anzahl	28721	106765	135486
		% von Geschlecht	79,4%	85,2%	83,9%
	R	Anzahl	6507	15712	22219
		% von Geschlecht	18,0%	12,5%	13,8%
Cotrimoxazol	I	Anzahl	149	500	649
		% von Geschlecht	0,4%	0,4%	0,4%
	S	Anzahl	28497	100565	129062
		% von Geschlecht	78,8%	80,2%	79,9%

	R	Anzahl	7540	24251	31791
		% von Geschlecht	20,8%	19,4%	19,7%

Trimethoprim	I	Anzahl	297	455	752
		% von Geschlecht	0,8%	0,4%	0,5%
	S	Anzahl	26633	94556	121189
		% von Geschlecht	74,0%	75,8%	75,4%
	R	Anzahl	9068	29685	38753
		% von Geschlecht	25,2%	23,8%	24,1%

Nitroxolin	S	Anzahl	410	873	1283
		% von Geschlecht	95,6%	96,7%	96,3%
	R	Anzahl	19	30	49
		% von Geschlecht	4,4%	3,3%	3,7%

Die Resistenzraten unterschieden sich bei allen Substanzen mehr oder weniger stark zwischen den verschiedenen hier klassifizierten Einsenderarten.

Ausgenommen Trimethoprim, Cotrimoxazol und Fosfomycin waren bei allen untersuchten Substanzen im stationären Versorgungsbereich höhere Resistenzraten als im ambulanten Sektor zu dokumentieren und die höchsten Resistenzanteile (Spezies-unspezifisch) in Urinproben von Intensivstationen nachzuweisen. Zu Nitroxolin gab es wie im Methodenteil beschrieben generell fast ausschließlich Daten aus dem ambulanten Sektor.

4.4 Resistenzentwicklung der einzelnen Antibiotika von 2016 bis 2021 (inklusive binär logistischer Regressionsanalyse)

Für die folgenden Resistenzstatistiken im Jahresverlauf wurde zum Zweck der Vergleichbarkeit von allen untersuchten Substanzen die Empfindlichkeits- Kategorien S (sensibel) oder R (resistent) betrachtet, also bei Substanzen mit ursprünglicher Ausprägung S, I und R die dichotomisierte Variable verwendet (Methodik diesbezüglich siehe Abschnitt 3.4.3.).

Die Resistenzentwicklungen der untersuchten Substanzen von 2016 bis 2021 sind im Folgenden einzeln für jedes Antibiotikum dargestellt mit Angabe der jeweiligen Resistenzanteile aller im Datensatz vertretenen Erregergruppen.

Enthalten ist für jede Substanz in der tabellarischen Darstellung zusätzlich eine Übersicht der resistenten Anteile (aller Erregergruppen zusammengenommen) für die hier untersuchten medizinischen Versorgungsbereiche bzw. Einsenderarten (Ergebnisse siehe jeweils Unterpunkte a).

Für jedes Antibiotikum waren mittels binär logistischer Regressionsanalyse erst **univariat** die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Einflussvariablen (Untersuchungsjahr, Einsenderart, Alter, Geschlecht, Materialart, Erregergruppe) und der Merkmalsausprägung **resistent** des jeweiligen Antibiotikums geprüft worden (Ergebnisse siehe jeweils Unterpunkte b).

Darauf basierend wurde die Assoziation zwischen Resistenz (abhängige Variable) und Untersuchungsjahr adjustiert für Alter, Geschlecht, etc. (unabhängige Variablen) für jedes Antibiotikum mithilfe einer multiplen logistischen Regression analysiert (Ergebnisse siehe jeweils Unterpunkte c).

Hinweis: Enterobacterales, für die es nach EUCAST keine eigenen Breakpoints gab, wurden in der vorliegenden Arbeit (wie schon im Methodenteil beschrieben) analog zu *E. coli* orientierend anhand der gemessenen MHK bewertet.

Es wurden für die von uns per automatisiert gemessener MHK interpretierten Antibiotika (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam, Ampicillin, Cefuroxim) keine EUCAST- expert rules (siehe Anhang) angewendet, sondern strikt nach MHK unter Verwendung der *E.coli*- Breakpoints für alle Isolate interpretiert.

So kommt es z.B. zu einem geringen Anteil von formal Ampicillin- sensiblen ESBL-*E.coli* (die in der Labor-Routine standardmäßig als (intrinsisch) resistent interpretiert werden). Seit 2022 hat EUCAST jedoch den Begriff „intrinsisch resistent“ verlassen und fordert Nachtestungen der entsprechenden Spezies (siehe expert rules, Anhang)

4.4.1 Ampicillin

a. Resistenzstatistik

Für die im Datensatz anteilig größte Erregergruppe *E.coli* (siehe Abschnitt 4.1.6, Tabelle 21) konnte ein kontinuierlicher Rückgang resistenter Isolate von 2016 bis 2021 um 4,6% festgestellt werden, wobei die Ampicillin-Resistenz von *E.coli* in Urinproben auch zum Ende der Datenerhebung mit > 35,6% resistenter Isolate zweifelsohne noch ausgeprägt war.

Auch bei *Proteus spp.* wurde von 2016 bis 2021 eine Abnahme des Anteils resistenter Isolate in ähnlicher Größenordnung gesehen (- 4,5%) (Tabelle 21).

Hinsichtlich der Versorgungsbereiche findet sich für Ampicillin über alle Jahre und hier vertretenen medizinischen Sektoren ein sehr hoher Anteil resistenter Erreger. Zwar lässt sich für alle Einsenderarten von 2016 bis 2021 ein milder Rückgang dieser Anteile dokumentieren, Werte unter 50% fanden sich insgesamt aber nur im ambulanten Bereich (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ampicillin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahre													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E.coli</i>	5429	40,2%	6808	39,0%	7518	38,6%	8163	37,4%	8846	36,7%	4697	35,6%	41461	37,9%
<i>E.coli</i> ESBL	1268	99,5%	1653	99,7%	1950	99,4%	1872	98,5%	1688	98,7%	807	97,2%	9238	99,0%
übrige ESBL	186	100,0%	227	100,0%	314	100,0%	322	100,0%	288	100,0%	126	100,0%	1463	100,0%
<i>Klebsiella spp.</i>	2129	93,3%	2797	94,8%	3220	94,0%	4306	96,1%	4551	96,2%	2327	92,5%	19330	94,8%
<i>Enterobacter spp.</i>	502	84,8%	660	85,7%	590	83,6%	559	78,8%	593	81,1%	291	77,6%	3195	82,3%
<i>Serratia spp.</i>	137	83,0%	191	92,7%	183	93,4%	177	88,9%	179	91,3%	112	94,1%	979	90,6%
<i>Citrobacter spp.</i>	419	88,0%	570	87,7%	556	87,4%	724	84,1%	824	89,1%	435	85,6%	3528	87,0%
<i>Proteus spp.</i>	470	38,7%	595	36,0%	655	34,5%	758	34,1%	790	34,9%	425	34,2%	3693	35,2%
<i>Morganella spp.</i>	144	95,4%	200	95,2%	204	98,6%	214	96,8%	202	98,1%	115	96,6%	1079	96,9%
<i>Providencia spp.</i>	24	61,5%	35	60,3%	37	51,4%	29	44,6%	30	40,5%	16	44,4%	171	49,7%
Sonstige	29	54,7%	53	67,9%	53	73,6%	61	54,0%	93	63,3%	58	71,6%	347	63,8%
Einsenderart:														
ambulant	5199	50,0%	6546	48,5%	7551	49,1%	8716	48,6%	9797	47,5%	5199	46,0%	43008	48,3%
Notaufnahme	462	52,3%	723	54,4%	861	55,2%	1170	53,9%	1307	54,4%	626	50,0%	5149	53,7%
Normalstation	4740	58,4%	6133	58,8%	6422	56,7%	6777	56,8%	6437	56,1%	3311	54,1%	33820	56,9%
Intensivstation	336	62,0%	387	59,9%	446	63,3%	522	59,9%	543	62,6%	271	56,9%	2505	61,0%
Gesamt	10737	53,8%	13789	53,2%	15280	52,8%	17185	52,2%	18084	51,2%	9407	49,2%	84482	52,1%

b. univariate Regressionsanalyse:

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Ampicillin folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Die Befunde der deskriptiven Statistik bestätigend fand sich für Ampicillin insgesamt eine sig-

nifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten resistenter Isolate (Spezies-unspezifisch) von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR: 0,967, 95%-KI von Exp(B): 0,961-0,973).

Einfluss der Einsenderart:

Für alle Einsenderarten zeigte sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz), die Wahrscheinlichkeit war hier bei Proben von Intensivstationen am höchsten (Exp(B)=OR: 1,674 (95%KI: 1,570- 1,785)), siehe Tabelle 22.

Tabelle 22: Univariate logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach Einsenderart

Logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach Einsenderart						
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	95%-KI von Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ambulanter Sektor (Referenz)			1217,685		<,001	
Notaufnahme	,217	,022	101,499	1,191- 1,296	<,001	1,242
Normalstation	,349	,011	1071,414	1,388- 1,447	<,001	1,418
Intensivstation	,515	,033	248,600	1,570- 1,785	<,001	1,674
Konstante	-,069	,007	107,111	1	<,001	,933

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Die Einflußvariable männliches Geschlecht zeigte für Ampicillin univariat eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B)= OR: 1,741 (95%KI: 1,652- 1,741, p<0,01).

Einfluss des Patientenalters:

Das Risiko für das Auftreten antimikrobieller Resistenzen war auch bei Ampicillin mit einem zunehmenden Patientenalter assoziiert (Exp(B) bzw. OR: 1,008 (95%KI: 1,007- 1,008).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Risiko für resistente Isolate war bei Ampicillin deutlich beeinflusst durch die Art der Probengewinnung mit dem höchsten Resistenzrisiko bei Proben aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B) bzw. OR= 1,572 und 1,778, 95%KI siehe Tabelle 30) verglichen mit spontanem Mittelstrahlurin (Referenz), so ist die relative Wahrscheinlichkeit für antimikrobielle Resistenzen bei Katheterurinen 57,2% höher als bei spontanem Mittelstrahlurin usw., siehe Tabelle 23.

Tabelle 23: Univariate logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach verwendeter Uringewinnungsmethode (Materialart)

Logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach Materialart								
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			834,117	4	<,001			
Dauerkatheter	,452	,017	743,804	1	<,001	1,572	1,522	1,624
Einmalkatheter	-,034	,093	,135	1	,713	,966	,805	1,160
Blasenpunktionsurin	,143	,042	11,689	1	<,001	1,154	1,063	1,252
Beutelurin	,576	,058	100,091	1	<,001	1,778	1,589	1,990
Konstante	,030	,005	31,571	1	<,001	1,030		

Einfluss des Isolates bzw. der Erregerart:

Die Ampicillin-Resistenz war signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt), was unter anderem auch auf bekannte intrinsische Resistenzen einiger Spezies zurückzuführen ist.

c. Multiple Regressionsanalyse:

Da für alle untersuchten Variablen in der univariaten Regressionsanalyse (erwartungsgemäß) ein Einfluss gezeigt werden konnte, wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen.

Auch adjustiert nach diesen Einflussvariablen zeigte sich für Ampicillin insgesamt eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit für resistente Isolate über den Beobachtungszeitraum (Exp(B) bzw. OR= 0,965, RegressionskoeffizientB -0,035), siehe Tabelle 24.

Tabelle 24: Entwicklung Resistenzrisiko Ampicillin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Ampicillin						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B) (95%KI von ExpB)
Untersuchungsjahr	-,035	,004	88,989	1	<,001	0,965 (0,958- 0,972)
Geschlecht (männlich)	,211	,016	167,370	1	<,001	1,235 (1,196- 1,275)
Alter	,003	,000	68,423	1	<,001	1,003 (1,002- 1,003)
Mittelstrahlurin (= Referenz)			53,133	4	<,001	
Dauerkatheter	,164	,023	48,496	1	<,001	1,178 (1,125- 1,233)
Einmalkatheter	,051	,108	,220	1	,639	1,052 (0,851- 1,300)
Blasenpunktionsurin	,064	,055	1,370	1	,242	1,067 (0,957- 1,188)
Beutelurin	,188	,078	5,766	1	,016	1,207 (1,035- 1,407)
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			60,665	3	<,001	
Notaufnahme	,023	,029	,669	1	,413	1,024 (0,968- 1,082)
Normalstation	,114	,015	57,580	1	<,001	1,120 (1,088- 1,154)
Intensivstation	,129	,044	8,452	1	,004	1,137 (1,043- 1,240)
Erregergruppen (Referenz = E.coli)			15068,950	10	,000	
E.coli ESBL	4,887	,109	2020,548	1	,000	132,528 (107,095- 164,001)
Übrige ESBL Bildner	21,599	1185,278	,000	1	,985	2399469719,133 (n.a.)
Klebsiella spp.	3,388	,036	8867,613	1	,000	29,604 (27,589- 31,767)
Enterobacter spp.	1,899	,047	1624,860	1	,000	6,678 (6,089- 7,324)
Serratia spp.	2,505	,113	490,839	1	<,001	12,241 (9,808- 15,277)
Citrobacter spp.	2,326	,052	2038,830	1	,000	10,235 (9,252- 11,322)
Proteus spp.	-,220	,024	81,540	1	<,001	,802 (0,765- 0,842)
Morganella spp.	3,661	,180	412,341	1	<,001	38,910 (27,327- 55,403)
Providencia spp.	,291	,122	5,644	1	,018	1,337 (1,052- 1,699)
Sonstige	,939	,096	96,483	1	<,001	2,557 (2,121- 3,085)
Konstante	70,499	7,554	87,108	1	<,001	414508113265781470000000000000,000

n.a.= not applicable

4.4.2 Amoxicillin/Clavulansäure

a. Resistenzstatistik

Bei AMC zeigte *E.coli* von 2016 bis 2021 ebenfalls eine Abnahme des Anteils resistenter Isolate (- 3,2%). Ein formaler leichter Wiederanstieg resistenter *E.coli*- Anteile in 2019 erscheint hier auch im Rahmen der unter 3.4.1 geschilderten Panel-Umstellung plausibel. Der Trend rückläufiger Resistenzen setzt sich dann ab 2019 bis 2021 fort.

Proteus spp. und *Citrobacter spp.* zeigten von 2016 bis 2021 jeweils eine Abnahme resistenter Anteile (- 6,1% bzw. - 4,4%), wobei sich bei *Citrobacter spp.* ein stetiger Trend erst ab 2019 beobachten ließ.

Der Anteil AMC-resistenter *Klebsiella spp.* nahm von 2016 bis 2021 um 5,8% zu.

Hinsichtlich der Versorgungsbereiche lässt sich für den ambulanten Sektor über den Beobachtungszeitraum eine Abnahme AMC-resistenter Erregeranteile konstatieren. Im stationären Bereich zeigt sich ein leicht rückläufiger Resistenzanteil bei Urinen von Normalstationen (2016: 27,7%, 2021 22,1%) aber nicht bei Urinen von Intensivstationen (2016: 25,3%, 2021: 25,4%), die auch insgesamt über alle Jahre (ausgenommen 2016) der Versorgungsbereich mit dem vergleichsweise höchsten Anteil AMC-resistenter Keime waren (Tabelle 25 und Tabelle 26).

Tabelle 25: AMC: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E. coli	1611	11,9%	1683	9,6%	1774	9,1%	2270	10,4%	2307	9,6%	1152	8,7%	10797	9,9%
E. coli ESBL	1276	100,0%	1659	100,0%	1961	100,0%	1899	99,9%	1709	100,0%	830	100,0%	9334	100,0%
übrige ESBL	186	100,0%	227	100,0%	314	100,0%	322	100,0%	288	100,0%	126	100,0%	1463	100,0%
Klebsiella spp.	241	10,6%	265	9,0%	364	10,6%	714	16,0%	740	15,7%	413	16,4%	2737	13,5%
Enterobacter spp.	593	100,0%	769	99,9%	706	99,9%	701	98,9%	714	97,7%	370	98,7%	3853	99,2%
Serratia spp.	165	100,0%	206	100,0%	196	100,0%	195	98,0%	193	98,5%	116	97,5%	1071	99,1%
Citrobacter spp.	180	37,8%	285	43,8%	239	37,6%	353	41,4%	372	40,5%	169	33,4%	1598	39,6%
Proteus spp.	121	10,0%	161	9,7%	174	9,2%	111	5,0%	82	3,6%	49	3,9%	698	6,6%
Morganella spp.	151	100,0%	210	100,0%	207	100,0%	221	100,0%	207	100,0%	119	100,0%	1115	100,0%
Providencia spp.	39	100,0%	58	100,0%	72	100,0%	65	100,0%	74	100,0%	36	100,0%	344	100,0%
Sonstige	17	32,1%	34	43,6%	35	48,6%	32	28,3%	53	35,8%	30	37,0%	201	36,9%
Einsenderart:														
ambulant	1971	18,9%	2306	17,1%	2613	17,0%	3153	17,6%	3296	16,0%	1707	15,1%	15046	16,9%
Notaufnahme	224	25,3%	278	20,9%	335	21,5%	507	23,5%	498	20,8%	229	18,3%	2071	21,6%
Normalstation	2248	27,7%	2785	26,7%	2879	25,4%	2979	25,1%	2698	23,6%	1353	22,1%	14942	25,2%
Intensivstation	137	25,3%	188	29,1%	215	30,5%	244	28,0%	247	28,6%	121	25,4%	1152	28,0%
Gesamt	4580	22,9%	5557	21,4%	6042	20,9%	6883	21,0%	6739	19,1%	3410	17,8%	33211	20,5%

b. Univariate Regressionsanalyse:

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Amoxicillin/Clavulansäure folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Die Befunde der deskriptiven Statistik bestätigend fand sich für Amoxicillin/Clavulansäure eine signifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten resistenter Isolate (Spezies-unspezifisch) von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,946 (95%KI: 0,939-0,954).

Einfluss der Einsenderart:

Für alle Einsenderarten zeigte sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz). Die Wahrscheinlichkeit war hier auch für Amoxicillin/Clavulansäure bei Proben von Intensivstationen am höchsten (Exp(B)/OR= 1,917 (95%KI: 1,288- 1,428), siehe Tabelle 26.

Tabelle 26: Univariate logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI von Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ambulanter Sektor (Referenz)			1639,965		,000	
Notaufnahme	,305	,026	133,469	1,288- 1,428	<,001	1,356
Normalstation	,504	,013	1499,352	1,614- 1,698	,000	1,655
Intensivstation	,651	,036	328,981	1,786- 2,056	<,001	1,917
Konstante	-1,593	,009	31723,837	1	,000	,203

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Die Einflußvariable männliches Geschlecht zeigte für Amoxicillin/Clavulansäure eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B) bzw. OR= 1,912 (95%KI: 1,856- 1,969). Einfluss des Patientenalters:

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens antimikrobieller Resistenzen verhielt sich bei Betrachtung des Patientenalters für Amoxicillin/Clavulansäure vergleichbar mit Ampicillin im Sinne einer höheren Resistenz-Wahrscheinlichkeit bei zunehmendem Patientenalter (Exp(B)/OR= 1,008 (95%KI: 1,008- 1,009).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Die Wahrscheinlichkeit resistenter Isolate war auch für Amoxicillin/Clavulansäure teilweise hochsignifikant beeinflusst durch die Art der Probengewinnung mit dem höchsten Risiko für antimikrobiellen Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B)/OR= 1,752 bzw. 2,249, 95%KI siehe Tab. 38) bezogen auf das Referenzmaterial spontaner Mittelstrahlurin, siehe Tab. 27.

Tabelle 27: Univariate logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Materialart								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			1129,321	4	<,001			
Dauerkatheter	,561	,018	962,494	1	<,001	1,752	1,691	1,815
Einmalkatheter	-,168	,125	1,806	1	,179	,845	,661	1,080
Blasenpunktionssurin	,159	,050	9,961	1	,002	1,173	1,062	1,294
Beutelurin	,810	,058	196,469	1	<,001	2,249	2,008	2,518
Konstante	-1,434	,007	44975,988	1	,000	,238		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Unter anderem auch entsprechend bekannter intrinsischer Resistenzen war die Ampicillin-Resistenz signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse:

Da für alle untersuchten Variablen in der univariaten Regressionsanalyse (erwartungsgemäß) ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen.

Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für AMC insgesamt eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für resistente Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B)/OR= 0,979 (95% KI: 0,968-0,989), $p < 0,001$), siehe Tabelle 28.

Tabelle 28: Entwicklung Resistenzrisiko AMC über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B) (95%KI für ExpB)
Untersuchungsjahre	-,022	,006	15,511	1	<,001	0,979 (0,968- 0,989)
Geschlecht (männlich)	,279	,022	158,539	1	<,001	1,322 (1,265- 1,380)
Alter	,003	,000	35,492	1	<,001	1,003 (1,002- 1,004)
Mittelstrahlurin (=Referenz)			46,395	4	<,001	
Dauerkatheter	,191	,031	38,154	1	<,001	1,211 (1,139- 1,287)
Einmalkatheter	,048	,163	,085	1	,771	1,049 (0,762- 1,444)
Blasenpunktionsurin	-,041	,083	,238	1	,626	0,960 (0,816- 1,130)
Beutelurin	,307	,099	9,531	1	,002	1,359 (1,119- 1,651)
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			187,899	3	<,001	
Notaufnahme	,086	,042	4,200	1	,040	1,090 (1,004- 1,183)
Normalstation	,289	,022	177,204	1	<,001	1,335 (1,279- 1,393)
Intensivstation	,349	,058	36,661	1	<,001	1,418 (1,266- 1,587)
<i>E. coli</i> (=Referenz)			4402,325	10	,000	
<i>E. coli</i> ESBL	11,051	1,000	122,101	1	<,001	63034,996 (8876,981- 447608,355)
Übrige ESBL	23,268	1183,136	,000	1	,984	12741755647,483 (n.a.)
<i>Klebsiella</i> spp.	,272	,025	115,158	1	<,001	1,312 (1,249- 1,379)
<i>Enterobacter</i> spp.	6,673	,181	1359,991	1	<,001	790,589 (554,540- 1127,116)
<i>Serratia</i> spp.	6,405	,318	404,377	1	<,001	604,711 (323,922- 1128,900)
<i>Citrobacter</i> spp.	1,675	,037	2000,095	1	,000	5,337 (4,959- 5,743)
<i>Proteus</i> spp.	-,728	,047	235,865	1	<,001	0,483 (0,440- 0,530)
<i>Morganella</i> spp.	23,200	1329,883	,000	1	,986	11898387310,157 (n.a.)
<i>Providencia</i> spp.	23,180	2426,325	,000	1	,992	11669170047,652 (n.a.)
Sonstige	1,469	,098	225,630	1	<,001	4,346 (3,588- 5,265)
Konstante	41,208	11,115	13,745	1	<,001	788067364417495550,000

n.a.= not applicable

4.4.3 Pivmecillinam

a. Resistenzstatistik

Für *E. coli* (auch ESBL-bildende Stämme), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. und weniger deutlich auch für *Citrobacter* spp. zeigte sich eine Abnahme resistenter Entteile. Deutlich war dies im vorliegenden Datensatz auch für die übrigen ESBL-Bildner festzustellen (Tabelle 29), wobei in diesem Zusammenhang explizit nochmal auf die unter 3.4.1 beschriebenen diagnostischen Limitationen hinsichtlich Pivmecillinam hingewiesen werden muss.

Hinsichtlich der Einsenderarten fanden sich die höchsten Resistenz-Anteile bei den Proben von Intensivstationen (hierzu auch Unterpunkt b, Tabelle 30), wobei hier die Resistenzrate von

2019 bis 2021 um knapp 10 % (Spezies-unspezifisch) zurück ging (eine Abnahme Pivmecillinam-resistenter Spezies konnte insgesamt für alle Versorgungsbereiche dokumentiert werden, siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Pivmecillinam: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahr							
	2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil Pivmecillinam-resistente		Anteil Pivmecillinam-resistente		Anteil Pivmecillinam-resistente		Anteil Pivmecillinam-resistente	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	4023	19,0%	4452	18,5%	1966	14,9%	10441	17,9%
<i>E. coli ESBL</i>	424	23,2%	356	20,9%	141	17,0%	921	21,1%
übrige <i>ESBL</i>	237	74,5%	210	72,9%	76	60,8%	523	71,5%
<i>Klebsiella spp.</i>	2818	64,5%	2887	61,2%	1190	47,4%	6895	59,4%
<i>Enterobacter spp.</i>	101	14,8%	112	15,3%	33	8,8%	246	13,8%
<i>Serratia spp.</i>	191	97,4%	189	96,4%	109	91,6%	489	95,7%
<i>Citrobacter spp.</i>	82	9,7%	110	11,9%	41	8,1%	233	10,2%
<i>Proteus spp.</i>	2035	94,9%	2134	94,1%	1160	93,3%	5329	94,3%
<i>Morganella spp.</i>	210	97,2%	202	97,6%	114	95,8%	526	97,0%
<i>Providencia spp.</i>	61	95,3%	69	93,2%	36	100,0%	166	95,4%
Sonstige	25	26,3%	35	26,9%	21	25,9%	81	26,5%
Einsenderart:								
ambulant	4843	27,7%	5531	26,8%	2521	22,3%	12895	26,1%
Notaufnahme	706	33,7%	787	32,8%	324	26,0%	1817	31,7%
Normalstation	4284	37,2%	4083	35,7%	1877	30,7%	10244	35,2%
Intensivstation	374	44,1%	355	40,9%	165	34,6%	894	40,8%
Gesamt	10207	32,0%	10756	30,5%	4887	25,5%	25850	29,9%

b. Univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Pivmecillinam folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Unter Vorbehalt der unter Abschnitt 3.4.1. genannten diagnostischen Limitierungen zeigte sich für Pivmecillinam die Befunde der deskriptiven Statistik bestätigend eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,864 (95%KI: 0,848- 0,881)).

Einfluss der Einsenderart:

Bei allen Einsenderarten ergab sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungsbereich (= Referenz), siehe Tabelle 30. Das Risiko war hier auch bei Proben von Intensivstationen am höchsten (Exp(B)/OR= 1,945 (95%KI: 1,782-2,123)).

Tabelle 30: Univariate logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI von Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ ambulanter Sektor (Referenz)			851,846	3	<,001	
Notaufnahme	,270	,030	79,929	1,234- 1,389	<,001	1,310
Normalstation	,430	,016	722,211	1,489- 1,586	<,001	1,537
Intensivstation	,666	,045	222,190	1,782- 2,123	<,001	1,945
Konstante	-1,039	,010	10285,941	1	,000	,354

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Pivmecillinam war die Einflussvariable männliches Geschlecht univariat mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal *weibliches Geschlecht* assoziiert (OR= 1,807 (95%KI: 1,748- 1,869)).

Einfluss des Patientenalters:

Das Risiko für das Auftretens antimikrobieller Resistenzen verhielt sich bei Betrachtung des Patientenalters für Pivmecillinam vergleichbar mit den beiden anderen untersuchten Penicillin-Derivaten im Sinne eines höheren Resistenz-Risikos mit zunehmendem Patientenalter (Exp(B) bzw. OR= 1,009 (95%KI: 1,008- 1,009)).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Resistenzrisiko verglichen mit Mittelstrahlurinen (=Referenz) war auch für Pivmecillinam statistisch teilweise signifikant beeinflusst durch die Art der Probengewinnung. Auch bei Pivmecillinam fand sich das im Vergleich mit Mittelstrahlurinen höchste Risiko für antimikrobielle Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B) bzw. OR= 1,836 bzw. 1,962, 95%KI siehe Tab. 31). Einmalkatheterisierung hatte keinen Einfluss auf die Resistenzwahrscheinlichkeit (p 0,467) verglichen mit Mittelstrahlurin. Blasenpunktion war in der univariaten Analyse hingegen aber anders als bei Ampicillin und ähnlich wie AMC für Pivmecillinam mit einer höheren Resistenzwahrscheinlichkeit assoziiert (Exp(B) bzw. OR=1,243 (1,099- 1,405), p <0,001), siehe Tabelle 31.

Tabelle 31: Univariate logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Materialart								
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			794,829	4	<,001			
Dauerkatheter	,608	,022	735,510	1	<,001	1,836	1,757	1,919
Einmalkatheter	-,077	,106	,530	1	,467	,926	,753	1,139
Blasenpunktion-su- rin	,217	,063	11,958	1	<,001	1,243	1,099	1,405
Beutelurin	,674	,082	67,443	1	<,001	1,962	1,670	2,304
Konstante	-,931	,008	13131,754	1	,000	,394		

- Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppe:

Unter anderem entsprechend bekannter intrinsischer Resistenzen war auch die Pivmecillinam-Resistenz signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple logistische Regression

Da für alle untersuchten Variablen in der univariaten Regressionsanalyse (erwartungsgemäß) ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen.

Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Pivmecillinam insgesamt eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für resistente Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,838 (95%KI: 0,819- 0,858), siehe Tabelle 32.

Gemessen an der OR war dies unter allen untersuchten Substanzen die deutlichste Abnahme des Resistenzrisikos über den Erhebungszeitraum.

Tabelle 32: Entwicklung Resistenzrisiko Pivmecillinam über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Pivmecillinam						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI von Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,176	,012	223,936	0,819- 0,858	<,001	,838
Geschlecht (männlich)	,163	,021	58,321	1,129- 1,228	<,001	1,178
Alter	,002	,000	24,239	1,001- 1,003	<,001	1,002
Mittelstrahlurin (=Referenz)			9,115		,058	
Dauerkatheter	,071	,031	5,335	1,011- 1,141	,021	1,074
Einmalkatheter	,038	,121	,101	0,820- 1,317	,750	1,039
Blasenpunktionsurin	,116	,076	2,285	0,966- 1,304	,131	1,123
Beutelurin	-,139	,112	1,541	0,699- 1,084	,215	,870
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			69,778		<,001	
Notaufnahme	-,013	,038	,121	0,916- 1,063	,728	,987
Normalstation	,149	,021	52,367	1,115- 1,209	<,001	1,161
Intensivstation	,275	,057	23,271	1,178- 1,437	<,001	1,317
<i>E. coli</i> (=Referenz)			12995,638		,000	
<i>E. coli</i> ESBL	,144	,039	13,698	1,070- 1,247	<,001	1,155
Übrige ESBL Bildner	2,367	,084	803,380	9,055- 12,562	<,001	10,665
<i>Klebsiella spp.</i>	1,856	,022	7000,279	6,128- 6,684	,000	6,400
<i>Enterobacter spp.</i>	-,424	,070	36,475	0,571- 0,751	<,001	,655
<i>Serratia spp.</i>	4,496	,219	422,827	58,424-137,670	<,001	89,684
<i>Citrobacter spp.</i>	-,715	,070	103,221	0,426- 0,562	<,001	,489
<i>Proteus spp.</i>	4,250	,059	5274,263	62,503- 78,618	,000	70,099
<i>Morganella spp.</i>	4,911	,254	373,132	82,516- 223,553	<,001	135,819
<i>Providencia spp.</i>	4,470	,363	151,809	42,892- 177,812	<,001	87,332
Sonstige	,461	,130	12,509	1,228- 2,049	<,001	1,586
Konstante	354,361	23,797	221,739	1	<,001	7,886E+153

4.4.4 Cefuroxim

a. Resistenzstatistik

Für *E. coli*, *Citrobacter spp.* und *Proteus spp.* konnte vor allem ab 2019 (ausgenommen *Proteus spp.*, hier seit 2016 kontinuierlich) jeweils ein diskreter Rückgang des Anteils Cefuroxim-resistenter Isolate gesehen werden. Bei *Enterobacter spp.* war dieses Phänomen mit einer Abnahme um 10,4 % vergleichsweise deutlich ausgeprägt. Bei *Klebsiella spp.* fand sich keine wesentliche Veränderung über den Beobachtungszeitraum (Tabelle 33).

Bezüglich der Einsenderarten zeigte Cefuroxim verglichen mit den anderen hier untersuchten Beta-Lactam Antibiotika erst seit 2019/2020 relevante Resistenzveränderungen, wobei sich auch bei Cefuroxim über alle Jahre die höchsten Anteile resistenter Spezies in den Proben von Intensivstationen fanden und die geringsten Anteile in den Proben aus dem ambulanten Sektor (Tabelle 33 und 34).

Tabelle 33: Cefuroxim: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente		Anteil Cefuroxim-resistente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	399	3,0%	517	3,0%	543	2,8%	651	3,0%	648	2,7%	305	2,3%	3063	2,8%
E.coli ESBL	1253	98,5%	1634	98,6%	1925	98,2%	1848	97,2%	1667	97,5%	805	97,0%	9132	97,9%
übrige ESBL	185	100,0%	223	98,2%	302	96,2%	307	95,3%	270	93,8%	118	93,7%	1405	96,1%
Klebsiella spp.	229	10,1%	238	8,2%	296	8,7%	470	10,5%	457	9,7%	254	10,1%	1944	9,6%
Enterobacter spp.	310	52,3%	412	53,6%	370	52,6%	425	60,0%	435	59,5%	186	49,6%	2138	55,1%
Serratia spp.	159	97,5%	204	99,0%	191	97,4%	193	97,0%	194	99,0%	118	99,2%	1059	98,1%
Citrobacter spp.	101	21,3%	142	22,2%	148	23,5%	202	23,5%	198	21,4%	95	18,7%	886	21,9%
Proteus spp.	95	7,9%	124	7,5%	128	6,8%	121	5,4%	138	6,1%	66	5,3%	672	6,4%
Morganella spp.	129	85,4%	185	88,1%	193	93,2%	206	93,2%	184	89,3%	109	91,6%	1006	90,3%
Providencia spp.	10	25,6%	14	24,1%	19	26,4%	9	13,8%	11	14,9%	8	22,2%	71	20,6%
Sonstige	9	17,3%	20	25,6%	29	40,3%	25	22,3%	31	20,9%	19	23,5%	133	24,5%
Einsenderart:														
ambulant	1149	11,1%	1449	10,8%	1721	11,2%	1938	10,8%	1990	9,7%	984	8,7%	9231	10,4%
Notaufnahme	143	16,3%	196	14,8%	233	15,0%	325	15,0%	320	13,3%	149	11,9%	1366	14,3%
Normalstation	1476	18,3%	1932	18,6%	2037	18,1%	2033	17,1%	1760	15,4%	868	14,2%	10106	17,1%
Intensivstation	111	20,6%	136	21,2%	153	21,7%	161	18,5%	163	18,8%	82	17,2%	806	19,7%
Gesamt	2879	14,5%	3713	14,4%	4144	14,4%	4457	13,6%	4233	12,0%	2083	10,9%	21509	13,3%

b. Univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Cefuroxim folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Wie schon in der deskriptiven Statistik demonstriert fand sich auch für Cefuroxim eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,937 (95%KI: 0,928- 0,945).

Einfluss der Einsenderarten:

Für alle Einsenderarten zeigte sich eine hochsignifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz). Das Resistenzrisiko war hier auch bei Proben von Intensivstationen statistisch am höchsten (Exp(B) bzw. OR= 2,114, 95%KI: 1,951- 2,290), siehe Tabelle 34.

Tabelle 34: Univariate logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Einsenderarten						
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ambulanter Sektor (Referenz)			1510,090	3	,000	
Notaufnahme	,362	,031	134,796	1,352- 1,528	<,001	1,437
Normalstation	,575	,015	1375,232	1,724- 1,831	<,001	1,777
Intensivstation	,748	,041	336,349	1,951- 2,290	<,001	2,114
Konstante	-2,156	,011	38439,775	1	,000	,116

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Cefuroxim erhöhte die Einflussvariable männliches Geschlecht in der univariaten Regressionsanalyse signifikant das Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B) bzw. OR= 2,166 (2,093- 2,241)) im Sinne einer Verdoppelung der Resistenz-Wahrscheinlichkeit.

Einfluss des Patientenalters:

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens antimikrobieller Resistenzen verhielt sich bei Betrachtung des Patientenalters für Cefuroxim vergleichbar mit den anderen untersuchten Betalaktam-Antibiotika im Sinne eines höheren Resistenz-Risikos bei zunehmendem Patientenalter (Exp(B) bzw. OR= 1,012 (95%KI: 1,011- 1,012)).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Risiko für resistente Isolate verglichen mit Mittelstrahlurinen (=Referenz) war auch für Cefuroxim teilweise signifikant beeinflusst durch die Art der Probengewinnung. Auch bei Cefuroxim fand sich das im Vergleich mit Mittelstrahlurinen höchst Resistenz-Risiko für Urinproben aus Dauerkathetern und Beutelurinen (Exp(B)= 1,942 bzw. 2,584). Einmalkatheterisierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Resistenzwahrscheinlichkeit (p= 0,062) verglichen mit Mittelstrahlurin. Die Materialgewinnung via Blasenpunktion war in der univariaten Analyse hingegen aber ähnlich wie AMC und Pivmecillinam mit einer höheren Resistenzwahrscheinlichkeit assoziiert (Exp(B) bzw. OR=1,307), siehe Tabelle 35.

Tabelle 35: Univariate logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Materialarten								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			1254,097	4	<,001			
Dauerkatheter	,664	,020	1059,409	1	<,001	1,942	1,866	2,021
Einmalkatheter	-,299	,160	3,477	1	,062	,742	,542	1,015
Blasenpunktionsurin	,268	,058	21,352	1	<,001	1,307	1,167	1,464
Beutelurin	,950	,063	229,005	1	<,001	2,584	2,285	2,923
Konstante	-1,975	,008	58662,456	1	,000	,139		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Entsprechend bekannter intrinsischer Resistenzen war die Cefuroxim-Resistenz signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple logistische Regressionsanalyse

Da für alle untersuchten Variablen in der univariaten Regressionsanalyse (erwartungsgemäß) ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen. Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Cefuroxim insgesamt eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für resistente Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,982 (0,968- 0,997), siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Entwicklung Resistenzrisiko Cefuroxim über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Cefuroxim						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,018	,008	5,813	0,968- 0,997	,016	,982
Geschlecht (männlich)	,357	,028	161,072	1,352- 1,510	<,001	1,429
Alter	,008	,001	105,081	1,006- 1,009	<,001	1,008
Mittelstrahlurin (=Referenz)			50,564	4	<,001	
Dauerkatheter	,239	,038	39,272	1,178- 1,368	<,001	1,270
Einmalkatheter	-,176	,255	,476	0,509- 1,382	,490	,839
Blasenpunktionsurin	,239	,102	5,536	1,041- 1,551	,019	1,270
Beutelurin	,366	,111	10,881	1,160- 1,793	<,001	1,442
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			95,494	3	<,001	
Notaufnahme	,021	,057	,135	0,913- 1,142	,714	1,021
Normalstation	,266	,029	81,171	1,231- 1,382	<,001	1,304
Intensivstation	,369	,073	25,726	1,254- 1,669	<,001	1,447
<i>E. coli</i> (=Referenz)			17480,644	10	,000	
<i>E. coli</i> ESBL	7,299	,082	7939,776	1259,807- 1736,841	,000	1479,217
Übrige ESBL Bildner	6,610	,154	1846,932	549,122- 1003,462	,000	742,309
<i>Klebsiella spp.</i>	1,175	,034	1227,726	3,031- 3,456	<,001	3,237
<i>Enterobacter spp.</i>	3,577	,042	7233,026	32,945- 38,851	,000	35,776
<i>Serratia spp.</i>	7,307	,262	779,753	892,527- 2489,381	<,001	1490,584
<i>Citrobacter spp.</i>	2,105	,047	1987,779	7,481- 9,002	,000	8,207
<i>Proteus spp.</i>	,616	,050	151,710	1,678- 2,042	<,001	1,851
<i>Morganella spp.</i>	5,462	,112	2398,173	189,335- 293,166	,000	235,598
<i>Providencia spp.</i>	1,774	,157	127,074	4,330- 8,023	<,001	5,894
Sonstige	2,133	,114	349,669	6,748- 10,553	<,001	8,439
Konstante	32,478	15,235	4,545	1	,033	127373160158539,400

4.4.5 Ciprofloxacin

a. Resistenzstatistik

Bei *E. coli* (inklusive der ESBL-bildenden Stämme) und *Klebsiella spp.* ließ sich eine im Wesentlichen kontinuierliche Abnahme des Anteils resistenter Isolate feststellen. Auch *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* und *Morganella spp.* zeigten von 2016 bis 2021 rückläufige Resistenzanteile, wobei dies bei diesen Erregergruppen keine über den Erhebungszeitraum stetige Entwicklung war (auch hier erscheint dabei ein Zusammenhang mit dem Wechsel des verwendeten MHK-Panels plausibel, siehe Abschnitt 3.4.1, Tabelle 2). Bei *Proteus spp.* sah man am ehesten in diesem Zusammenhang beispielsweise einen sprunghaften Anstieg in

2019, nachdem die Resistenzanteile zunächst seit 2016 abnehmend waren. Der dann ab 2019 wieder regrediente Resistenzanteil blieb bis 2021 somit formal aber über dem Wert aus 2016 (Tabelle 57). Ciprofloxacin-resistente Spezies waren in allen Jahren anteilig am häufigsten in den Proben von Intensivstationen nachweisbar, für alle Versorgungsbereiche konnte aber eine abnehmende Tendenz dokumentiert werden (Tabelle 37 und 38).

Tabelle 37: Ciprofloxacin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	1974	14,6%	2401	13,8%	2358	12,1%	2376	10,9%	2235	9,3%	1172	8,9%	12516	11,4%
E.coli ESBL	916	72,1%	1169	70,5%	1275	65,0%	1192	62,7%	1078	63,1%	496	59,8%	6126	65,7%
übrige ESBL	119	64,0%	149	65,6%	189	60,2%	224	69,6%	180	62,7%	65	51,6%	926	63,3%
Klebsiella spp.	169	7,4%	130	4,4%	108	3,2%	211	4,7%	195	4,1%	89	3,5%	902	4,4%
Enterobacter spp.	42	7,1%	66	8,6%	38	5,4%	58	8,2%	40	5,5%	21	5,6%	265	6,8%
Serratia spp.	14	8,5%	21	10,2%	20	10,2%	20	10,1%	22	11,2%	12	10,1%	109	10,1%
Citrobacter spp.	29	6,1%	45	6,9%	31	4,9%	34	3,9%	54	5,8%	13	2,6%	206	5,1%
Proteus spp.	189	15,6%	224	13,5%	263	13,9%	426	19,1%	396	17,5%	196	15,8%	1694	16,1%
Morganella spp.	21	13,9%	32	15,2%	21	10,2%	39	17,6%	26	12,6%	12	10,1%	151	13,6%
Providencia spp.	7	17,9%	12	20,7%	15	20,8%	2	3,1%	5	6,8%	1	2,8%	42	12,2%
Sonstige	9	17,0%	9	11,5%	6	8,3%	13	11,5%	9	6,1%	2	2,5%	48	8,8%
Einsenderart:														
ambulant	1716	16,5%	2058	15,2%	2052	13,3%	2216	12,4%	2321	11,3%	1140	10,1%	11503	12,9%
Notaufnahme	147	16,6%	221	16,6%	246	15,8%	362	16,7%	349	14,5%	150	12,0%	1475	15,4%
Normalstation	1514	18,6%	1835	17,6%	1886	16,6%	1851	15,5%	1433	12,5%	723	11,8%	9242	15,6%
Intensivstation	112	20,7%	144	22,3%	140	19,8%	166	19,0%	137	15,8%	66	13,8%	765	18,6%
Gesamt	3489	17,5%	4258	16,4%	4324	14,9%	4595	14,0%	4240	12,0%	2079	10,9%	22985	14,2%

b. Univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Ciprofloxacin folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Für Ciprofloxacin zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,894 (95%KI: 0,886- 0,902)).

Einfluss der Einsenderart:

Für alle Einsenderarten zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz), siehe Tabelle 38. Die Wahrscheinlichkeit war hier auch bei Proben von Intensivstationen vergleichsweise am höchsten (Exp(B) bzw. OR= 1,542 (95%KI: 1,422- 1,672)).

Tabelle 38: Univariate logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ambulanter Sektor (Referenz)			287,256	3	<,001	
Notaufnahme	,204	,030	46,052	1,156- 1,300	<,001	1,226
Normalstation	,218	,015	207,596	1,207- 1,280	<,001	1,243
Intensivstation	,433	,041	109,941	1,422- 1,672	<,001	1,542
Konstante	-1,909	,010	36508,478	1	,000	,148

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Ciprofloxacin entsprach die Einflussvariable männliches Geschlecht univariat einem signifikanten Risikofaktor für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B) bzw. OR= 1,528, (95%KI: 1,467- 1,582)), wenngleich für Ciprofloxacin die Einflussvariable männliches Geschlecht in der univariaten Betrachtung mit einer weniger starken Zunahme des Resistenzrisikos assoziiert war als dies z.B. bei den Betalaktam-Antibiotika zu beobachten war.

Einfluss des Patientenalters:

Das Risiko antimikrobieller Resistenzen war auch bei Ciprofloxacin statistisch mit höherem Patientenalter assoziiert (Exp(B) bzw. OR= 1,012 (95%KI: 1,011- 1,013)).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Risiko resistenter Isolate verglichen mit Mittelstrahlurinen war auch für Ciprofloxacin je nach Art der Probengewinnung teilweise signifikant beeinflusst. Zu sehen waren die im Vergleich mit Mittelstrahlurinen höchsten Resistenzrisiken bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B) bzw. OR= 1,519 bzw. 1,640). Uringewinnung per Einmalkatheterisierung und Blasenpunktion hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Resistenzwahrscheinlichkeit verglichen mit Mittelstrahlurinen, siehe Tabelle 39.

Tabelle 39: Univariate logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Materialarten								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			441,624	4	<,001			
Dauerkatheter	,418	,021	400,368	1	<,001	1,519	1,458	1,583
Einmalkatheter	,138	,130	1,122	1	,289	1,148	,890	1,481
Blasenpunktionsurin	,081	,059	1,849	1	,174	1,084	,965	1,217
Beutelurin	,495	,068	52,359	1	<,001	1,640	1,435	1,876
Konstante	-1,858	,008	56773,461	1	,000	,156		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Entsprechend u.a. bekannter intrinsischer Resistenzen war die Ciprofloxacin-Resistenz signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse

Da für alle untersuchten Variablen in der univariaten Regressionsanalyse (erwartungsgemäß) ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen.

Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Ciprofloxacin insgesamt eine signifikante Abnahme des Risikos resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,892 (95%KI: 0,883-0,901) $p < 0,001$), siehe Tabelle 40.

Tabelle 40: Entwicklung Resistenzrisiko Ciprofloxacin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Ciprofloxacin						
	Regressions- koeffizientB	Stan- dard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,114	,005	502,388	0,883- 0,901	<,001	,892
Geschlecht (männlich)	,422	,020	425,623	1,465- 1,587	<,001	1,525
Alter	,012	,000	664,759	1,012- 1,013	<,001	1,013
Mittelstrahlurin (=Referenz)			118,702		<,001	
Dauerkatheter	,283	,029	97,662	1,255- 1,404	<,001	1,327
Einmalkatheter	,405	,142	8,188	1,136- 1,980	,004	1,500
Blasenpunktionsurin	,149	,074	4,053	1,004- 1,341	,044	1,160
Beutelurin	,378	,089	18,116	1,226- 1,737	<,001	1,459
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			34,519		<,001	
Notaufnahme	-,038	,038	,977	0,894- 1,038	,323	,963
Normalstation	-,111	,020	29,830	0,860- 0,931	<,001	,895
Intensivstation	,038	,054	,505	0,935- 1,155	,477	1,039
<i>E.coli</i> (=Referenz)			12902,190		,000	
<i>E.coli</i> ESBL	2,656	,027	9511,887	13,504- 15,025	,000	14,244
Übrige ESBL Bildner	2,487	,064	1522,112	10,609- 13,620	,000	12,020
<i>Klebsiella spp.</i>	-1,093	,038	815,121	0,311- 0,361	<,001	,335
<i>Enterobacter spp.</i>	-,751	,070	113,555	0,411- 0,542	<,001	,472
<i>Serratia spp.</i>	-,503	,114	19,402	0,483- 0,756	<,001	,605
<i>Citrobacter spp.</i>	-1,040	,079	173,619	0,303- 0,413	<,001	,354
<i>Proteus spp.</i>	,238	,032	55,156	1,191- 1,350	<,001	1,268
<i>Morganella spp.</i>	-,031	,097	,101	0,803- 1,172	,751	,970
<i>Providencia spp.</i>	-,521	,205	6,481	0,398- 0,887	,011	,594
Sonstige	-,395	,163	5,874	0,489- 0,927	,015	,674
Konstante	227,104	10,263	489,644	1	<,001	4,265E+98

4.4.6 Cotrimoxazol

a. Resistenzstatistik

E.coli (inclusive der ESBL-bildenden Stämme), *Klebsiella spp.*, *Morganella spp.* und *Proteus spp.* zeigten über den Erhebungszeitraum eine weitestgehend kontinuierliche Abnahme resistenter Isolate. Eine nennenswerte Abnahme Cotrimoxazol-resistenter Isolate fand sich unter den anteilig stärker vertretenen Erregergruppen auch bei den nicht-*E.coli* ESBL-Bildnern (ab 2018) und *Enterobacter spp.* (ab 2019), siehe Tabelle 41.

Bei Cotrimoxazol fanden sich, anders als bei den zuvor genannten Substanzen, hinsichtlich der Einsenderarten in Proben von Intensivstationen die im Vergleich geringsten Anteile resistenter Isolate (Spezies-unspezifisch) aller untersuchten Versorgungsbereiche, wobei die prozentualen Unterschiede zwischen den Einsenderarten bei Cotrimoxazol eher gering waren.

Die Resistenzanteile nahmen aber auch bei Cotrimoxazol über den Erhebungszeitraum in allen Versorgungsbereichen ab (Tabelle 41, hierzu auch Tabelle 42).

Tabelle 41: Cotrimoxazol: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen:	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	2911	21,5%	3513	20,1%	3764	19,3%	4150	19,0%	4217	17,5%	2275	17,2%	20830	19,0%
E.coli ESBL	706	55,4%	917	55,3%	1073	54,7%	966	50,8%	841	49,2%	412	49,6%	4915	52,7%
übrige ESBL	151	81,6%	171	75,7%	250	79,6%	251	78,0%	207	71,9%	79	62,7%	1109	75,9%
Klebsiella spp.	242	10,6%	217	7,4%	215	6,3%	299	6,7%	267	5,6%	140	5,6%	1380	6,8%
Enterobacter spp.	57	9,6%	78	10,1%	51	7,2%	76	10,7%	61	8,3%	18	4,8%	341	8,8%
Serratia spp.	7	4,2%	10	4,9%	10	5,1%	8	4,0%	10	5,1%	5	4,2%	50	4,6%
Citrobacter spp.	25	5,3%	56	8,6%	29	4,6%	38	4,4%	47	5,1%	20	3,9%	215	5,3%
Proteus spp.	426	35,1%	569	34,3%	585	30,8%	723	32,5%	684	30,2%	376	30,3%	3363	32,0%
Morganella spp.	43	28,5%	60	28,6%	53	25,7%	44	19,9%	43	20,8%	13	10,9%	256	23,0%
Providencia spp.	6	15,4%	6	10,5%	12	16,7%	7	10,8%	9	12,2%	4	11,1%	44	12,8%
Sonstige	11	20,8%	12	15,4%	4	5,6%	18	15,9%	18	12,2%	6	7,4%	69	12,7%
Einsenderart:														
ambulant	2387	22,9%	2858	21,2%	3186	20,7%	3573	19,9%	3773	18,3%	1989	17,6%	17766	19,9%
Notaufnahme	198	22,4%	302	22,7%	316	20,3%	449	20,7%	446	18,6%	199	15,9%	1910	19,9%
Normalstation	1883	23,2%	2323	22,3%	2399	21,2%	2395	20,1%	2015	17,6%	1085	17,7%	12100	20,4%
Intensivstation	117	21,6%	126	19,5%	145	20,6%	163	18,7%	170	19,6%	75	15,7%	796	19,4%
Gesamt	4585	23,0%	5609	21,6%	6046	20,9%	6580	20,0%	6404	18,1%	3348	17,5%	32572	20,1%

b. univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Cotrimoxazol folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Die Befunde der deskriptiven Statistik bestätigend fand sich für Cotrimoxazol eine signifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR: 0,932 (95%KI: 0,925- 0,945)).

Einfluss der Einsenderart:

In Hinblick auf die Probenherkunft zeigt sich bei Cotrimoxazol unter den untersuchten Einsenderarten nur für Urine von Normalstationen eine statistisch signifikante Assoziation im Sinne eines leicht erhöhten Risikos für das Auftreten antimikrobieller Resistenzen (Exp(B) bzw. OR= 1,027 (95%KI: 1,001- 1,054) p=0,041). Die anderen Einsenderarten stellten in der univariaten

Analyse keine statistisch signifikanten Risikofaktoren dar verglichen mit Urinproben aus Praxen bzw. dem ambulanten Versorgungssektor., siehe Tabelle 42.

Tabelle 42: Univariate logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ambulanter Sektor (Referenz)			5,748		,125	
Notaufnahme	-,002	,027	,004	0,947- 1,052	,949	,998
Normalstation	,027	,013	4,187	1,001- 1,054	,041	1,027
Intensivstation	-,036	,040	,795	0,891- 1,044	,372	,965
Konstante	-1,390	,008	27495,507	1	,000	,249

Einfluss des Patientenalters:

Das Risiko für das Auftreten antimikrobieller Resistenzen war auch bei Cotrimoxazol statistisch signifikant positiv mit dem Patientenalter assoziiert. (Exp(B) bzw. OR= 1,003 (95%KI: 1,003-1,004)).

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Cotrimoxazol ergab sich für das männliche Geschlecht univariat ein höheres Resistenzrisiko verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B) bzw. OR= 1,078 (95%KI: 1,044- 1,113)).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Für Cotrimoxazol zeigten sich ebenfalls materialassoziierte Unterschiede des Resistenz-Risikos verglichen mit spontanen Mittelstrahlurinen. Auch bei Cotrimoxazol fanden sich univariat das vergleichsweise höchste Risiko für das Auftreten von antimikrobiellen Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B) bzw. OR= 1,185 bzw. 1,279). Einkatheterisierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Resistenzwahrscheinlichkeit (Tabelle 43).

Tabelle 43: Univariate logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Materialarten								
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Refe- renz)			93,524	4	<,001			
Dauerkatheter	,170	,019	76,381	1	<,001	1,185	1,141	1,231
Einmalkatheter	,121	,113	1,140	1	,286	1,129	,904	1,409
Blasenpunktionsurin	,125	,051	6,101	1	,014	1,133	1,026	1,251
Beutelurin	,246	,065	14,553	1	<,001	1,279	1,127	1,452
Konstante	-1,405	,007	43987,948	1	,000	,245		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Unter anderem entsprechend bekannter intrinsischer Resistenzen war auch die Cotrimoxazol-Resistenz signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse

Da (erwartungsgemäß) für alle untersuchten Variablen (wenn auch nicht für alle Ausprägungen jeder Variablen) in der univariaten Regressionsanalyse ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen. Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Cotrimoxazol insgesamt eine signifikante Abnahme der Wahrscheinlichkeit für resistente Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR: 0,936 (95%KI: 0,928- 0,944) $p < 0,001$), siehe Tabelle 44.

Tabelle 44: Entwicklung Resistenzrisiko Cotrimoxazol über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen)

multiple logistische Regression Cotrimoxazol						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,080	,004	353,865	0,928- 0,944	<,001	,936
Geschlecht (männlich)	,078	,018	18,671	1,034- 1,109	<,001	1,071
Alter	,004	,000	118,807	1,003- 1,004	<,001	1,004
Mittelstrahlurin (=Referenz)			54,772		<,001	
Dauerkatheter	,153	,025	36,153	1,109- 1,224	<,001	1,165
Einmalkatheter	,277	,119	5,418	1,020- 1,620	,020	1,286
Blasenpunktionsurin	,184	,061	9,154	1,058- 1,340	,002	1,191
Beutelurin	,247	,080	9,625	1,080- 1,437	,002	1,261
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			55,991		<,001	
Notaufnahme	-,122	,033	13,906	0,841- 0,955	<,001	,896
Normalstation	-,108	,017	39,653	0,874- 0,934	<,001	,904
Intensivstation	-,244	,050	23,534	0,721- 0,875	<,001	,794
<i>E. coli</i> (=Referenz)			8081,157		,000	
<i>E. coli</i> ESBL	1,506	,025	3599,965	4,289- 4,732	,000	4,508
Übrige ESBL Bildner	2,436	,068	1294,491	10,649- 13,957	<,001	12,191
<i>Klebsiella spp.</i>	-1,275	,033	1464,498	0,289- 0,327	,000	,307
<i>Enterobacter spp.</i>	-,923	,063	211,371	0,357- 0,457	<,001	,404
<i>Serratia spp.</i>	-1,864	,178	109,570	0,132- 0,51	<,001	,182
<i>Citrobacter spp.</i>	-1,451	,077	352,305	0,205- 0,276	<,001	,238
<i>Proteus spp.</i>	,626	,026	594,913	1,863- 2,058	<,001	1,958
<i>Morganella spp.</i>	,077	,082	,878	0,982- 1,348	,349	1,151
<i>Providencia spp.</i>	-,671	,192	12,248	0,360- 0,756	<,001	,522
Sonstige	-,427	,137	9,755	0,517- 0,875	,002	,673
Konstante	159,691	8,580	346,414	1	<,001	2,253E+69

4.4.7 Trimethoprim

a. Resistenzstatistik

Bei den großen Keimgruppen des Datensatzes zeigten *E. coli* und nicht-*E. coli* ESBL-Bildner eine kontinuierliche Abnahme resistenter Anteile von 2016 bis 2021 (*E. coli* ESBL weisen einen relevanten Rückgang resistenter Anteile überhaupt erst ab 2019 auf).

Für Klebsiellen konnte eine Resistenz-Abnahme in unserem Datensatz nur bis 2019 beobachtet werden, seit 2019 stagniert der Anteil Trimethoprim-resistenter Klebsiellen-Stämme bei rund 10%. Bei *Proteus spp.* findet sich im Wesentlichen erst ab 2019 ein stetiger und auch eher moderater Rückgang Trimethoprim-resistenter Anteile (Tabelle 45).

Hinsichtlich der Einsenderarten sah man bei Trimethoprim ebenfalls in allen Versorgungsbereichen von 2016 bis 2021 etwas rückläufige Resistenzanteile (Spezies-unspezifisch), mit zu-

letzt noch rund 20 % waren diese aber in allen Bereichen bis zum Ende des Erhebungszeitraumes recht hoch (Tabelle 45). Unterschiede im Resistenz- Risiko waren zwar deskriptiv zwischen den verschiedenen Versorgungsbereichen (jeweils verglichen mit dem ambulanten Sektor) zu beobachten, waren statistisch jedoch nicht signifikant (siehe hierzu Unterpunkt b, Tabelle 46).

Tabelle 45: Trimethoprim: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter		Anteil Trimethoprim-resistenter	
Erregergruppen:	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E. coli	3385	25,1%	4149	23,8%	4436	22,9%	4970	22,8%	5143	21,5%	2698	20,6%	24781	22,7%
E. coli ESBL	751	59,6%	963	59,4%	1147	59,4%	1048	55,2%	952	55,9%	456	55,1%	5317	57,5%
übrige ESBL	156	85,2%	174	80,2%	253	80,6%	262	81,4%	220	76,9%	81	65,3%	1146	79,3%
Klebsiella spp.	297	13,1%	267	9,1%	275	8,1%	454	10,2%	457	9,7%	242	9,7%	1992	9,8%
Enterobacter spp.	72	12,2%	86	11,2%	57	8,1%	86	12,1%	86	11,8%	30	8,1%	417	10,8%
Serratia spp.	14	8,8%	15	7,4%	12	6,2%	18	9,0%	21	10,8%	12	10,3%	92	8,7%
Citrobacter spp.	36	7,6%	71	11,0%	45	7,1%	48	5,6%	58	6,3%	26	5,1%	284	7,0%
Proteus spp.	538	44,5%	759	46,0%	798	42,2%	934	42,6%	921	41,1%	497	40,9%	4447	42,8%
Morganella spp.	47	31,3%	64	30,5%	62	30,1%	50	22,7%	59	28,6%	17	14,3%	299	26,9%
Providencia spp.	9	23,1%	9	15,5%	17	23,9%	10	15,4%	11	14,9%	6	16,7%	62	18,1%
Sonstige	14	26,4%	16	20,5%	6	8,5%	17	17,7%	17	12,9%	8	10,3%	78	15,4%
Einsenderart:														
ambulant	2780	26,8%	3337	24,8%	3731	24,4%	4339	24,2%	4671	22,8%	2404	21,5%	21262	24,0%
Notaufnahme	238	27,1%	361	27,2%	373	24,1%	539	24,9%	558	23,4%	241	19,5%	2310	24,2%
Normalstation	2169	26,8%	2721	26,2%	2831	25,1%	2814	23,7%	2509	22,0%	1339	22,1%	14383	24,3%
Intensivstation	132	24,6%	154	24,1%	173	25,1%	205	23,6%	207	24,0%	89	18,9%	960	23,6%
Gesamt	5319	26,8%	6573	25,5%	7108	24,7%	7897	24,1%	7945	22,6%	4073	21,5%	38915	24,1%

b. Univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Trimethoprim folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Entsprechend der Befunde der deskriptiven Statistik fand sich für Trimethoprim auch in der Regressionsanalyse ein Zusammenhang mit dem Untersuchungszeitpunkt im Sinne einer signifikanten Abnahme des Resistenzrisikos von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,946 (95%KI: 0,939- 0,953) $p < 0,001$).

Einfluss der Einsenderart:

Bei Trimethoprim fanden sich in der univariaten Regressionsanalyse für **keine** der untersuchten Einsenderarten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Auf-

treten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen/dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz- Einsenderart), siehe Tabelle 46.

Tabelle 46: Univariate logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ ambulanter Sektor (Referenz)			3,404		,333	
Notaufnahme	,014	,025	,305	0,965- 1,065	,581	1,014
Normalstation	,021	,012	2,771	0,996- 1,046	,096	1,021
Intensivstation	-,020	,038	,277	0,910- 1,056	,599	,980
Konstante	-1,155	,008	21552,235	1	,000	,315

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Trimethoprim war die Einflussvariable männliches Geschlecht univariat mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht assoziiert (Exp(B) bzw. OR= 1,061 (95%KI: 1,030- 1,093) $p < 0,001$).

Einfluss des Patientenalters:

Das Resistenzrisiko verhielt sich bei Betrachtung des Patientenalters für Trimethoprim vergleichbar mit den anderen untersuchten Substanzen im Sinne eines höheren Resistenz-Risikos mit zunehmendem Patientenalter (Exp(B) bzw. OR= 1,002 (95%KI: 1,002- 1,003) $p < 0,001$).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Risiko für resistente Isolate verglichen mit Mittelstrahlurinen war auch für Trimethoprim teilweise signifikant assoziiert mit der Art der Probengewinnung. Auch bei Trimethoprim fand sich das im Vergleich mit Mittelstrahlurinen höchste Risiko von antimikrobiellen Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B) bzw. OR= 1,201 bzw. 1,283). Auch Blasenpunktion war in der univariaten Analyse mit einer höheren Resistenzrisiko assoziiert (Exp(B) bzw. OR=1,140), siehe Tabelle 47.

Tabelle 47: Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Materialarten								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			121,357	4	<,001			
Dauerkatheter	,184	,018	100,139	1	<,001	1,201	1,159	1,245
Einmalkatheter	,186	,105	3,129	1	,077	1,204	,980	1,479
Blasenpunktionsurin	,131	,048	7,583	1	,006	1,140	1,039	1,252
Beutelurin	,249	,061	16,493	1	<,001	1,283	1,137	1,446
Konstante	-1,172	,006	34764,624	1	,000	,310		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Die Trimethoprim-Resistenz war erwartungsgemäß signifikant abhängig vom jeweiligen Erreger (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse

Da bis auf die Einsenderart für alle sonst untersuchten Variablen (wenn auch nicht für jede Ausprägungen aller Variablen) in der univariaten Regressionsanalyse ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen. Auch adjustiert nach den o.g. Einflussvariablen zeigte sich für Trimethoprim insgesamt eine signifikante Abnahme des Risikos resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,949 (95%KI: 0,942 -0,957) $p < 0,001$), siehe Tabelle 48.

Tabelle 48: Entwicklung Resistenzrisiko Trimethoprim über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Trimethoprim						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,052	,004	172,931	0,942- 0,957	<,001	,949
Geschlecht (männlich)	,031	,017	3,372	0,998- 1,066	,066	1,032
Alter	,002	,000	38,162	1,001- 1,003	<,001	1,002
Mittelstrahlurin (=Referenz)			63,791		<,001	
Dauerkatheter	,163	,024	46,941	1,123- 1,233	<,001	1,177
Einmalkatheter	,296	,109	7,296	1,084- 1,666	,007	1,344
Blasenpunktionsurin	,183	,057	10,482	1,075- 1,342	,001	1,201
Beutelurin	,164	,076	4,710	1,016- 1,367	,030	1,179
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			48,328		<,001	
Notaufnahme	-,090	,030	8,807	0,861- 0,970	,003	,914
Normalstation	-,095	,016	35,773	0,881- 0,938	<,001	,909
Intensivstation	-,212	,046	20,859	0,738- 0,886	<,001	,809
<i>E. coli</i> (=Referenz)			8661,994		,000	
<i>E. coli</i> ESBL	1,489	,025	3503,681	4,217- 4,654	,000	4,431
Übrige ESBL Bildner	2,515	,074	1168,884	10,709- 14,289	<,001	12,370
<i>Klebsiella spp.</i>	-,966	,027	1286,767	0,361- 0,401	<,001	,380
<i>Enterobacter spp.</i>	-,863	,057	229,534	0,377- 0,472	<,001	,422
<i>Serratia spp.</i>	-1,123	,119	89,361	0,258- 0,411	<,001	,325
<i>Citrobacter spp.</i>	-1,374	,068	411,443	0,222- 0,289	<,001	,253
<i>Proteus spp.</i>	,918	,024	1459,825	2,390- 2,626	,000	2,505
<i>Morganella spp.</i>	,154	,077	4,037	1,004- 1,355	,045	1,166
<i>Providencia spp.</i>	-,451	,164	7,589	0,462- 0,878	,006	,637
Sonstige	-,400	,129	9,581	0,520- 0,863	,002	,670
Konstante	103,872	8,001	168,560	1	<,001	1,292E+45

4.4.8 Fosfomycin

a. Resistenzstatistik

Bei *E. coli* zeichnete sich ab 2019 eine diskrete Zunahme Fosfomycin-resistenter Anteile ab, nachdem in den Jahren zuvor zunächst rückläufige Resistenzen dokumentiert wurden und im gleichen Zeitraum ließ sich auch eine Zunahme resistenter Isolate bei Nicht-*E. coli* ESBL-Bildnern beobachten. Der Anteil Fosfomycin-resistenter *E. coli* war aber zuletzt mit 1,2% noch immer gering. *E. coli* ESBL wies diesen Trend nicht auf, sondern zeigte von 2016 bis 2021 insgesamt eine Resistenzabnahme, ebenso *Klebsiella spp.* Resistenzanteile von *Proteus spp.* waren seit 2019 im Wesentlichen stagnierend bei etwa 12% (Tabelle 49).

Hinsichtlich der Versorgungsbereiche fanden sich für Fosfomycin insgesamt keine so deutlich rückläufigen Resistenzrends wie bei den zuvor beschriebenen Substanzen (Tabelle 49).

Grundsätzlich war das statistische Resistenzrisiko bei Fosfomycin für Proben von Normalstationen am höchsten (siehe Unterpunkt b, Tabelle 50).

Tabelle 49: Fosfomycin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

Erregergruppen	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter		Anteil Fosfomycin-resistenter	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	199	1,5%	225	1,3%	221	1,1%	206	0,9%	242	1,0%	159	1,2%	1252	1,1%
E.coli ESBL	46	3,6%	54	3,3%	54	2,8%	49	2,6%	40	2,3%	17	2,0%	260	2,8%
übrige ESBL	38	20,7%	36	15,9%	69	22,0%	49	15,3%	54	18,8%	24	19,0%	270	18,5%
Klebsiella spp.	352	15,5%	410	13,9%	426	12,5%	546	12,2%	531	11,2%	279	11,1%	2544	12,5%
Enterobacter spp.	128	21,7%	142	18,5%	141	20,0%	136	19,2%	134	18,3%	73	19,5%	754	19,4%
Serratia spp.	8	4,9%	11	5,3%	10	5,1%	14	7,0%	9	4,6%	3	2,5%	55	5,1%
Citrobacter spp.	10	2,1%	16	2,5%	15	2,4%	15	1,7%	17	1,8%	7	1,4%	80	2,0%
Proteus spp.	154	12,7%	192	11,6%	195	10,3%	271	12,2%	281	12,4%	150	12,1%	1243	11,8%
Morganella spp.	114	76,5%	150	72,1%	133	64,3%	161	72,9%	119	57,5%	65	54,6%	742	66,8%
Providencia spp.	13	33,3%	17	29,3%	18	25,0%	23	35,4%	23	31,1%	15	42,9%	109	31,8%
Sonstige	8	15,1%	10	12,8%	9	12,5%	13	11,5%	21	14,2%	4	4,9%	65	11,9%
Einsenderart														
ambulant	494	4,8%	577	4,3%	563	3,7%	687	3,8%	769	3,7%	409	3,6%	3499	3,9%
Notaufnahme	55	6,2%	69	5,2%	78	5,0%	85	3,9%	106	4,4%	40	3,2%	433	4,5%
Normalstation	495	6,1%	579	5,6%	614	5,4%	663	5,6%	547	4,8%	329	5,4%	3227	5,4%
Intensivstation	26	4,8%	38	5,9%	36	5,1%	48	5,5%	49	5,6%	18	3,8%	215	5,2%
Gesamt	1070	5,4%	1263	4,9%	1291	4,5%	1483	4,5%	1471	4,2%	796	4,2%	7374	4,6%

b. univariate Regressionsanalyse:

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Fosfomycin folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Statistisch fand sich insgesamt für Fosfomycin (Spezies-unspezifisch) eine signifikante Abnahme des Resistenzrisikos von Beginn bis Ende des Erhebungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,947 (95%KI: 0,933- 0,962) $p < 0,001$).

Einfluss der Einsenderart:

Für alle hier klassifizierten Einsenderarten war das statistische Resistenzrisiko größer als das von Proben aus dem ambulanten Bereich (= Referenz), siehe Tabelle 50. Das statistische Risiko war hier bei Proben von Normalstationen vergleichsweise am höchsten (OR= 1,408 (95%KI: 1,342- 1,479) $p < 0,001$).

Tabelle 50: Univariate logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ ambulanter Sektor (Referenz)			191,404		<,001	
Notaufnahme	,146	,052	7,842	1,045- 1,282	,005	1,157
Normalstation	,342	,025	187,468	1,341- 1,479	<,001	1,408
Intensivstation	,301	,072	17,393	1,173- 1,556	<,001	1,351
Konstante	-3,197	,017	34356,514	1	,000	,041

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Auch bei Fosfomycin war die Einflussvariable männliches Geschlecht univariat statistisch signifikant mit dem Auftreten resistenter Isolate assoziiert (verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht, Exp(B) bzw. OR= 1,425 (95%KI: 1,346- 1,509) $p < 0,001$). (In der multivariaten Regressionsanalyse bzw. adjustiert nach allen Einflussvariablen war dieser Effekt nicht vorhanden).

Einfluss des Patientenalters:

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens antimikrobieller Resistenzen verhielt sich bei univariater Betrachtung des Patientenalters für Fosfomycin vergleichbar mit den anderen untersuchten Substanzen im Sinne eines höheren Resistenz-Risikos mit zunehmendem Patientenalter (Exp(B) bzw. OR= 1,015 (95%KI: 1,014- 1,016) $p < 0,001$).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Das Risiko resistenter Isolate verglichen mit Mittelstrahlurinen war auch für Fosfomycin in der univariaten Analyse teilweise signifikant assoziiert mit der jeweiligen Art der Probengewinnung, siehe Tabelle 51. Auch bei Fosfomycin fanden sich das im Vergleich mit Mittelstrahlurinen höchste Risiko für antimikrobielle Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B)= 1,570 bzw. 1,739).

Tabelle 51: Univariate logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Materialarten								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			208,309	4	<,001			
Dauerkatheter	,451	,034	180,711	1	<,001	1,570	1,470	1,677
Einmalkatheter	-,215	,255	,714	1	,398	,806	,489	1,329
Blasenpunktionsurin	,291	,091	10,353	1	,001	1,338	1,121	1,598
Beutelurin	,553	,107	26,863	1	<,001	1,739	1,411	2,144
Konstante	-3,110	,013	55629,184	1	,000	,045		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Erwartungsgemäß war das Fosfomycin-Resistenzrisiko signifikant assoziiert mit dem jeweiligen Isolat bzw. der Erregergruppe (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse

Da (erwartungsgemäß) für alle untersuchten Variablen (wenn auch nicht für jede Ausprägung aller Variablen) in der univariaten Regressionsanalyse ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen. Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Fosfomycin insgesamt (Spezies-unspezifisch) eine signifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten resistenter Isolate von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes (Exp(B) bzw. OR= 0,941 (95%KI: 0,926- 0,957) $p < 0,001$), siehe Tabelle 52.

Tabelle 52: Entwicklung Resistenzrisiko Fosfomycin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Fosfomycin						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,061	,008	53,138	0,926- 0,957	<,001	0,941
Geschlecht (männlich)	-,323	,033	95,874	0,679- 0,772	<,001	0,724
Alter	,008	,001	88,639	1,006- 1,009	<,001	1,008
Mittelstrahlurin (=Referenz)			4,881		,300	
Dauerkatheter	,041	,043	,910	0,957- 1,135	,340	1,042
Einmalkatheter	-,108	,264	,167	0,535- 1,505	,683	0,898
Blasenpunktionsurin	,197	,111	3,149	0,980- 1,514	,076	1,218
Beutelurin	-,111	,131	,710	0,692- 1,158	,400	0,895
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			30,953		<,001	
Notaufnahme	-,214	,065	10,933	0,711- 0,916	<,001	0,807
Normalstation	-,161	,032	24,684	0,798- 0,907	<,001	0,851
Intensivstation	-,253	,089	8,138	0,653- 0,924	,004	0,777
<i>E. coli</i> (=Referenz)			7677,993		,000	
<i>E. coli</i> ESBL	,911	,078	138,081	2,137- 2,896	<,001	2,487
Übrige ESBL Bildner	2,979	,085	1236,708	16,652- 23,208	<,001	19,658
<i>Klebsiella spp.</i>	2,535	,040	4101,244	11,675- 13,635	,000	12,617
<i>Enterobacter spp.</i>	3,095	,056	3041,960	19,784- 24,652	,000	22,084
<i>Serratia spp.</i>	1,689	,158	114,981	3,976- 7,371	<,001	5,414
<i>Citrobacter spp.</i>	,571	,129	19,485	1,374- 2,281	<,001	1,770
<i>Proteus spp.</i>	2,538	,047	2944,640	11,547- 13,871	,000	12,656
<i>Morganella spp.</i>	5,273	,080	4382,959	166,755- 227,857	,000	194,926
<i>Providencia spp.</i>	3,890	,135	835,595	37,565- 63,660	<,001	48,902
Sonstige	2,474	,146	285,993	8,912- 15,813	<,001	11,871
Konstante	117,755	16,820	49,014	1	<,001	1,382E+51

4.4.9 Nitrofurantoin

a. Resistenzstatistik

Die Anteile Nitrofurantoin-resistenter *E. coli* (inkl. der ESBL-bildenden Stämme) blieben über den Beobachtungszeitraum unverändert bei etwa 1% (*E. coli*) bzw. 4% (*E. coli* ESBL). Der Anteil resistenter *Klebsiella spp.*- Isolate war über die Jahre schwankend, 2021 aber niedriger als 2016, siehe Tabelle 53.

Bezüglich der Einsenderarten fanden sich für den ambulanten Bereich und für Normalstationen keine deutliche Veränderung der Anteile Nitrofurantoin-resistenter Keime in Urinproben, wohingegen der Anteil auf den Intensivstationen von 2016 bis 2021 um 2% zunahm und Proben von Intensivstationen im Vergleich grundsätzlich die höchsten Anteile Nitrofurantoin-resistenter Keime aufwiesen (Tabelle 54).

Tabelle 53: Nitrofurantoin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)

	Untersuchungsjahr													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter		Anteil Nitrofurantoin-resistenter	
Erregergruppen:	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	175	1,3%	193	1,1%	220	1,1%	202	0,9%	260	1,1%	131	1,0%	1181	1,1%
E.coli ESBL	54	4,2%	63	3,8%	78	4,0%	75	3,9%	68	4,0%	33	4,0%	371	4,0%
übrige ESBL	82	44,3%	79	34,8%	99	31,5%	101	31,5%	98	34,0%	37	29,4%	496	33,9%
Klebsiella spp.	325	14,2%	346	11,7%	383	11,2%	566	12,6%	696	14,7%	268	10,7%	2584	12,7%
Enterobacter spp.	150	25,3%	190	24,7%	171	24,2%	239	33,7%	278	38,0%	114	30,4%	1142	29,4%
Serratia spp.	154	94,5%	198	96,1%	187	95,4%	186	93,5%	192	98,0%	111	93,3%	1028	95,3%
Citrobacter spp.	23	4,8%	32	4,9%	27	4,2%	21	2,4%	25	2,7%	9	1,8%	137	3,4%
Proteus spp.	968	79,8%	1321	79,8%	1448	76,3%	1668	75,0%	1827	80,7%	1027	82,6%	8259	78,7%
Morganella spp.	46	30,7%	62	29,5%	59	28,5%	34	15,4%	53	25,6%	46	38,7%	300	26,9%
Providencia spp.	34	87,2%	50	86,2%	47	65,3%	49	75,4%	51	68,9%	23	63,9%	254	73,8%
Sonstige	6	11,3%	13	16,7%	6	8,3%	7	6,2%	7	4,7%	7	8,6%	46	8,4%
Einsenderart:														
ambulant	764	7,4%	1037	7,7%	1093	7,1%	1356	7,6%	1707	8,3%	854	7,6%	6811	7,6%
Notaufnahme	102	11,5%	169	12,7%	183	11,7%	259	11,9%	294	12,2%	133	10,6%	1140	11,9%
Normalstation	1086	13,4%	1255	12,0%	1347	11,9%	1412	11,8%	1425	12,4%	752	12,3%	7277	12,3%
Intensivstation	65	12,0%	86	13,3%	102	14,4%	121	13,9%	129	14,9%	67	14,0%	570	13,9%
Gesamt	2017	10,1%	2547	9,8%	2725	9,4%	3148	9,6%	3555	10,1%	1806	9,4%	15798	9,7%

b. univariate Regressionsanalyse

Der Einfluss aller vorhandenen Co-Faktoren (Regressoren) auf das Resistenzrisiko wurde für jeden Regressor separat geprüft und lieferte im Falle von Nitrofurantoin folgende Ergebnisse.

Einfluss der Untersuchungsjahre:

Wie auch Spezies-unspezifisch in der deskriptiven Statistik zu beobachten fand sich für Nitrofurantoin **keine** signifikante Assoziation von Auftreten resistenter Isolate und kalendarischem Untersuchungsdatum (Exp(B) bzw. OR= 0,995 (95%KI: 0,984- 1,005) p= 0,318) bzw. lag für die Substanz insgesamt eine über die Jahre stabile Resistenzsituation vor.

Einfluss der Einsenderart:

Alle Einsenderarten waren in der univariaten Analyse mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten resistenter Isolate verglichen mit Einsendungen aus Praxen bzw. dem ambulanten Versorgungssektor (=Referenz) assoziiert, siehe Tabelle 54. Das Risiko war hier auch bei Proben von Intensivstationen vergleichsweise am höchsten (Exp(B) bzw. OR= 1,945 (95%KI: 1,775- 2,132) p < 0,001).

Tabelle 54: Univariate logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Einsenderarten

Logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Einsenderarten						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Praxis/ ambulanter Sektor (Referenz)			983,600		<,001	
Notaufnahme	,488	,034	206,295	1,524- 1,741	<,001	1,629
Normalstation	,523	,018	866,197	1,629- 1,747	<,001	1,687
Intensivstation	,665	,047	201,622	1,775- 2,132	<,001	1,945
Konstante	-2,492	,013	39051,534	1	,000	,083

Einfluss des Patientengeschlechtes:

Das männliche Geschlecht war auch im Falle von Nitrofurantoin statistisch signifikant mit dem Auftreten resistenter Isolate assoziiert verglichen mit dem Referenzmerkmal weibliches Geschlecht (Exp(B) bzw. OR= 2,597 (95%KI: 2,501- 2,697) $p < 0,0001$). Hierbei wies das Geschlechtsmerkmal *männlich* von allen untersuchten Substanzen bei Nitrofurantoin in der univariaten Analyse die höchste OR auf.

Einfluss des Patientenalters:

Ein Zusammenhang fand sich auch bei Nitrofurantoin mit zunehmendem Patientenalter und dem Risiko für das Auftreten antimikrobieller Resistenzen (Exp(B) bzw. OR= 1,012 (95%KI: 1,011- 1,013) $p < 0,001$).

Einfluss der Uringewinnungsmethode:

Zwischen der Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Isolate und der Art der Uringewinnung fanden sich auch für Nitrofurantoin univariat teilweise signifikante Zusammenhänge (Referenz= Mittelstrahlurin). Auch bei Nitrofurantoin zeigte sich so das höchste Risiko für antimikrobielle Resistenzen bei Urinen aus Dauerkathetern und bei Beutelurinen (Exp(B)= 2,467 bzw. 4,020). Blasenpunktion war in der univariaten Analyse ebenfalls mit einer höheren Resistenzwahrscheinlichkeit assoziiert (Exp(B)=1,448 (95%KI: 1,276- 1,644) $p < 0,001$), siehe Tabelle 55.

Tabelle 55: Univariate logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode

Logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Materialarten								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Mittelstrahlurin (Referenz)			2105,212	4	,000			
Dauerkatheter	,903	,022	1711,417	1	,000	2,467	2,364	2,575
Einmalkatheter	-,088	,174	,259	1	,611	,915	,651	1,287
Blasenpunktionsurin	,370	,065	32,758	1	<,001	1,448	1,276	1,644
Beutelurin	1,391	,062	498,726	1	<,001	4,020	3,558	4,543
Konstante	-2,380	,010	61868,848	1	,000	,093		

Einfluss der Isolate bzw. der Erregergruppen:

Wie zu erwarten war das Resistenzrisiko abhängig von der jeweiligen Spezies (Daten nicht im Detail gezeigt).

c. Multiple Regressionsanalyse

Da (erwartungsgemäß) für alle untersuchten Variablen (wenn auch nicht für jede Ausprägungen aller Variablen) in der univariaten Regressionsanalyse ein Einfluss gezeigt werden konnte (siehe Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse), wurden alle Co-Faktoren in die multiple logistische Regression einbezogen.

Auch adjustiert nach allen Einflussvariablen zeigte sich für Nitrofurantoin insgesamt (Speziesunspezifisch) **keine** statistisch signifikante Zu- oder Abnahme des Risikos für Auftreten resistenter Isolate über den Beobachtungszeitraum (OR= 0,994 (95%KI: 0,979- 1,009) p= 0,419) im Sinne einer stabilen Resistenzsituation von 2016 bis 2021, siehe Tabelle 56.

Tabelle 56: Entwicklung Resistenzrisiko Nitrofurantoin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),

multiple logistische Regression Nitrofurantoin						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	95%KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,006	,008	,653	0,979- 1,009	,419	,994
Geschlecht (männlich)	,062	,029	4,717	1,006- 1,125	,030	1,064
Alter	,003	,001	13,958	1,001- 1,004	<,001	1,003
Mittelstrahlurin (=Referenz)			12,748		,013	
Dauerkatheter	,115	,039	8,859	1,040- 1,210	,003	1,122
Einmalkatheter	,056	,233	,057	0,669- 1,670	,812	1,057
Blasenpunktionsurin	,201	,103	3,814	0,999- 1,497	,051	1,223
Beutelurin	,142	,107	1,760	0,934- 1,422	,185	1,153
Praxis/ambulanter Sektor (=Referenz)			23,505		<,001	
Notaufnahme	-,106	,057	3,530	0,805- 1,005	,060	,899
Normalstation	-,140	,030	21,238	0,820- 0,923	<,001	,870
Intensivstation	-,205	,078	6,903	0,699- 0,949	,009	,815
<i>E.coli</i> (=Referenz)			21830,196		,000	
<i>E.coli</i> ESBL	1,329	,068	380,009	3,304- 4,316	<,001	3,777
Übrige ESBL Bildner	3,865	,071	2978,660	41,525- 54,812	,000	47,708
<i>Klebsiella spp.</i>	2,606	,040	4211,004	12,525- 14,661	,000	13,551
<i>Enterobacter spp.</i>	3,686	,051	5134,359	36,065- 44,123	,000	39,891
<i>Serratia spp.</i>	7,514	,164	2097,405	1328,889- 2528,073	,000	1832,901
<i>Citrobacter spp.</i>	1,102	,103	115,515	2,462- 3,680	<,001	3,010
<i>Proteus spp.</i>	5,837	,043	18496,067	315,201- 371,955	,000	342,864
<i>Morganella spp.</i>	3,470	,083	1740,866	27,302- 37,825	,000	32,136
<i>Providencia spp.</i>	5,631	,147	1472,191	209,148- 371,777	,000	278,849
Sonstige	2,133	,169	160,051	6,066- 11,747	<,001	8,441
Konstante	8,017	15,707	,261	1	,610	3033,140

4.4.10 Nitroxolin

Eine binär-logistische Regressionsanalyse war für Nitroxolin aufgrund der geringen Anzahl der Merkmalsausprägung *resistent* (n= 49) nicht durchführbar, sodass an dieser Stelle nur die deskriptive Statistik zu Nitroxolin aufgeführt wird.

Aufgrund der geringen Datenmenge zu Nitroxolin können repräsentative Aussagen zur Empfindlichkeit auch nur für die Jahre 2018 bis 2021 und statistisch sinnvoll auch nur für *E.coli* getroffen werden. In den genannten Jahren war die gesamte (Spezies-unspezifische) Resistenzrate konstant niedrig bei maximal 5 %, mit leicht abnehmender Tendenz von 2018 bis 2021 (Tabelle 57, Ergebnisse nach Erregergruppen siehe Tabelle 58). Eine Darstellung der Resistenzanteile nach Einsenderarten wurde hier nicht vorgenommen, da die Proben fast ausschließlich aus dem ambulanten Bereich stammten.

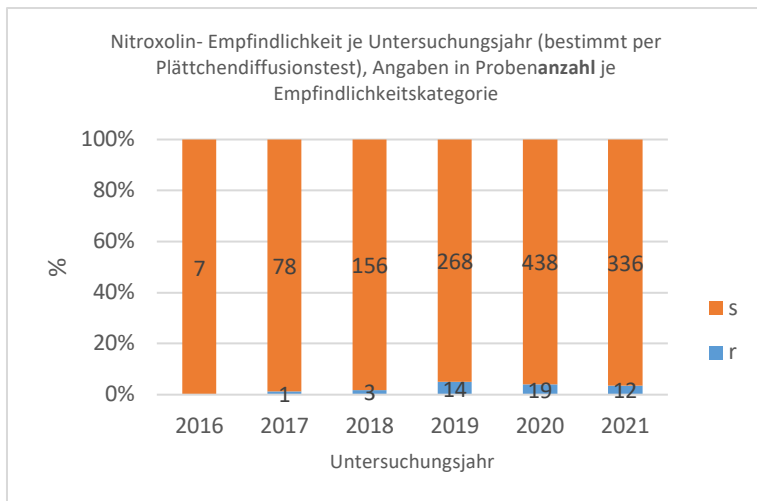


Abbildung 26: Empfindlichkeitsdaten (Spezies-unspezifisch) Nitroxolin je Untersuchungsjahr

Tabelle 57: Prozentuale Empfindlichkeitsdaten Nitroxolin nach Untersuchungsjahren (Spezies-unspezifisch)

			Nitroxolin-Empfindlichkeit nach Untersuchungsjahren (CAVE: geringe Probenzahl in 2016 und 2017)						Gesamt
			2016	2017	2018	2019	2020	2021	
NIT	S	Anzahl	7	78	156	268	438	336	1283
		% von Untersuchungsjahr	100,0%	98,7%	98,1%	95,0%	95,8%	96,6%	96,3%
	R	Anzahl	0	1	3	14	19	12	49
		% von Untersuchungsjahr	0,0%	1,3%	1,9%	5,0%	4,2%	3,4%	3,7%
Gesamt		Anzahl	7	79	159	282	457	348	1332
		% von Untersuchungsjahr	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 58: Nitroxolin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen (Gesamtkollektiv)

	Untersuchungsjahre																			
	2018				2019				2020				2021				Gesamt			
	S		R		S		R		S		R		S		R		S		R	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E.coli	115	100,0%	0	0,0%	179	97,3%	5	2,7%	315	98,7%	4	1,3%	236	99,6%	1	0,4%	845	98,8%	10	1,2%
E.coli ESBL	8	100,0%	0	0,0%	17	100,0%	0	0,0%	28	100,0%	0	0,0%	18	100,0%	0	0,0%	71	100,0%	0	0,0%
übrige ESBL	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%	0	0,0%	4	80,0%	1	20,0%
Klebsiella spp.	14	82,4%	3	17,6%	48	90,6%	5	9,4%	62	87,3%	9	12,7%	45	90,0%	5	10,0%	169	88,5%	22	11,5%
Enterobacter spp.	9	100,0%	0	0,0%	7	100,0%	0	0,0%	4	80,0%	1	20,0%	9	81,8%	2	18,2%	29	90,6%	3	9,4%
Serratia spp.	1	100,0%	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	1	100,0%	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%	5	71,4%	2	28,6%
Citrobacter spp.	5	100,0%	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	13	92,9%	1	7,1%	7	100,0%	0	0,0%	29	90,6%	3	9,4%
Proteus spp.	2	100,0%	0	0,0%	8	88,9%	1	11,1%	13	81,3%	3	18,8%	14	87,5%	2	12,5%	37	86,0%	6	14,0%
Morganella spp.	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%
Providencia spp.	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	2	66,7%	1	33,3%
Sonstige	1	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%
Gesamt	156	98,1%	3	1,9%	268	95,0%	14	5,0%	438	95,8%	19	4,2%	336	96,6%	12	3,4%	1198	96,1%	48	3,7%

4.4.11 Fazit

Zusammenfassend bietet Tabelle 59 eine Übersicht über die in dieser Studie nachgewiesenen OR der Resistenzrisiken hier untersuchter Substanzen für das Gesamtkollektiv adjustiert nach allen Einflußvariablen (Ergebnis der multiplen logistischen Regression aufgelöst nach Einflußvariable Untersuchungsjahre). Demnach zeigte sich für alle Substanzen eine statistisch signifikante Abnahme des Resistenzrisikos von 2016 bis 2021, wobei Pivmecillinam (OR 0,838, 95%KI: 0,819- 0,858, $p < 0,001$), Ciprofloxazin (OR: 0,892, 95%KI: 0,883- 0,901, $p < 0,001$) und Cotrimoxazol (OR 0,936, 95%KI: 0,928- 0,944, $p < 0,001$) entsprechend der OR über den Erhebungszeitraum die stärkste Risikoabnahme aufwiesen.

Nur für Nitrofurantoin ergab sich im Gesamtkollektiv kein derartiger Effekt (OR 0,994, 95% KI: 0,979- 1,009, $p 0,419$) (Tabelle 59).

Tabelle 59: Übersicht zur Entwicklung des Resistenzrisikos untersuchter Substanzen von 2016 bis 2021 (Gesamtkollektiv)

Übersicht Resistenzentwicklung untersuchte Substanzen 2016 bis 2021 (Gesamtkollektiv), multiple logistische Regressionsanalyse						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%-KI von Exp(B)	p	Exp(B) bzw. OR
Ampicillin	-,035	,004	88,989	0,961-0,973	<,001	,965
AMC*	-,022	,006	15,511	0,968- 0,989	<,001	,979
Pivmecillinam	-,176	,012	223,936	0,819- 0,858	<,001	,838
Cefuroxim	-,018	,008	5,813	0,968- 0,997	,016	,982
Ciprofloxacin	-,114	,005	502,388	0,883- 0,901	<,001	,892
Cotrimoxazol	-,080	,004	353,865	0,928- 0,944	<,001	,936
Trimethoprim	-,052	,004	172,931	0,942- 0,957	<,001	,949
Fosfomycin	-,061	,008	53,138	0,926- 0,957	<,001	,941
Nitrofurantoin	-,006	,008	,653	0,979- 1,009	,419	,994

*Amoxicillin/Clavulansäure

Anmerkung: die aufgeführten OR beziehen sich auf die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression jedes untersuchten Antibiotikums adjustiert nach allen relevanten Einflußvariablen (dargestellt ist jeweils die OR für die unabhängige Variable *Untersuchungsjahr*)

Für folgende konkrete Erreger- Substanz Kombinationen fand sich im Gesamtkollektiv keine Abnahme der Resistenzrate:

- Fosfomycin- *E.coli*: Zunahme resistenter Isolate seit 2019 von 0,9% auf 1,2%.
- Fosfomycin- ESBL-Bildner (nicht-*E.coli*): Zunahme resistenter Isolate seit 2019 von 15,3% auf 19,0%.
- Fosfomycin- *Providencia spp.*: Zunahme resistenter Isolate seit 2019 von 35,4% auf 42,9% (wobei hier die Datenmenge zu beachten ist).
- Nitrofurantoin- *Morganella spp.*: Zunahme resistenter Isolate seit 2019 von 15,4% auf 38,7%. (Hinweis: Ergebnisse bezüglich Nitrofurantoin sind bei allen Spezies außer *E.coli* nur orientierend, da es nach EUCAST prinzipiell nur breakpoints für *E.coli* gibt, welche wir in der vorliegenden Arbeit zu Orientierungszwecken aber für alle Spezies angewendet haben)
- Trimethoprim- *Serratia spp.*: Zunahme resistenter Isolate von 2018 (6,2%) bis 2021 (10,2%).
- Ciprofloxacin- *Serratia spp.*: Zunahme resistenter Isolate von 2016 (8,5%) bis 2020 (11,2%).
- Nebenbefundlich (da Substanz nicht Gegenstand der Leitlinie ist) Zunahme AMC-resistenter Anteile bei *Klebsiella spp.* von 2016 (10,6%) bis 2021 (16,4%).

4.5 Subgruppenanalyse

4.5.1 Subgruppenbeschreibung

Die von uns untersuchte Subgruppe wurde in Anlehnung an die Standard-Patientengruppe („ansonsten gesunde prämenopausale Frauen“) der gültigen S3-Leitlinie definiert.

Wie unter 3.3. beschrieben beinhaltete dieses Subgruppen-Kollektiv in unserer Studie Frauen im Alter zwischen 15 und 50 Jahren, von denen wir nur Proben der Einsenderart 4 (*Praxen/ambulanter Sektor*) und der Materialart *spontaner Mittelstrahlurin* auswerteten, um trotz fehlender klinischer Angaben eine Annäherung an das Leitlinien-Kriterium unkomplizierter Harnwegsinfektionen zu gewährleisten.

Der so definierten Subgruppe entsprachen in der vorliegenden Arbeit insgesamt 18.401 Datensätze.

4.5.2 Deskriptive Statistik Subgruppe

Die Anzahl der Subgruppen-Proben betrug 18401, entsprechend einem Anteil am Gesamtdatensatz von 11,3%, siehe Anhang Tabelle 77.

Das Durchschnittsalter dieser Population betrug 33,79 Jahre (Anhang Tabelle 78), verglichen mit einem Durchschnittsalter von 67,33 Jahren bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv dieser Arbeit (Tabelle 12).

Verglichen mit dem Gesamtdatensatz zeigte sich in der Subgruppe erwartungsgemäß und entsprechend der unter 4.2 geschilderten Altersabhängigkeit der Keimspektren eine deutlichere *E. coli*- Dominanz mit einem Anteil von 83,1% aller nachgewiesenen Isolate (Vergleich: 67,5% *E. coli* im Gesamtkollektiv).

Der Anteil an ESBL-Bildnern sowie an *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* war in der Subgruppe deutlich geringer als im Gesamtkollektiv, siehe Tabelle 60.

Tabelle 60: Nachgewiesene Erregergruppen Subgruppe und Gesamtdatensatz (absteigende Häufigkeit)

Anteile Erregergruppen Subgruppe				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<i>E. coli</i>	15297	83,1	83,1	83,1
<i>Klebsiella spp.</i>	1270	6,9	6,9	90,0
<i>E. coli ESBL</i>	721	3,9	3,9	94,0
<i>Proteus spp.</i>	502	2,7	2,7	96,7
<i>Citrobacter spp.</i>	278	1,5	1,5	98,2
<i>Enterobacter spp.</i>	200	1,1	1,1	99,3
<i>Sonstige ESBL-Bildner</i>	65	,4	,4	99,6
<i>Sonstige</i>	27	,1	,1	99,8
<i>Morganella spp.</i>	20	,1	,1	99,9
<i>Serratia spp.</i>	18	,1	,1	100,0
<i>Providencia spp.</i>	3	,0	,0	100,0
Gesamt	18401	100,0	100,0	
Anteile Erregergruppen Gesamtdatensatz				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<i>E. coli</i>	109540	67,5	67,5	67,5
<i>Klebsiella spp.</i>	20391	12,6	12,6	80,1
<i>Proteus spp.</i>	10510	6,5	6,5	86,5
<i>E. coli ESBL</i>	9337	5,8	5,8	92,3
<i>Citrobacter spp.</i>	4056	2,5	2,5	94,8
<i>Enterobacter spp.</i>	3886	2,4	2,4	97,2
<i>sonstige ESBL-Bildner</i>	1463	,9	,9	98,1
<i>Morganella spp.</i>	1115	,7	,7	98,8
<i>Serratia spp.</i>	1081	,7	,7	99,5
<i>Sonstige</i>	545	,3	,3	99,8
<i>Providencia spp.</i>	344	,2	,2	100,0
Gesamt	162268	100,0	100,0	

4.6 Resistenzdaten- und Entwicklung in der Subgruppe

Es fanden sich deskriptiv in der Subgruppe übersichtsweise über den Erhebungszeitraum folgende Resistenzanteile- und Entwicklungen der untersuchten Substanzen, siehe Abbildung 27.

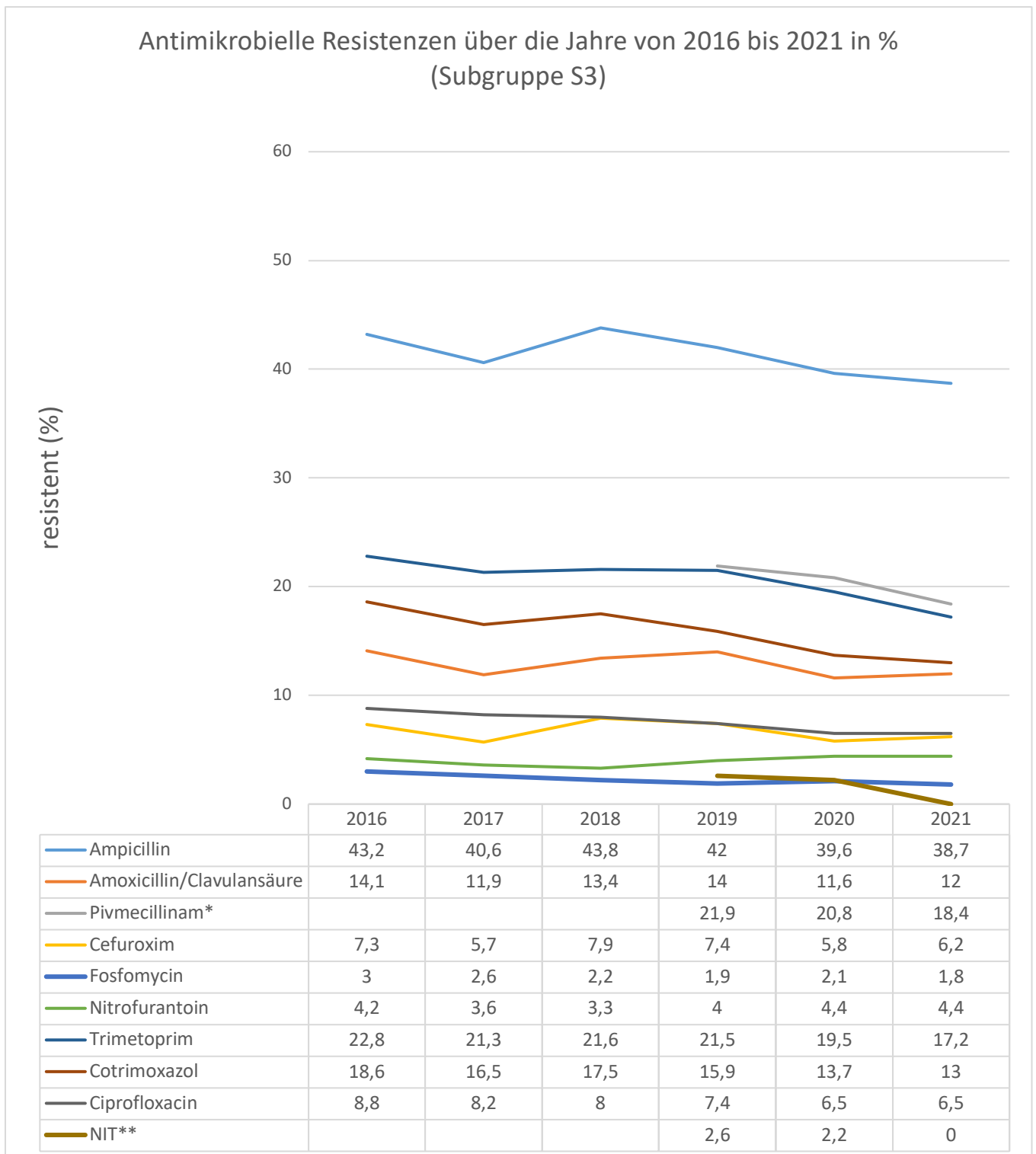


Abbildung 27: Resistenzentwicklung untersuchter Substanzen in der Subgruppe (S3) 2016 bis 2021.
** geringe Datenmenge: Empfindlichkeit von Nitroxolin wird nicht routinemäßig bestimmt (explizite Einsenderanforderungen).

Die Rate Ampicillin-resistenter Isolate lag in der Subgruppe insgesamt in allen Jahren um etwa 10 % unter der des Gesamtkollektivs, wobei sich für die Subgruppe analog zum Gesamtkollektiv eine rückläufige Resistenzentwicklung von 2016 bis 2021 zeigte (Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.1.).

Auch bei AMC fanden sich in der Subgruppe insgesamt in allen Untersuchungsjahren niedrigere Resistenzraten als im Gesamtkollektiv (zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.2.).

Niedrigere Resistenzraten bei Subgruppen- Isolaten ließen sich ebenfalls für Pivmecillinam beobachten, auch hier war aber der Resistenz-Trend wie im Gesamtkollektiv von 2019 bis 2021 insgesamt abnehmend (zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.3).

Die Rate Cefuroxim-resistenter Isolate war in der Subgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum in etwa nur halb so hoch wie im Gesamtkollektiv (Abb. 27, zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.4).

Auch für Ciprofloxacin konnte die Beobachtung deutlich niedrigerer Resistenz-Anteile in der Subgruppe für alle Untersuchungsjahre gemacht werden, der Trend einer von 2016 bis 2021 abnehmenden Resistenzrate war in der Subgruppe aber diskreter als im Gesamtkollektiv (zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.5.)

Auch bei Cotrimoxazol lag die Rate resistenter Isolate in der Subgruppe unter der des Gesamtkollektivs, wenngleich die Unterschiede der Resistenzanteile zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv hier weniger stark ausgeprägt waren als bei den zuvor beschriebenen Beta-laktam-Antibiotika. Die Resistenzentwicklung war wie im Gesamtkollektiv rückläufig (zum Vergleich Hauptgruppe siehe Abschnitt 4.4.6).

Die beschriebenen Beobachtungen zu Cotrimoxazol waren für Trimethoprim hinsichtlich des Vergleiches der Resistenzraten von Subgruppe und Gesamtkollektiv ähnlich im Sinne einer insgesamt eher nur geringfügig niedrigeren Resistenzrate in der Subgruppe, bei insgesamt analog zur Hauptgruppe von 2016 bis 2021 abnehmendem Anteil resistenter Isolate (zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.7).

Auch der Anteil Fosfomycin-resistenter Isolate war in der Subgruppe in allen erfassten Jahren geringer als im Gesamtkollektiv, wobei sich für die Subgruppe ebenfalls eine leicht rückläufige Resistenzentwicklung von 2016 bis 2021 zeigte (zum Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.8).

Auch bei Nitrofurantoin fanden sich recht deutliche Unterschiede in den Resistenzraten von Subgruppe und Gesamtkollektiv mit einer in allen Untersuchungsjahren nur etwa halb so hohen Nitrofurantoin-Resistenzrate in der Subgruppe (Vergleich Gesamtkollektiv siehe Abschnitt 4.4.9). Die Entwicklung der Resistenzanteile war aber auch in der Subgruppe von 2016 bis 2021 stabil.

Nitroxolin war aufgrund der geringen Datenmenge für die Subgruppe nicht sinnvoll auswertbar (deskriptiv und per Regressionsanalyse), siehe Tabelle 61.

Tabelle 61: Empfindlichkeitsdaten Nitroxolin 2016-2021 (Subgruppe)

Nitroxolin-Empfindlichkeit nach Untersuchungsjahren								
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	Gesamt
S	Anzahl	1	6	23	37	44	35	146
	% von Untersuchungsjahr	100,0%	100,0%	100,0%	97,4%	97,8%	100,0%	98,6%
R	Anzahl	0	0	0	1	1	0	2
	% von Untersuchungsjahr	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	2,2%	0,0%	1,4%
Ges.	Anzahl	1	6	23	38	45	35	148
	% von Untersuchungsjahr	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.6.1 Ergebnisse der Regressionsanalyse

Die der Regressionsanalyse zugrundeliegende Methodik entsprach der unter 3.4.3. geschilderten, wobei aufgrund der Subgruppendefinition die Einflussvariablen Geschlecht, Materialart und Einsenderart für die statistischen Verfahren nicht zu berücksichtigen waren. Die Daten sind nicht im Einzelnen gezeigt. Hier wurde sich der Übersicht halber auf die Zusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse beschränkt.

Erwartungsgemäß waren insgesamt die Resistenzrisiken der untersuchten Substanzen in der Subgruppe wie beim Gesamtkollektiv jeweils abhängig von der Spezies, unter anderem auch begründet durch (bekannte) intrinsische Resistenzen mancher Isolate (siehe Anhang Tabellen 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111 und 115).

Wie auch beim Gesamtkollektiv zu beobachten, ergab sich für die Subgruppe in der multiplen logistischen Regressionsanalyse bei Ampicillin, Pivmecillinam (unter Vorbehalt der unter Abschnitt 3.2.3 genannten diagnostischen Limitierungen), Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Trimethoprim und Fosfomycin eine statistisch signifikante Abnahme des Resistenzrisikos von 2016 bis 2021. Gemessen an der OR war dieser Effekt bei den Substanzen Ampicillin, Cotrimoxazol, Fosfomycin sowie geringfügig auch bei Trimethoprim in der Subgruppe stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv, siehe hierzu Tabelle 99 (Gesamtkollektiv) und Tabelle 102 (Subgruppe).

Keine statistisch signifikanten Veränderungen des Resistenzrisikos von 2016 bis 2021 fanden sich in der Subgruppe für AMC und Cefuroxim (s.u., Tab. 102), wohingegen beide Substanzen in der Analyse des Gesamtkollektivs eine statistisch signifikante Abnahme des Resistenzrisikos gezeigt hatten.

In der Subgruppenanalyse sah man zudem abweichend zu den Ergebnissen des Gesamtkollektivs für Nitrofurantoin (Spezies-unspezifisch) eine diskrete Zunahme des Resistenzrisikos von 2016 bis 2021 (OR= 1,067, 95%KI: 0,993- 1,146, p= 0,075), alle beschriebenen Beobachtungen siehe Tabelle 59 (Gesamtkollektiv) und Tabelle 62 (Subgruppe).

Die Resistenz-Trends von *E.coli* als jeweils dominierender Erreger in Gesamtkollektiv und Subgruppe unterschieden sich für Nitrofurantoin aber nicht voneinander.

Tabelle 62: Übersicht Entwicklung Resistenzrisiko der untersuchten Substanzen 2016-2021, **Subgruppe** (multiple logistische Regression)

Übersicht Entwicklung Resistenzrisiko aller untersuchten Substanzen 2016 bis 2021 (Subgruppe), multiple logistische Regression adjustiert nach allen Einflussvariablen, dargestellt OR Untersuchungsjahre						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%-KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Ampicillin	-,039	,011	13,808	0,942-0,982	<,001	,961
AMC*	-,018	,018	,998	0,948- 1,018	,318	,982
Pivmecillinam	-,112	,039	8,195	0,828- 0,965	,004	,894
Cefuroxim	-,018	,032	,309	0,923- 1,046	,579	,983
Ciprofloxacin	-,074	,019	15,693	0,896- 0,963	<,001	,929
Cotrimoxazol	-,067	,013	26,467	0,912- 0,959	<,001	,935
Trimethoprim	-,054	,012	20,528	0,926- 0,970	<,001	,948
Fosfomycin	-,107	,033	10,655	0,843- 0,958	,001	,899
Nitrofurantoin	,065	,036	3,162	0,993- 1,146	,075	1,067
Nitroxolin**	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

*Amoxicillin/Clavulansäure
 ** zu geringe Datenmenge für Regressionsanalyse

Anmerkung: die aufgeführten OR beziehen sich auf die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression jedes untersuchten Antibiotikums adjustiert nach allen relevanten Einflußvariablen (dargestellt ist jeweils die OR für die unabhängige Variable *Untersuchungsjahr*)

Neben den genannten Unterschieden hinsichtlich der Resistenzentwicklung einiger Substanzen verglichen mit dem Gesamtkollektiv ergaben sich in der Subgruppenanalyse uni- und multivariat zusätzlich hinsichtlich folgender Aspekte noch Abweichungen zum Gesamtkollektiv:

Unterschiede gab es erwartungsgemäß aufgrund der Subgruppendefinition (Alter 15 – 50 Jahre) beim Alterseinfluss auf Resistenzen zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv. So fanden sich in der Subgruppe nur für Ciprofloxacin und Nitrofurantoin signifikante Zusammenhänge von Alter der Patientin und Resistenzrisiko der jeweiligen Substanz, wobei für Ciproflo-

xacin ein positiver Zusammenhang bestand im Sinne von mit dem Alter ansteigendem Resistenzrisiko und für Nitrofurantoin ein negativer.

Für alle anderen untersuchten Substanzen ergab sich in der Regressionsanalyse für die Subgruppe kein Zusammenhang zwischen Alter der Patientin und Resistenzrisiko des jeweiligen Antibiotikums (siehe Tabelle 63).

Tabelle 63: Übersicht Zusammenhang Resistenzrisiko und Alter (Subgruppe)

Übersicht Zusammenhang Resistenzrisiko und Alter (Subgruppe), Exp(B) bzw. OR für Alter aus multipler logistischer Regression für jedes untersuchte Antibiotikum						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	95%-KI für Exp(B)	p	Exp(B)
Ampicillin	,000	,002	,001	0,995- 1,001	0,255	0,998
AMC*	-,002	,002	1,047	0,989- 1,000	0,057	,994
Pivmecillinam	-,004	,003	2,630	0,991- 1,003	0,305	,997
Cefuroxim	,002	,003	,580	0,993- 1,013	0,561	1,003
Ciprofloxacin	,009	,003	11,137	1,006- 1,018	<,001	1,012
Cotrimoxazol	-,002	,002	,594	0,995- 1,003	0,714	,999
Trimethoprim	-,003	,002	3,185	0,994- 1,001	0,213	,998
Fosfomycin	,005	,005	1,050	0,993- 1,014	0,499	1,005
Nitrofurantoin	-,016	,004	17,058	0,976- 0,988	0,019	,987
Nitroxolin**	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

*AMC= Amoxicillin/Clavulansäure, ** zu geringe Datenmenge für Regressionsanalyse

Auf Ebene der hier klassifizierten Erregergruppen war aufgrund der in der Subgruppe limitierten Datenmenge zu Spezies, die nicht der *E.coli*- Gruppe zugehörig sind (siehe Abschnitt 4.5.2, Tabelle 60) ein sinnvoller Vergleich der Resistenz-Trends mit dem Gesamtkollektiv nur bezüglich *E.coli* an sich und *Klebsiella spp.* sinnvoll (Tabellen 64 und 65).

Es ließen sich zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv für keine der untersuchten Substanzen gravierenden Unterschiede der Resistenzentwicklungen von *E.coli* beobachten.

Tabelle 64: *E.coli* Resistenzentwicklung 2016 bis 2021 Gesamtkollektiv vs. Subgruppe (alle Substanzen)

Substanz:	Gesamtkollektiv													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	5429	40,2%	6808	39,0%	7518	38,6%	8163	37,4%	8846	36,7%	4697	35,6%	41461	37,9%
AMC	1611	11,9%	1683	9,6%	1774	9,1%	2270	10,4%	2307	9,6%	1152	8,7%	10797	9,9%
Pivmecillinam	*	*	*	*		*	4023	19,0%	4452	18,5%	1966	14,9%	10441	17,9%
Cefuroxim	399	3,0%	517	3,0%	543	2,8%	651	3,0%	648	2,7%	305	2,3%	3063	2,8%
Ciprofloxacin	1974	14,6%	2401	13,8%	2358	12,1%	2376	10,9%	2235	9,3%	1172	8,9%	12516	11,4%
Cotrimoxazol	2911	21,5%	3513	20,1%	3764	19,3%	4150	19,0%	4217	17,5%	2275	17,2%	20830	19,0%
Trimethoprim	3385	25,1%	4149	23,8%	4436	22,9%	4970	22,8%	5143	21,5%	2698	20,6%	24781	22,7%
Fosfomycin	199	1,5%	225	1,3%	221	1,1%	206	0,9%	242	1,0%	159	1,2%	1252	1,1%
Nitrofurantoin	175	1,3%	193	1,1%	220	1,1%	202	0,9%	260	1,1%	131	1,0%	1181	1,1%
Nitroxolin	**	**	**	**	0	0,0%	5	2,7%	4	1,3%	1	0,4%	10	1,1%

Substanz:	Subgruppe													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	698	34,5%	868	33,4%	895	34,4%	939	32,2%	1060	31,1%	526	30,2%	4986	32,6%
AMC	163	8,0%	187	7,2%	167	6,4%	228	7,8%	221	6,5%	107	6,2%	1073	7,0%
Pivmecillinam	*	*	*	*		*	420	14,8%	496	14,6%	198	11,4%	1114	14,0%
Cefuroxim	32	1,6%	37	1,4%	42	1,6%	52	1,8%	55	1,6%	20	1,1%	238	1,6%
Ciprofloxacin	135	6,7%	183	7,0%	176	6,8%	180	6,2%	175	5,1%	88	5,1%	937	6,1%
Cotrimoxazol	346	17,1%	423	16,3%	421	16,2%	451	15,5%	465	13,6%	227	13,0%	2333	15,3%
Trimethoprim	430	21,2%	549	21,2%	524	20,2%	589	20,2%	640	18,9%	281	16,3%	3013	19,8%
Fosfomycin	28	1,4%	39	1,5%	31	1,2%	12	0,4%	28	0,8%	11	0,6%	149	1,0%
Nitrofurantoin	19	0,9%	11	0,4%	10	0,4%	6	0,2%	17	0,5%	5	0,3%	68	0,4%
Nitroxolin	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

*automatisierte MHK-Bestimmung für Pivmecillinam erst seit 2019

**geringe Datenmenge zu Nitroxolin in 2016 und 2017

***unzureichende Datenmenge zu Nitroxolin im Subgruppen-Kollektiv

Es konnte bei *E.coli* im Gesamtkollektiv seit 2019 eine leichte Zunahme Fosfomycin-resistenter Isolate beobachtet werden, nachdem die Rate zunächst seit 2016 kontinuierlich rückläufig war (die Resistenzrate war mit durchweg < 2% aber insgesamt sehr niedrig).

In der Subgruppe fand sich etwas abweichend nur von 2019 auf 2020 eine Zunahme Fosfomycin-resistenter *E.coli* Stämme (Tabelle 64), wobei die Datenerfassung in 2021 nur bis Juni erfolgte und insgesamt daher Aussagen zu 2021 limitiert sind/ sein können, siehe hierzu auch Diskussion Abschnitt 5.1 ad 2.4.d (Vergleich Subgruppe-Gesamtkollektiv).

Ein weiterer diskreter Unterschied zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv zeigte sich bei *E.coli* noch in der Ausprägung der Abnahme Ciprofloxacin-resistenter Isolate: diese war in der

Subgruppe weniger deutlich (-1,6% von 2016 bis 2021) als im Gesamtkollektiv (- 5,7% von 2016 bis 2021), siehe Tabelle 64. Die anderen untersuchten Substanzen wiesen (bei gleichsam negativen Resistenz-Trends in Subgruppe und Gesamtkollektiv) keine so deutlichen Unterschiede in der Ausprägung der Abnahme resistenter Isolate auf.

Tabelle 65: Klebsiella spp. Resistenzentwicklung Gesamtkollektiv vs. Subgruppe (alle Substanzen)

Substanz:	Gesamtkollektiv													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	2129	93,3%	2797	94,8%	3220	94,0%	4306	96,1%	4551	96,2%	2327	92,5%	19330	94,8%
AMC	241	10,6%	265	9,0%	364	10,6%	714	16,0%	740	15,7%	413	16,4%	2737	13,5%
Pivmecillinam	*	*	*	*		*	2818	64,5%	2887	61,2%	1190	47,4%	6895	59,4%
Cefuroxim	229	10,1%	238	8,2%	296	8,7%	470	10,5%	457	9,7%	254	10,1%	1944	9,6%
Ciprofloxacin	169	7,4%	130	4,4%	108	3,2%	211	4,7%	195	4,1%	89	3,5%	902	4,4%
Cotrimoxazol	242	10,6%	217	7,4%	215	6,3%	299	6,7%	267	5,6%	140	5,6%	1380	6,8%
Trimethoprim	297	13,1%	267	9,1%	275	8,1%	454	10,2%	457	9,7%	242	9,7%	1992	9,8%
Fosfomycin	352	15,5%	410	13,9%	426	12,5%	546	12,2%	531	11,2%	279	11,1%	2544	12,5%
Nitrofurantoin	325	14,2%	346	11,7%	383	11,2%	566	12,6%	696	14,7%	268	10,7%	2584	12,7%
Nitroxolin	**	**	**	**	3	17,6%	5	9,4%	9	12,7%	5	10,0%	22	10,7%

Substanz:	Subgruppe													
	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
	Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.		Anteil resistente Klebsiella spp.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	161	95,8%	164	95,9%	223	95,7%	276	98,6%	274	98,2%	133	96,4%	1231	97,0%
AMC	21	12,5%	10	5,8%	21	9,0%	42	15,0%	50	18,1%	26	18,8%	170	13,4%
Pivmecillinam	*	*	*	*		*	196	71,0%	192	68,8%	86	62,3%	474	68,4%
Cefuroxim	11	6,6%	4	2,4%	11	4,7%	10	3,6%	8	2,9%	6	4,3%	50	4,0%
Ciprofloxacin	8	4,8%	3	1,8%	2	0,9%	3	1,1%	5	1,8%	2	1,4%	23	1,8%
Cotrimoxazol	18	10,7%	16	9,4%	16	6,9%	12	4,3%	9	3,2%	8	5,8%	79	6,2%
Trimethoprim	22	13,2%	17	10,0%	20	8,6%	15	5,4%	10	3,6%	9	6,6%	93	7,4%
Fosfomycin	26	15,5%	21	12,4%	22	9,4%	28	10,0%	29	10,4%	14	10,1%	140	11,0%
Nitrofurantoin	19	11,3%	15	8,8%	17	7,3%	38	13,6%	32	11,5%	9	6,5%	130	10,3%
Nitroxolin	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

*automatisierte MHK-Bestimmung für Pivmecillinam erst seit 2019

**geringe Datenmenge zu Nitroxolin in 2016 und 2017

***unzureichende Datenmenge zu Nitroxolin im Subgruppen-Kollektiv

Bei den Klebsiellen fanden sich zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv ebenfalls einige eher nur diskrete Unterschiede.

So zeichnete sich in der Subgruppe beispielsweise in den Daten aus 2021 ein Anstieg des Anteils Trimethoprim- und Cotrimoxazol-resistenter Klebsiellen bei bis dahin jeweils rückläufigem Resistenz-Trend dieser Substanzen ab, was im Gesamtkollektiv so nicht festzustellen war.

Des Weiteren zeigte sich bei Fosfomycin und auch bei Ciprofloxacin in der Subgruppe seit 2019 ein eher stagnierender Verlauf resistenter *Klebsiella spp.* Isolate, wohingegen im Gesamtkollektiv hier eine kontinuierliche Abnahme seit 2016 zu dokumentieren war.

Nebenbefundlich (da von der Leitlinie prinzipiell nicht tangiert) war für AMC in der Subgruppe anders als im Gesamtkollektiv seit 2019 eine Zunahme resistenter Isolate zu sehen (Tabelle 65).

5. Diskussion

Die Diskussion und Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit erfolgt hier primär orientiert an den unter 2.5 formulierten Fragestellungen (Abschnitt 5.1.). Darüber hinaus auffallende Ergebnisse werden separat unter 5.2. und Stärken sowie Limitationen dieser Arbeit unter 5.3. diskutiert.

5.1 Beantwortung der Fragestellung

Ad 2.5.a (Einfluss der Leitlinie auf antimikrobielle Resistenzen von Enterobacterales-Isolaten aus Urinproben gegen Leitlinien-Substanzen und Substanzen, die nicht mehr empfohlen wurden) & ad 2.5.b (Resistenzentwicklung zusätzlich untersuchter Substanzen: Ampicillin und AMC):

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen Inkrafttreten der Leitlinien-Aktualisierung 2017 mit sich mutmaßlich klinisch dementsprechend durchsetzendem Einsatz der hierin empfohlenen Substanzen und der konsekutiven Entwicklung antimikrobieller Resistenzen aus Urinproben isolierter Enterobacterales in den darauffolgenden Jahren herzustellen.

Ein prinzipiell zu erwartendes Ergebnis wäre dabei eine Zunahme gegen die im Leitlinien-Update 2017 explizit erstmals (Nitroxolin) oder erneut (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam und im Falle lokaler Resistenzraten <20% auch Trimethoprim) empfohlenen Substanzen resistenter Isolate gewesen, unter anderem basierend auf dem wachsenden Selektionsdruck infolge sich Leitlinien-gemäß über die Jahre durchsetzender klinischer Verordnungsgewohnheiten gewesen. Eine plausible Annahme war in diesem Zusammenhang desgleichen eine Verbesserung der Resistenzlage von Substanzen, die dezidiert seit 2017 nicht mehr empfohlen sind (Ciprofloxacin, Cotrimoxazol).

Insgesamt bot sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und für alle Erregergruppen zusammen final in der vorliegenden Untersuchung jedoch eine graduelle Verbesserung der Resistenzlage **aller** untersuchter Antibiotika von Januar 2016 bis Juni 2021, ausgenommen Nitrofurantoin mit unverändertem Resistenzniveau über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Separat auf die Substanzen mit Erstlinien-Empfehlung bezogen sind die hier beobachteten Resistenzentwicklungen für die großen Keimgruppen *E.coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* auch weitestgehend konform mit verfügbaren Surveillance- Daten des RKI (64) und des niedersächsischen Landesgesundheitsamtes (104) (soweit dort für alle von uns untersuchten Erreger-Substanz-Kombinationen Daten vorlagen, Details siehe Diskussion der einzelnen Antibiotika). Beide Datenbanken halten aber keine Resistenz- Daten zu Pivmecillinam, Trimethoprim und Nitroxolin vor und führen ihre Resistenzstatistik nicht ausschließlich zu Isolaten aus Urinproben (es findet dort eine gesammelte Resistenz-Statistik zu Erregern aus Urinen,

Blutkulturen, Atemwegssekreten etc. statt). Zudem waren zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Dissertationsschrift die Daten von RKI und ARMIN auch nur bis einschließlich 2020 verfügbar.

Demnach konnte die Annahme, dass Enterobacteriales aus Urinproben mit der Zeit gegen die primär empfohlenen (und damit mutmaßlich breiter im Einsatz befindlichen) Substanzen vermehrt Resistenzen entwickelt haben anhand unserer Probenanzahl-starker Daten zumindest für das als repräsentativ anzusehende Einzugsgebiet des Labors Dr. Wisplinghoff & Kollegen nicht bestätigt werden.

Auch ist somit die hier beobachtete Abnahme des Anteils von Isolaten, die Resistenzen gegen Cotrimoxazol und Ciprofloxacin (als explizit seit 2017 **nicht** mehr für die kalkulierte Initialtherapie von uUTI empfohlene Substanzen) aufweisen, angesichts der beschriebenen rückläufigen Resistenzentwicklung **aller** untersuchter Substanzen (ausgenommen Nitrofurantoin) wahrscheinlich nicht unikausal der Umsetzung der genannten Leitlinienempfehlungen zuzuschreiben und dürfte eher auf gemeinsame übergeordnete Resistenz- minimierende Effekte zurückzuführen sein.

Im Sinne einer allgemein größeren Sensibilisierung bei Medizinerinnen können die insgesamt rückläufigen Verordnungszahlen für Antibiotika als wahrscheinlicher Hintergrund von langsam eskalierenden Resistenz-Entwicklungen mehrerer Substanzgruppen in Deutschland interpretiert werden (74, 78). So nahm gemäß ECDC-Daten in Deutschland der Einsatz systemischer Antibiotika (Substanz-unspezifisch) in der Primärversorgung von 2013 (gut 14 DDD/100.000 Einwohner/Tag) bis 2020 (9 DDD/100.000 Einwohner/Tag) deutlich ab (78). Dies ließ sich gemäß ECDC bis 2020 aber hinsichtlich der in dieser Arbeit thematisierten Substanzen/Substanzgruppen nur für die Gruppe der Cephalosporine (außer 4. Generations-Cephalosporine), der Fluorchinolone und der Sulfonamide konstatieren, bis 2019 nicht aber für die große Gruppe der Penicillinderivate und darunter insbesondere nicht für Breitspektrum-Penicilline in der Kombination mit Betalactamase-Inhibitoren und auch nicht für Nitrofurantoin, dessen Verordnungshäufigkeit gemäß ECDC seit 2017 steigend ist (105, 106).

Anzunehmen ist daneben im Kontext abnehmender Resistenzraten eine sich zunehmend manifestierende positive Auswirkung der Umsetzung von Antibiotic Stewardships (ABS), deren klinischer Nutzen inzwischen vielfach untersucht und belegt ist (107).

Für den stationären Bereich existiert seit 2013 (mit letzter Aktualisierung in 2019) nunmehr gar eine separate ABS-Leitlinie unter Federführung der DGI (S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendungen im Krankenhaus“ (108)), wobei ein Ziel von ABS im Zusammenhang mit der zentral beabsichtigten Optimierung des Ordnungsverhaltens auch die Leitlinien-Adhärenz von Behandlern ist.

Im Folgenden werden zusätzlich die einzelnen Leitlinien-Antibiotika, sofern relevant bzw. abweichend von oben Stehendem separat diskutiert sowie die beiden seit 2017 mit Negativ-Empfehlung versehenen Substanzen Cotrimoxazol und Ciprofloxacin (Letzteres stellvertretend für die Gruppe der Fluorchinolone, die seit 2017 insgesamt für die kalkulierte Initialtherapie von uUTI dezidiert nicht mehr empfohlen werden).

Nitrofurantoin:

E.coli wies in der Statistik vom RKI im Zeitraum 2016 bis 2021 für den ambulanten Bereich im Wesentlichen mit unseren Ergebnissen (2016:1,3%, 2021:1,0%) übereinstimmend stabile Resistenzraten um 1% gegen Nitrofurantoin auf (109), ebenfalls decken sich Daten vom niedersächsischen Landesgesundheitsamt bezüglich Nitrofurantoin und *E.coli* (ambulant 2016 1,2% resistente *E.coli*, 2020 1,1% resistente *E.coli*) mit unseren Befunden (104).

Eine mögliche Ursache für die anhaltend niedrigen Resistenzraten trotz breitem klinischen Einsatzes ist die geringe Widerstandsfähigkeit/Fitness Nitrofurantoin-resistenter *E.coli* Isolate, wie sie in mehreren Arbeiten gezeigt wurde (110, 111).

Für *Klebsiella spp.* (bzw. *Klebsiella pneumoniae*) finden sich zu Nitrofurantoin keine RKI-Daten (insbesondere keine Verlaufsdaten über mehrere Jahre), ebenso wenig bei ARMIN.

Insbesondere da es für Nitrofurantoin nach EUCAST nur Breakpoints für unkomplizierte Harnwegsinfekte und nur für *E. coli* gibt, könnten unterschiedliche Raten in der Resistenz von NICHT-*E.coli* auf den unterschiedlichen Umgang von Laboren in der Interpretation nach EUCAST zurückzuführen sein (orientierende Interpretation an *E.coli* angelehnt vs. Verwendung von PKPD Breakpoints vs. Verwendung von CLSI Breakpoints), weshalb Daten zu NICHT-*E.colis* weniger robust und Datenvergleiche verschiedener Studien im Prinzip ebenso wenig belastbar sind.

Insgesamt erscheint basierend auf unseren Daten ein empirischer Einsatz von Nitrofurantoin im Kontext antimikrobieller Resistenzen weiterhin sicher und gerechtfertigt, da die Resistenzanteile von *E.coli* und formal auch in den anderen großen Erregergruppen durchweg unter 20% lagen und liegen (*E.coli* 2016: 1,3%, 2021:1,0%, formal *Klebsiella spp.* 2016:14,2%, 2021:10,7%, *Proteus spp.* prinzipiell intrinsisch resistent). Zumal auch andere Datenbanken wie RKI und ARMIN zumindest für *E.coli* seit Jahren konstant niedrige Resistenzraten um 1,8 bis 1,1% zeigen (95, 112), was angesichts der Tatsache dass *E.coli* die insgesamt größte Gruppe der Erreger von Harnwegsinfektionen darstellen auch prinzipiell für eine zukünftige Leitlinienempfehlung (zumindest für Frauen) spräche.

Fosfomycin:

Wie wir dokumentiert auch das RKI (Daten für Gesamtdeutschland) bei *E.coli* in den letzten Jahren einen ganz diskreten Anstieg Fosfomycin-resistenter Isolate um 0,2% von 0,9% in 2017 auf 1,1% in 2020 im ambulanten Bereich (bei uns betrug der Anstieg seit 2019 0,3%, konkret von 0,9 auf 1,2%). Aufgrund ihrer bisher nur minimalen Ausprägung dürfte diese Resistenzzunahme so aktuell noch keinen klinischen Effekt haben, zumal auch wie beschrieben in unseren Analysen das Resistenzrisiko von Fosfomycin über alle hier vertretenen Enterobacterales-Gruppen betrachtet seit 2016 bis Juni 2021 statistisch noch abnehmend war (OR= 0,941 bzw. Anteil **aller** resistenten Isolate von 5,39% (2016) auf 4,16% (2021)).

Prinzipiell war eine Entwicklung, wie wir sie für *E.coli* beobachteten aber nicht unerwartet, da die Fosfomycin-Verordnungszahlen seit Leitlinien-Implementation deutlich gestiegen sind, wie auch exemplarische Daten der Landesärztekammer Hessen untermauern, gemäß derer sich die Verordnungshäufigkeit von Fosfomycin dort von 2013 bis 2019 in der Primärversorgung mehr als verdoppelt hat (113) (entsprechende Verordnungsdaten für Nordrhein wurden auf Anfrage bei der zuständigen kassenärztlichen Vereinigung nicht zur Verfügung gestellt).

Die Entwicklung diesbezüglich muss entsprechend in den kommenden Jahren weiter beobachtet werden, insbesondere auch, da Fosfomycin als (Co-) Therapeutikum in der Behandlung von Infektionen durch multiresistente Erreger (MDR) von besonderem wissenschaftlichen sowie auch gesundheitsökonomischem Interesse ist und grundsätzlich übertragungsfähige Resistenzmechanismen (z.B. *fosA* Gen) vor allem in Enterobacterales bekannt sind (43, 114). Zumal in unserer Studie seit 2019 eine (Wieder-) Zunahme Fosfomycin-resistenter ESBL-Bildner (non-*E.coli*) von 15,3% (2019) auf 19,0% (2021) zu verzeichnen ist.

Nitroxolin:

In der Literatur finden sich, wenn überhaupt, für Nitroxolin fast nur Daten zu *E.coli*, weshalb auch nur unsere Empfindlichkeitsdaten zu *E.coli* vergleichend diskutiert werden können. RKI und ARMIN überwachen Nitroxolin trotz seines offiziellen Stellenwertes für dieses häufige Krankheitsbild bisher routinemäßig überhaupt nicht. Dies könnte darin begründet sein, dass Nitroxolin nicht in den Standardpanels von automatisierten Testungen (VITEK, WALKAWAY) vorhanden ist und somit schlicht nicht routinemäßig erfasst wird, da eine separate, aufwändige Handtestung (wie auch in unserem Setting verwendet) notwendig ist.

Zumindest für die Jahre 2020 und 2021 unterscheiden sich unsere Messungen (resistente *E.coli* 2020: 1,3%, 2021: 0,4%) nicht wesentlich von den Ergebnissen des Laborverbundes Dr. Kramer & Kollegen (Resistenzanteil *E.coli* 0 %) (115). Für nicht-*E.coli* Spezies ist aufgrund der limitierten Datenmenge höchstens noch eine Anmerkung zu *Klebsiella spp.* (n gesamt 2016 bis 2021= 169) und für diese auch allenfalls bezüglich der Jahre 2019 bis 2021 (Resistenzan-

teile 2019: 9,6%, 2020: 12,7%, 2021: 10,0%) möglich. Hier ebenfalls mit der Einschränkung, dass es nach EUCAST nur für *E. coli* Breakpoints zur Interpretation gibt.

Nitroxolin kann basierend auf unseren Ergebnissen unter dem Gesichtspunkt niedriger antimikrobieller Resistenzen weiterhin sicher kalkuliert eingesetzt werden, scheint aber nach eigener Erfahrung bisher im klinischen Alltag keine große Rolle zu spielen (offizielle Quellen zu ambulanten Verordnungszahlen liegen nicht vor; U. Heudorf et. al zeigen in ihrer Studie, dass Nitroxolin von allen Leitlinien-Antibiotika in der Primärversorgung am seltensten eingesetzt wird (116).

Insbesondere auch wegen der noch schleppenden Verordnungszahlen sollte der Stellenwert dieser Substanz auch in der kommenden Leitlinien-Aktualisierung explizit Erwähnung finden, da die verfügbaren Resistenzdaten ermutigend sind. In dem Zusammenhang wäre das Ermöglichen von Routinetestungen der Nitroxolin-MHK eine zukünftige Aufgabe an die Hersteller entsprechender Testmittel.

Pivmecillinam:

Unsere Resistenzdaten zu Pivmecillinam decken sich bezogen auf unser Gesamtkollektiv insbesondere bei den großen Keimgruppen *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* je nach Vergleichsstudie teilweise nicht oder eher nur annähernd mit den Befunden anderer Arbeiten oder Labore.

So fanden A. Hamprecht et al. in ihrer Arbeit mit Daten aus 2016/2017 Resistenzraten von nur 2,6% für *E.coli*, 10,3% für *Klebsiella spp.* und 6,7% für *Proteus mirabilis* (117). Farfour et. al fanden 2017/2018 Resistenzraten von 8,6 % für *E.coli*, 26,8% für *Proteus mirabilis* und 11,3% für *Klebsiella pneumoniae* (118). Die vom LADR (Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen, Schleswig- Holstein) in 2020/2021 erhobenen Resistenzraten lagen für *E.coli* bei 11%, für *Klebsiella pneumoniae* bei 10% und für *Proteus mirabilis* bei 24% (115), wohingegen wir in 2020 mit o.g. Verfahren 18,5 % Pivmecillinam-resistente *E.coli* Isolate nachwiesen und in 2021 14,9 %, für *Klebsiella spp.* lag der Anteil resistenter Isolate bei uns in 2020 bei 61,2 % und in 2021 bei 47,4 %, für *Proteus spp.* erhoben wir stark abweichende Resistenzraten von 94,1% in 2020 und 93,3 % in 2021.

Ursache der möglicherweise falsch-hohen Resistenzraten kann auf eine Spezifitäts-Problematik des verwendeten Testpanels, auf welche der Hersteller im Mai 2021 schriftlich hinwies (siehe Anhang, Produktmitteilung Beckman Coulter), zurückzuführen sein.

Eine ähnliche verfahrenseinschränkende Produktmitteilung wie die oben Erwähnte bezüglich des hier für die Resistenztestung von Pivmecillinam eingesetzten Testpanels (Beckman Coulter, siehe Anhang) ebenfalls von Herstellern anderer automatisierter Testmethoden (z.B.

Vitek2 Firma bioMérieux) ausgesprochen (Produktinformation siehe Anhang). Somit sind auch Vergleichsdaten, die auf dieser Testmethode basieren, nicht unbedingt valide und generell Ergebnisse aus automatisierten Resistenztestungen von Pivmecillinam nur unter Vorbehalt zu betrachten. Die zahlenmäßigen Resistenzanteile sind dadurch je nach Spezies auch in der vorliegenden Arbeit (insbesondere bei *Proteus spp.* und *Klebsiella spp.*) möglicherweise insgesamt falsch-hoch. Den insgesamt rückläufigen Resistenz-Trend und den prozentualen Umfang der Resistenzabnahme (2019:31,97%, 2020:30,46%, 2021:25,54% → 2019 bis 2021: -6,4 % für alle Versorgungssektoren und Spezies zusammen betrachtet) betrachten wir per se aber als zutreffend.

Darüber hinaus erscheinen uns im Besonderen unsere Daten zu *E. coli* zuverlässig:

Zum internen Datenabgleich haben wir die Ergebnisse der automatisierten Resistenztestungen (MicroScan Walkaway wie oben beschrieben) von insgesamt 148 Urin-Isolaten mittels Agar-Diffusionstests gegen geprüft. Bei *E. coli*-Isolaten sahen wir eine sehr hohe Übereinstimmung von 96,4 % (n=111) zwischen den beiden Methoden (Daten nicht gezeigt). Bei anderen Spezies war die Übereinstimmung deutlich geringer. Daher sind wir der Ansicht, dass die in dieser Studie akquirierten Daten zu Pivmecillinam insbesondere für *E. coli* trotz der erwähnten allgemeinen technischen Einschränkung verwertbare Ergebnisse darstellen.

Gleichwohl sind die hier erhobenen Resistenzraten von *E.coli* nicht als ermunternd für den kalkulierten Einsatz der Substanz anzusehen, auch wenn sie in den drei erfassten Untersuchungsjahren bei < 20% liegen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit weiterer möglichst fallzahlstarker Untersuchungen mit geeigneten mikrobiologischen Methoden zur Entwicklung der Pivmecillinam-Empfindlichkeit, um entsprechende mikrobiologisch fundierte Empfehlungen für kommende Leitlinien-Updates aussprechen zu können.

Trimethoprim:

Die in dieser Studie dokumentierten rückläufigen Trimethoprim-Resistenzrends der großen Erregergruppen *E.coli* (von 25,1% in 2016 auf 20,6% in 2021), *Klebsiella spp.* (von 13,1% in 2016 auf 9,7% in 2021) und *Proteus spp.* (von 44,5 % in 2016 auf 40,9% in 2021) decken sich weitestgehend mit der Statistik vom RKI (*E. coli*: von 24,9% in 2016 auf 22,4% in 2020; *Klebsiella pneumoniae*: von 14,6% in 2016 auf 13,5% in 2020; *Proteus mirabilis*: von 39,8% in 2016 auf 38,0% in 2020) (112), wobei wir eine stärkere Abnahme resistenter Klebsiellen (-3,4% von 2016 bis 2021) nachwiesen, als dies für *Klebsiella pneumoniae* vom RKI für Gesamtdeutschland dokumentiert wurde (-1,1% von 2016 bis 2020) (112).

Dies erscheint aber wie zuvor diskutierte Daten-Unterschiede hinsichtlich anderer Substanz-Erreger Kombinationen auch vor dem Hintergrund deutschlandweit regional unterschiedlicher

Resistenzraten und nicht identischer Keimgruppen (*Klebsiella spp.* in dieser Studie vs. *Klebsiella pneumoniae* beim RKI) plausibel.

Für das Gesamtkollektiv und alle erfassten Spezies gemeinsam betrachtet lag die Resistenzrate in unserer Studie in allen Jahren bei > 20%, sodass aus dieser Betrachtung ein empirischer Einsatz von Trimethoprim (insbesondere bei Patienten, die nicht die Kriterien der Leitlinien-Standardgruppe erfüllen) im Einzugsgebiet des Labors Dr. Wisplinghoff vorerst nicht stattfinden sollte. Abweichende Erkenntnisse bezüglich der hier untersuchten Subgruppe siehe Unterpunkt ad 2.4.c.

Cotrimoxazol:

Die großen Keimgruppen *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* zeigen gemäß deutschlandweiter RKI-Daten korrespondierend mit dem in unserer Arbeit nachgewiesenen Resistenz-Rückgang (Hinweis: bei uns *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.*) seit 2016 ebenfalls eine Abnahme des Anteils resistenter Isolate (RKI 2020 deutschlandweit: *E.coli* 19,6 % resistent = - 2,7% seit 2016, *Klebsiella pneumoniae* 9,6% resistent = -1,8% seit 2016, *Proteus mirabilis* 30,8 % resistent= -1% seit 2016; unsere Daten/ Labor Wisplinghoff 2020: *E.coli* 17,5 % resistent= - 4% seit 2016, *Klebsiella spp.* 5,6% resistent= - 5% seit 2016, *Proteus spp.* 30,2% resistent= - 4,9% seit 2016), wobei wir eine zuletzt nennenswert niedrigere Rate resistenter Klebsiellen (5,6% in 2020) nachwiesen als das RKI (9,6% in 2020, → *Klebsiella pneumoniae*) und auch ARMIN (9,5% in 2020, → *Klebsiella pneumoniae*), was auf bestehende regionale Resistenzunterschiede in Deutschland hinweisen kann (aber auch im Kontext der geschilderten strukturellen Datenbankunterschiede zwischen uns und RKI bzw. ARMIN gesehen werden muss).

Seit 2020 bewegen sich die Resistenz-Anteile (Spezies-unspezifisch) nach unseren Daten bei < 20%, sodass man für die Indikation uUTI prinzipiell einen kalkulierten Einsatz von Cotrimoxazol im hiesigen Einzugsgebiet rein aus mikrobiologischer Sicht wieder in Erwägung ziehen könnte.

Jedoch stehen für die Indikation uUTI grundsätzlich genügend antibiotische Alternativen mit noch niedrigeren Resistenzraten sowie günstigerem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung und zu bedenken ist außerdem, dass Cotrimoxazol zusätzlich auch therapeutischen bzw. prophylaktischen Stellenwert bei anderen teilweise kritischen Indikationen hat (neutropene Patienten, *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie bei AIDS und anderen schwer immunkompromittierten Zuständen, aber auch bei sexuell übertragbaren Geschlechtskrankungen, Prostatitis und zahlreichen Reisekrankheiten). Von der WHO wird es daher seit 1997 schon in der Liste unentbehrlicher Medikamente (119) geführt und sollte entsprechend differenziert zum Einsatz kommen.

Daher wird hier eine Leitlinien-Empfehlung im kommenden Update, wenn auch unter dem Gesichtspunkt antimikrobieller Resistenzen angesichts der inzwischen unter 20% liegenden Resistenzraten rein formal gerechtfertigt, nicht als medizinisch sinnvoll erachtet und sollte allenfalls limitiert (analog zu Trimethoprim in 2017) oder im Sinne einer Zweitlinienempfehlung formuliert werden.

Ciprofloxacin:

Einen rückläufigen Resistenztrend findet man korrespondierend zu unseren Daten (Resistenzanteile gesamt 2016: 17,49%, 2021: 10,86%, *E.coli* 2016:14,6%, *E.coli* 2021:8,9%; *Klebsiella spp.* 2016:7,4%, *Klebsiella spp.* 2021:3,5%, *Proteus spp.* 2019:19,9%, *Proteus spp.* 2021:15,8%) gemäß RKI in allen dort erfassten Regionen Deutschlands (RKI Deutschland gesamt → *E.coli* 2016:14,9%, *E.coli* 2020:13,3%, *Klebsiella pneumoniae* 2018:10,1%, *Klebsiella pneumoniae* 2020:9,3%, *Proteus mirabilis* 2018:16,4 %, *Proteus mirabilis* 2020:15,6%), wenn auch die absoluten Anteile regional unterschiedlich sind (112).

Zurückzuführen ist diese positive Entwicklung am ehesten auf die rückläufigen Verordnungszahlen von Fluorchinolonen in Deutschland, die laut ECDC seit 2010 grundsätzlich (2010 1,51 DDD/1000 Einwohner/ Tag) und seit 2016/2017 (2016: 1,24 DDD/1000 Einwohner/Tag; 2017 1,11 DDD/1000 Einwohner/Tag) rapide zu verzeichnen sind (2020: 0,49 DDD/1000 Einwohner/ Tag) (74).

Prinzipiell bewegen sich die Resistenzraten der großen Erregergruppen auch im gesamten Erfassungszeitraum bei uns sowie bundesdeutsch (→RKI-Surveillance) bei unter 20%.

Dennoch sollte ein Einsatz von Fluorchinolonen aus genannten und bekannten Gründen (Kollateralschäden bzw. Nebenwirkungsspektrum, Status eines unentbehrlichen Medikaments nach WHO, Verfügbarkeit sicherer antibiotischer Optionen) nicht empirisch bei uUTI erfolgen und die entsprechende Leitlinien-Negativempfehlung aus 2017 analog auch in der kommenden Leitlinie beibehalten werden.

Cefuroxim:

Unsere Daten zu Cefuroxim zeigen zwar einen Rückgang resistenter Isolate seit 2016 (resistente Isolate gesamt 2016: 14,5%, resistente Isolate gesamt 2021: 10,9%; resistente *E.coli* 2016: 3,0%, resistente *E. coli* 2021: 2,3%; resistente *Klebsiella spp.* 2016: 10,1%, resistente *Klebsiella spp.* 2021: 10,1%; resistente *Proteus spp.* 2016: 7,9%, resistente *Proteus spp.* 2021: 5,3%) und decken sich bezüglich *E. coli* in ihrem Resistenzniveau auch mit einer großen dänischen Studie von L. B. Sloth et. al. (120) zu Urinresistenzen (nicht aber mit den Materialgemischten Datenbanken von RKI und ARMIN mit ambulanten *E.coli*-Resistenzraten um 11-12% beim RKI und 10-14% bei ARMIN (104, 112)).

Jedoch sind die systemischen Wirkspiegel bei oraler Applikation stark schwankend aufgrund der eingeschränkten oralen Bioverfügbarkeit von nur 40-50%, was Therapieerfolge limitieren kann und potentielle antimikrobielle Kollateralschäden wie CDAD sind unter Cephalosporin-Therapie bekanntermaßen vergleichsweise häufig.

Da für die meisten Patientengruppen ausreichend sichere Antibiotika-Optionen für die Indikation uUTI zur Verfügung stehen, ergibt sich somit auch aktuell kein Anlass, den nicht mehr empfohlenen kalkulierten Einsatz von Cephalosporinen für ebendiese Indikation zu überdenken. Für die Patientengruppe der Schwangeren kann unsere Erkenntnis hinsichtlich Cefuroxim möglicherweise aber relevant sein, da einige Leitlinien-Antibiotika in der Schwangerschaft/in bestimmten Schwangerschaftsabschnitten kontraindiziert bzw. nicht empfohlen sind (Nitrofurantoin, Trimethoprim, Nitroxolin) und Cephalosporine hier noch einen gewissen Stellenwert haben.

Nebenbefunde (Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure):

Enterobacterales, für die es nach EUCAST keine eigenen Breakpoints gab, wurden hier analog zu *E. coli* orientierend anhand der gemessenen MHK bewertet.

Es wurden ferner für die von uns per automatisiert gemessener MHK interpretierten Antibiotika (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam, Ampicillin, Cefuroxim) strikt nach MHK unter Verwendung der *E. coli*-Breakpoints für alle Isolate interpretiert ohne zusätzliche Anwendung der EUCAST expert rules (siehe Anhang). So kommt es verfahrensbedingt z.B. zu einem geringen Anteil von formal Ampicillin-sensiblen ESBL-*E. coli* (die in der Labor-Routine standardmäßig als (intrinsisch) Ampicillin-resistent interpretiert werden) und auch die Anteile der Ampicillin-sensiblen *Enterobacter spp.* sowie *Morganella spp.* etc. ist dadurch nicht realitätsgetreu hoch (Abschnitt 4.4.1.a.), was aber wegen der insgesamt dennoch geringen Anzahl von sensibel interpretierten Isolaten dieser Spezies keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtauswertung hat (eine separate Auswertung unter Anwendung der EUCAST expert rules wurde durchgeführt, die Daten werden im Rahmen der Publikation veröffentlicht, siehe Abschnitt 6).

Trotz der rückläufigen Resistenzen von Ampicillin und AMC beim Haupt-Uropathogen *E. coli* sollte ein routinemäßiger Einsatz (insbesondere von Ampicillin) bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Erwachsener wegen der Erreger-abhängig noch immer hohen Anteile resistenter Isolate nicht erfolgen, wenngleich auch zumindest in unserer Studie das AMC-Resistenzlevel bei *E. coli* durchweg bei < 20% lag. Für bestimmte Patientengruppen wie z.B. Schwangere und Kinder mag der Einsatz von AMC aber weiterhin gerechtfertigt sein.

Ad 2.5.c (Unterschiede zwischen Gesamtkollektiv und Subgruppe):

Abweichend zu den Daten des Gesamtkollektivs fanden sich in der **Subgruppe** bei jedem hier untersuchten Antibiotikum **niedrigere Resistenzraten** in der Spezies-unspezifischen Gesamtbetrachtung der Jahre 2016 bis 2021, wobei von Interesse vor allem die Befunde hinsichtlich der Leitlinien-Substanzen sind und die diesbezüglichen Subgruppen-Befunde daher hier separat diskutiert werden.

Den insgesamt niedrigeren Resistenzniveaus in der Subgruppe liegt am ehesten das beschriebene alters- und geschlechtsspezifisch hier stärker *E.coli*-dominierte Keimspektrum zugrunde (83,1 % *E.coli* in der Subgruppe vs. 67,5% *E.coli* im Gesamtkollektiv) bzw. die Tatsache, dass sich im Subgruppen-Kollektiv alters- und geschlechtsbedingt anteilig weniger intrinsisch resistente Spezies vorfinden (z.B. 4,3% ESBL-Bildner Subgruppe vs. 6,7% ESBL-Bildner im Gesamtkollektiv), siehe hierzu auch nochmal Tabelle 100.

Pivmecillinam:

Bei Pivmecillinam können aus zuvor genannten Gründen Prozent- bzw. Mengenabgaben zu Resistenzanteilen nur bezüglich *E.coli* als belastbar angesehen werden, weshalb auch nur *E.coli* hier verglichen wird (Pivmecillinam-Resistenz *E.coli*/ Subgruppe → 2019: 14,8%, 2021: 11,4 % = - 3,4%, Pivmecillinam-Resistenz *E.coli*/ Gesamtkollektiv → 2019: 19,0%, 2021: 14,9% = -4,1%).

Die niedrigere Rate Pivmecillinam-resistenter *E.coli* in der Subgruppe sehen wir am ehesten im Zusammenhang mit dem Altersdurchschnitt dieses Patientenkollektivs (33,79 Jahre vs. durchschnittlich 67,3 Jahre im Gesamtkollektiv → in dieser Studie Anteil aller Pivmecillinam-resistenten Isolate Alterssparte 20-50 Jahre: ca. 22,2-22,5%, Anteil aller Pivmecillinam-resistenten Isolate Alterssparte > 50 Jahre: 26,7-41,5%) und der Tatsache, dass es sich hierbei nur um Frauen handelt, deren Resistenzniveau grundsätzlich ebenfalls unter dem der Männer liegt (in der vorliegenden Arbeit insgesamt: Männer 40% Pivmecillinam-resistente Isolate, Frauen 27% Pivmecillinam-resistente Isolate) wobei demografische Resistenzunterschiede unter Punkt ad 2.4.f separat diskutiert werden.

Der anhand unserer Daten zu beobachtende gesamte Resistenz**trend** bezüglich Pivmecillinam (Spezies-unspezifisch) trifft wahrscheinlich aber ebenfalls zu (Resistenzentwicklung Pivmecillinam gesamt/Subgruppe = -3,23%, Resistenzentwicklung Pivmecillinam gesamt/Gesamtkollektiv = -6,4%), woran sich eine weniger starke Abnahme resistenter Isolate in der Subgruppe ablesen lässt. Möglicherweise sind die Pivmecillinam-Verordnungen in der Gruppe prämenopausaler Frauen häufiger, altersspezifische Verordnungszahlen stehen aber grundsätzlich weder beim RKI (stationäre Zahlen) noch beim ECDC (Zahlen für Primärversorgung) zur Verfügung (65, 76).

Insgesamt nehmen die Pivmecillinam-Verordnungen in Deutschland (stationärer Sektor) seit 2017 rasant zu (2017:0,01DDD/100 Einwohner/Tag, 2020:0,4DDD/100 Einwohner/Tag) (65). Für den ambulanten Bereich finden sich keine gesamtdeutschen Zahlen nur zu Pivmecillinam-Verordnungen, beim ECDC wird es mutmaßlich unter „betalactamase-resistant penicillins“ geführt, deren Verordnungen in der Primärversorgung seit 2017 ebenfalls stark zugenommen hat (2017: 0,086 DDD/100 Einwohner/Tag, 2020: 0,124 DDD/100 Einwohner/Tag) (76).

Im gesamten Erfassungszeitraum lagen die Resistenzraten von Pivmecillinam (*E.coli*) auch in der Subgruppe mit fallender Tendenz zwar deutlich < 20%, befinden sich aber dennoch auf einem Niveau, das für den empirischen Einsatz nicht unbedingt als optimal angesehen werden kann.

Zuverlässige Daten insbesondere auch zu Spezies, die nicht der *E.coli*- Gruppe angehören sollten aber unbedingt akquiriert und das Resistenzmonitoring wegen der zuletzt stark steigenden Verordnungszahlen entsprechend fokussiert werden.

Fosfomycin:

Wie erwartet liegt die gesamte Resistenzrate auch bei Fosfomycin in der Subgruppe unter der des Gesamtkollektivs (Fosfomycin-Resistenz alle Spezies/ Subgruppe → 2016: 3,05%, 2021: 1,77% = -1,28%, Fosfomycin-Resistenz alle Spezies/ Gesamtkollektiv → 2016: 5,39%, 2021: 4,16% = - 1,23%), wobei die Resistenzabnahmen sich nicht wesentlich unterscheiden.

Die Hintergründe des insgesamt niedrigeren Resistenzniveaus in der Subgruppe entsprechen denen aller Substanzen und wurden einheitlich zu Beginn des Abschnittes aufgeführt (siehe oben).

Bezogen auf die dominierenden Erregergruppen findet sich hinsichtlich der prozentualen Anteile Fosfomycin-resistenter *E.coli* kein wesentlicher Unterschied zwischen Subgruppe und Gesamtkollektiv, wohl aber liegt in der Subgruppe formal kein fortgesetzter Resistenzanstieg von *E.coli* seit 2019 vor (Subgruppe → 2019: 0,4% resistente *E.coli*, 2020: 0,8% resistente *E.coli*, 2021: 0,6% resistente *E.coli*) wie dies, wenn auch nur in geringer Ausprägung, beim Gesamtkollektiv zu beobachten ist (Gesamtkollektiv → resistente *E.coli* 2019: 0,9%, resistente *E.coli* 2020: 1,0%, resistente *E.coli* 2021: 1,2%).

Diesbezüglich kann aber insbesondere bei der Subgruppe die Tatsache eine Rolle spielen, dass die Datenerfassung im letzten Untersuchungsjahr 2021 nur bis Juni erfolgte, da Studien für nicht-geriatrische Patientinnen eine jahreszeitliche Häufung von UTI im Sommer bzw. Herbst (je nach Studie) nahelegen (121-123), die somit zumindest in 2021 nicht oder nicht ganz miterfasst wäre.

Über den gesamten Erhebungszeitraum betrachtet nehmen aber grundsätzlich auch in der Subgruppe die Anteile Fosfomycin-resistenter *E.coli* zwischen 2016 und 2021 ab (2016: 1,4%, 2020: 0,8%) und bewegen sich insgesamt auf einem sehr niedrigen Niveau (auch die Klebsiellen haben in der Subgruppe durchweg Resistenzraten < 20% zwischen 15,5% in 2016 und 10,1% in 2021), sodass der kalkulierte Einsatz dieser Substanz zunächst weiterhin sehr sicher erscheint und eine entsprechende Leitlinienempfehlung im kommenden Update anzunehmen ist.

Nitrofurantoin:

Auch bei Nitrofurantoin liegt die gesamte Resistenzrate in der Subgruppe unter der des Gesamtkollektivs (Nitrofurantoin-Resistenz alle Spezies/ Subgruppe → 2016: 4,24%, 2021: 4,44% = + 0,2%, Nitrofurantoin-Resistenz alle Spezies/ Gesamtkollektiv → 2016: 10,13%, 2021: 9,43% = - 0,7%).

Die Hintergründe des insgesamt niedrigeren Resistenzniveaus in der Subgruppe entsprechen denen aller Substanzen und wurden einheitlich zu Beginn des Abschnittes aufgeführt (siehe oben).

Wenn auch statistisch das Signifikanzniveau knapp verfehlend (Sig. 0,075) zeichnet sich im Subgruppenkollektiv hinsichtlich Nitrofurantoin als einzige hier untersuchte Substanz insgesamt (Spezies- unspezifisch) eine diskrete Resistenzzunahme von +0,2% zwischen 2016 und 2021 ab, wohingegen sich für das Gesamtkollektiv keine statistisch signifikanten Resistenzveränderungen im Verlauf zeigen (OR 0,994, Sig.0,419). Dieser Befund (wenn auch statistisch knapp das Signifikanzniveau verfehlend) passt grundsätzlich zu den seit 2017 steigenden Nitrofurantoin-Verordnungszahlen, welche sich bei prämenopausalen Frauen (Subgruppenkollektiv) durchaus aus therapeutischen UND prophylaktischen Indikationen rekrutieren können. Wie zuvor erwähnt existieren aber keine alters- (und geschlechts-)spezifischen Verordnungszahlen, sodass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob die Häufigkeit der Nitrofurantoin-Verordnungen bei prämenopausalen Frauen die der anderen Patienten übersteigt.

Aufgrund der insgesamt durchweg niedrigen Nitrofurantoin-Resistenzraten um 4% bleibt Nitrofurantoin für prämenopausale Frauen auch eine zu empfehlende Substanz für die empirische Therapie von uUTI, wobei die Resistenzentwicklung in Kenntnis unserer Datenentwicklung insbesondere bei diesem Patientenkollektiv weiter beobachtet werden sollte.

Trimethoprim:

Die Resistenzanteile für Trimethoprim liegen in der Subgruppe unter denen des Gesamtkollektivs (Trimethoprim-Resistenz alle Species/ Subgruppe → 2016: 22,75%, 2021: 17,23%= - 5,52%, Trimethoprim-Resistenz alle Species/ Gesamtkollektiv → 2016: 26,75%, 2021:

21,48%= - 5,27%), was auch hier mutmaßlich vor allem auf das günstigere Erregerspektrum zurückzuführen sein wird, siehe hierzu Tabelle 100 (Erregergruppen in der Subgruppe).

In der Subgruppe findet sich von allen Leitlinien- Substanzen also prozentual die stärkste Abnahme resistenter Isolate (Species- unspezifisch) bei Trimethoprim (-5,52% von 2016 bis 2021), was angesichts seit 2018 steigender (2018:0,51 DDD/100 Einwohner/Tag, 2020:0,62 DDD/100 Einwohner/Tag) und zuvor bereits seit 2007 recht konstanter Verordnungszahlen um 0,5 DDD/100 Einwohner/Tag (76) verwundert, wobei sich auch keine altersbezogenen Verordnungszahlen finden (also nicht nachvollzogen werden kann, ob in der Alterssparte der Subgruppe nicht doch weniger Trimethoprim verordnet wurde). Seit 2020 liegen in der Subgruppe Trimethoprim-Resistenzraten von < 20% vor, sodass man prinzipiell zumindest in den Postleitzahlbereichen 4 und 5 für gesunde prämenopausale Patientinnen eine kalkulierte Initialtherapien mit Trimethoprim rechtfertigen könnte. Dabei ist aber zu beachten, dass die Trimethoprim-Resistenzraten dabei seit 2020 nur knapp unter 20% liegen (2020: 19,5%, 1. Halbjahr 2021:17,2%), wohingegen die Resistenzen z.B. bei Fosfomycin geringer sind.

Geht man davon aus, dass unsere Daten auf Deutschland übertragbar sind, wäre eine entsprechende Leitlinienklausel mit Betonung des kalkulierten Einsatzes ausschließlich bei gesunden prämenopausalen Frauen (und wenn die lokalen Resistenzraten bei < 20% liegen) im kommenden Update theoretisch vorstellbar.

Nitroxolin:

Für Nitroxolin lagen in der Subgruppe nicht ausreichend Daten für eine separate statistisch belastbare Aussage vor (n= 148, davon nur insgesamt 2 resistente Isolate in allen Erhebungsjahren → keine Regressionsanalyse möglich). Überträgt man aber extrapolierend die recht einheitlich niedrigeren Resistenzraten aller Substanzen im Subgruppen-Kollektiv aufgrund gemeinsamer zugrundeliegender Resistenz-minimierender Faktoren in dieser Patientengruppe auch auf Nitroxolin, so erscheint ein kalkulierter Einsatz und eine entsprechende Leitlinien-Empfehlung von Nitroxolin für die Gruppe der prämenopausalen Frauen sicher.

Bezüglich der seit 2017 explizit mit Negativ-Empfehlung (für die kalkulierte Initialtherapie von uUTI) belegten Substanzen ergaben sich in der Subgruppe folgende Unterschiede zum Gesamtkollektiv.

Cotrimoxazol:

Beim Subgruppen-Kollektiv lagen die Resistenzraten in allen Erfassungsjahren bei unter 20% (Spezies-unspezifisch) und mit kontinuierlicher Resistenzabnahme seit 2018 (Anteil aller resistenten Isolate 2018: 17,5%, Anteil aller resistenten Isolate 2021: 13,6%; Subgruppen-Re-

sistenzdaten von *E.coli* in etwa dementsprechend), was durchaus als Effekt des dezidierten Leitlinien-Appels angesehen werden kann.

Insofern erscheint zwar aus reinen Resistenzüberlegungen ein empirischer Einsatz bei uUTI zumindest im Einzugsgebiet des Labors Wisplinghoff prinzipiell wieder vertretbar.

Wie schon zum Gesamtkollektiv ausgeführt, liegen jedoch genügend antibiotische Optionen mit noch niedrigeren Resistenzraten vor, denen man therapeutisch auch aus den genannten Gründen den Vorrang lassen sollte (siehe hierzu der Diskussionspunkt zu Cotrimoxazol im Gesamtkollektiv).

Aus der sicher positiv zu bewertenden Resistenz-Entwicklung eine Leitlinien-Empfehlung abzuleiten, fällt wegen des besonderen Stellenwerts dieser Substanz bei anderen teilweise kritischen Zuständen und Krankheitsbildern aber schwer und sollte allenfalls in Analogie zu Trimethoprim (Version 2017) mit Limitation oder als Medikament der zweiten Wahl erfolgen.

Ciprofloxacin:

Nennenswerte Unterschiede zum Gesamtkollektiv ergaben sich neben dem insgesamt deutlich niedrigeren Subgruppen-Resistenzniveau nicht (Anteil aller resistenten Isolate 2016: 8,8%, Anteil aller resistenten Isolate 2021: 6,5%, resistente *E.coli* 2016: 6,7%, resistente *E.coli* 2021 5,1%).

Trotz rückläufiger Resistenzraten von durchweg deutlich unter 20%, sollten Fluorchinolone wegen ihres Stellenwertes für kritische Krankheitsbilder sowie der bekannten Kollateralschäden und potentiellen Nebenwirkungen nicht zur kalkulierten Initialtherapie von uUTI eingesetzt werden, sondern komplizierten Harnwegsinfektionen und anderen zwingenden Indikationen vorbehalten bleiben.

Cefuroxim:

In der Subgruppe finden sich auch bezüglich Cefuroxim (deutlich) niedrigere Resistenzraten als im Gesamtkollektiv (Anteil aller resistenten Isolate 2016 Subgruppe: 7,3%, Anteil aller resistenten Isolate 2016 Gesamtkollektiv: 14,5%, Anteil aller resistenten Isolate 2021 Subgruppe: 6,2%, Anteil aller resistenten Isolate 2021 Gesamtkollektiv: 10,9%) und der Resistenztrend ist fallend.

Inbesondere *E.coli* und *Proteus spp.*, aber auch *Klebsiellen* weisen dabei sehr niedrige bzw. niedrige Resistenzraten auf (*E.coli* → 2016: 1,6%, 2021: 1,1%, *Proteus spp.* → 2016: 3,0%, 2020: 0,9%, *Klebsiella spp.* → 2016: 6,6%, 2021: 4,3%).

Grundsätzlich besteht die bezüglich des Gesamtkollektivs erwähnte Bioverfügbarkeitsproblematik (70) natürlich auch für die Subgruppen-Population und eine orale Cefuroxim-Therapie

birgt daher immer das Risiko einer unzureichenden Erreger-Eradikation, sodass der Einsatz dringend vermieden werden sollte bzw. höchstens Patientengruppen vorbehalten bleibt, bei denen sich nur weniger zahlreich antibiotische Alternativen finden (z.B. Schwangere) und auch bei diesen wären dann prinzipiell Oralcephalosporine mit besserer Bioverfügbarkeit als Cefuroxim in Erwägung zu ziehen (z.B. Cefpodoxim).

Nebenbefunde (AMP/AMC):

Die einzigen vom Gesamtkollektiv nennenswert abweichenden Befunde, die sich in der Subgruppe hinsichtlich Ampicillin und AMC ergeben haben sind:

- Deutlich abnehmende Resistenzrate *Proteus spp.*-Ampicillin in der Subgruppe (2016: 31,3% resistente *Proteus spp.*, 2021:19,1% resistente *Proteus spp.* = -12%), im Gesamtkollektiv im Wesentlichen seit 2018 stabil hohe Ampicillin-Resistenzrate von *Proteus spp.* um 34%
- Ansteigende AMC-Resistenzrate von *Klebsiella spp.* in der Subgruppe (2019: 15,0%, 2021:18,8% = + 3,8%)

Die Gesamt-Resistenzraten (Spezies-unspezifisch) sind auch in der Subgruppe bei Ampicillin und AMC fallend (Ampicillin Subgruppe 2016:43,2%, 2021:38,7%; AMC Subgruppe 2016:14,1%, 2021:12,0%), wobei die Raten insbesondere bei Ampicillin in allen Jahren so hoch sind, dass man die Substanz nicht für den empirischen Einsatz (bei UTI) empfehlen kann. AMC weist diesbezüglich auch in der Subgruppe grundsätzlich Raten auf, die mit durchweg < 20% formal eine Empfehlung nach sich ziehen könnten und vor allem für das Haupt-Uropathogen *E.coli* lassen sich in allen Jahren niedrige Resistenzraten verzeichnen (2016: 8,0%, 2021: 6,2%). Dennoch erscheint auch hier ein Behandlungsnutzen die potentiellen Risiken und Kollateralschäden nicht aufzuwiegen, da in ausreichendem Umfang gut verträgliche antibiotische Alternativen zur Verfügung stehen, um AMC für kritischere Indikationen bzw. anders schlechter zu behandelnde Krankheitsbilder einzusparen. Bei Vorliegen von Medikamentenunverträglichkeiten, welche den Einsatz anderer Leitlinien-Substanzen erschweren oder z.B. auch in der Schwangerschaft kann AMC aber unter dem Gesichtspunkt antimikrobieller Resistenzen gemäß unseren Daten zu prämenopausalen Frauen durchaus eingesetzt werden.

Ad 2.5.e (Vergleich Resistenzsituation stationär und ambulant):

Hinweis: Für die in Einzelfällen vorgenommene Sektor-vergleichende Betrachtung auf Ebene der Erregergruppen wurden hier der Einfachheit halber die beiden Einsenderarten *Praxis/ambulanter Sektor* und *Notaufnahme* zusammengefasst zu „ambulant“ und die beiden Einsenderarten *Normalstation* und *Intensivstation* zusammengefasst zu „stationär“.

Unsere Daten zeigen für alle Substanzen außer Trimethoprim und Cotrimoxazol bezogen auf den Gesamtdatensatz (Spezies-unspezifisch) höhere Resistenzraten im stationären Sektor.

Besonders deutlich fallen diese Sektor-Unterschiede bei den hier untersuchten Betalactam-Antibiotika, Ciprofloxacin und Nitrofurantoin aus, bei Fosfomycin unterscheiden sich die Resistenzraten zwischen ambulantem und stationärem Bereich geringfügiger.

Unterschiede der antimikrobiellen Resistenzlage zwischen dem stationären und dem ambulanten Sektor sind nicht zuletzt aufgrund der häufig zugunsten von „Problemkeimen“ veränderten Erregerspektren in Krankenhäusern ein bekanntes Phänomen (2, 124). Wobei solche Resistenz-Unterschiede zusätzlich je nach Substanz im Zusammenhang mit der Verordnungsdichte stehen können, die sich teilweise zwischen ambulantem und stationärem Bereich deutlich unterscheidet (65, 74).

Für Nitroxolin ist keine Aussage für den stationären Bereich zu treffen. Die Proben mit Nitroxolin-Empfindlichkeitstestungen stammen in unserer Studie ganz überwiegend aus dem ambulanten Bereich, sodass eine Sektor-getrennte Betrachtung hier entfallen muss bzw. den vorliegenden Daten nicht zweifelsfrei zu entnehmen ist, ob Nitroxolin im stationären Bereich sicher kalkuliert eingesetzt werden kann.

Hier wären zukünftig weitere Untersuchungen mit Proben aus dem stationären Bereich wichtig bzw. insgesamt auch weitere Untersuchungen mit größerer Probenanzahl, da es sich bei Nitroxolin womöglich um eine sinnvolle oder gar bessere antibiotische Alternative zu den derzeit gängigen Substanzen handelt, wie auch beispielsweise die Studie von Dobrindt et al. nahelegt (51). Der klinische Einsatz ist aber bis dato noch nicht weit verbreitet (2019 und 2020 im Mittel 0,03 DDD/100 Einwohner/ Tag im stationären Sektor, gebündelte ambulante Daten zu Nitroxolin liegen nicht vor)(65).

Für Trimethoprim liegen je nach Untersuchungsjahr die Raten aller resistenten Isolate im ambulanten Bereich in unserer Studie über den stationären Resistenzanteilen (z.B. 2016: resistente Isolate ambulant 26,8%, resistente Isolate Intensivstation 24,6%; 2021: resistente Isolate ambulant 21,5%, resistente Isolate Intensivstation:18,9%), was grundsätzlich plausibel erscheint, da Trimethoprim vermehrt im ambulanten Bereich verordnet wird und sich dementsprechend hier ein größerer Selektionsdruck aufbauen konnte (gemäß RKI 2020 0,01 DDD/100 Einwohner/ Tag im stationären Bereich vs. gemäß ECDC 0,63 DDD/100 Einwohner/ Tag in der Primärversorgung) (65, 74).

Wichtig für das kommende Leitlinien-Update wären ähnlich umfangreiche aktuelle Daten zu Urinproben aus anderen Regionen Deutschlands, um die gesamtdeutsche Resistenzlage abschätzen und eine entsprechend fundierte Empfehlung festhalten zu können.

Gemäß RKI-Daten finden sich aber bis 2020 auch im Osten Deutschlands (*E.coli* → 2016: 24,9% resistente Isolate, 2020: 21,6% resistente Isolate) sowie im Süden Deutschlands (*E.coli* → 2016: 23,9% resistente Isolate, 2020: 23,0% resistente Isolate) vergleichbar ungünstige Resistenzdaten, was prinzipiell auch dafür spräche, Trimethoprim gänzlich nicht mehr in der Erstlinien-Empfehlung zu führen (zumal gemäß der ECDC-Daten die Verordnungen im ambulanten Bereich seit 2018 nochmal zugenommen haben (74) und aus eigener Erfahrung bzw. Beobachtung die empirische Verordnung von Trimethoprim vor allem noch im allgemeinmedizinischen Bereich beliebt und verbreitet ist).

Ad 2.5.f (demografische Daten und patientenseitige Einflussfaktoren auf die Resistenzsituation):

Der in dieser Studie nachgewiesene in allen Untersuchungsjahren insgesamt höhere Anteil an Urinproben von Frauen (Gesamtdatensatz: 77,6% Proben von Frauen, 22,4% Proben von Männern; Verhältnis in allen Untersuchungsjahren im Wesentlichen konstant, siehe auch Tabelle 13) entspricht der in der Literatur vielfach beschriebenen und im Prinzip zum medizinischen Basiswissen gehörenden Gynäkotropie von Harnwegsinfektionen, exemplarisch hierzu der Review von Geerlings (125) und die Arbeit von L. E. Nicolle (126), wobei im Allgemeinen bekannt ist, dass im (frühen) Kindesalter und im Senium das Geschlechterverhältnis bei Harnwegsinfektionen nicht so überdeutlich zulasten des weiblichen Geschlechts liegt.

Eine vergleichbare Geschlechtsverteilung (bei ähnlichem Studiendesign wie unserem) findet sich auch in einer irischen Studie (20,2% Proben von Männern, 79,8% Proben von Frauen) von Cullen et.al. mit einem Beobachtungszeitraum von 11 Jahren (127) sowie in einer australischen Studie von Fasugba et. al. mit einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (19,8% Proben von Männern, 80,2% Proben von Frauen) (128)

Auch die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Erregerspektren von Gesamtdatensatz und Subgruppe entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen anderer Studien (127, 129), wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass in den meisten Arbeiten mit ähnlicher Thematik Kinder und meistens auch Hochbetagte nicht miterfasst sind, während wir in der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund eines im Prinzip immer gesamtgesellschaftlichen Selektionsdrucks alle Altersgruppen eingeschlossen haben.

Die ARESC Studie (Studienkollektiv Frauen zwischen 18 und 65 Jahren) und die Arbeit von Schmiemann et. al. (Studienkollektiv Frauen ab 18 Jahren) weisen jeweils ähnliche Erreger-Anteile nach, wie wir in unserer hier vorliegenden Untersuchung in den Proben weiblicher Individuen, wobei die ARESC-Daten tendenziell noch näher an unseren Subgruppen-Daten liegen (24, 130) (ARESC Deutschland → *E.coli* 76,6%, *Proteus mirabilis* 4,7%, *Klebsiella pneumoniae* 2,5%, *Enterobacter spp.* 1,3%, *Citrobacter spp.* 0,6%; Schmiemann et.al. → *E.coli*

72,7%, *Proteus mirabilis* 5,7%, *Klebsiella pneumoniae* 7,2%; unsere Untersuchung: *E.coli* 72,9% Frauen gesamt/ 83,1% Subgruppe, *Klebsiella spp.* 11,3% Frauen gesamt/ 6,9% Subgruppe, *Proteus spp.* 4,9% Frauen gesamt/ 2,7% Subgruppe, *Enterobacter spp.* 1,7% Frauen gesamt/ 1,1% Subgruppe, *Citrobacter spp.* 1,9% Frauen gesamt/ 1,5% Subgruppe).

Zu bemerken ist bezüglich dieser genannten Vergleichsarbeiten, dass nur spontaner Mittelstrahlurin (und im Falle von ARESC auch Einmalkatheterurin) ganz überwiegend von ambulanten Patientinnen ausgewertet wurde.

Ein wie hier beobachtet statistisch signifikant höheres Risiko Antibiotika-resistenter Urinisolate für männliche Individuen (in der vorliegenden Arbeit adjustiert nach allen Co-Variablen auf folgende Substanzen zutreffend: Ampicillin OR 1,325 (1,196-1,275), $p < 0,001$; AMC OR 1,322 (1,265-1,380), $p < 0,001$; Pivmecillinam OR 1,178 (1,129- 1,228), $p < 0,001$; Cefuroxim OR 1,429 (1,352-1,510), $p < 0,001$; Ciprofloxacin OR 1,525 (1,465- 1,587), $p < 0,001$; Cotrimoxazol: OR 1,071 (1,034-1,109), $p < 0,001$) findet sich auch in anderen Arbeiten, beispielsweise bei Guclu et al aus 2021 (131), Gomila et al. aus 2018 (132), Malcolm et al aus 2017 (133) und einer Arbeit der Universitätsklinik Mannheim aus 2018 (134).

Führende Ursache ist hier mutmaßlich die bei Männern geringer ausgeprägte *E.coli*-Dominanz (in unserer Studie 48,6% *E.coli* bei Männern vs. 72,9% *E.coli* bei Frauen) zugunsten von z.B. *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.* veränderter Keimspektren (in unserer Studie 11,9% *Proteus spp.* bei Männern vs. 4,9% bei Frauen; 17,0% *Klebsiella spp.* bei Männern vs. 11,3% bei Frauen; 4,7% *Enterobacter spp.* bei Männern vs. 1,7% *Enterobacter spp.* bei Frauen).

Im Zusammenhang höherer Resistenzraten bei Männern kann diskutiert werden, ob dies nicht mindestens teilweise auch auf die bei männlichen Individuen höhere Rate komplizierter Harnwegsinfektionen zurückzuführen ist, wie beispielsweise auch Olson et al. tierexperimentell in einem eindrucksvollen Mausmodell über die bekannten geschlechtsspezifischen anatomischen Risikofaktoren hinausgehend demonstrieren konnten (135), da komplizierte UTI in der Regel eine längere oder repetitive antibiotische Therapie nach sich ziehen bzw. für komplizierte Harnwegsinfektionen und Männer im Allgemeinen primär überwiegend Substanzen eingesetzt werden, die mit höheren Resistenzrisiken assoziiert sind (9, 136).

Vergleichsstudien mit prozentualer Aufstellung der Erregerverteilung explizit männlicher UTI-Patienten sind ausgesprochen selten, ganz überwiegend werden in der Literatur die auslösenden Pathogene sowie auch die antimikrobiellen Resistenzraten für Männer und Frauen gesammelt angegeben (sofern überhaupt Männer in die Untersuchung inkludiert wurden).

Ähnlich geschlechtsspezifisch unterschiedliche Erregeranteile liegen exemplarisch aber in der SARHA-Studie 2016 von Klingeberg et.al. (129) vor sowie in einer kleineren südafrikanischen Studie (137) und auch die Untersuchung von Koeijers et.al. aus den Niederlanden kommt im Grundsatz zu ähnlichen Erregeranteilen bei Männern (138).

Ein wissenschaftlicher Literaturvergleich des Altersdurchschnitts unserer Studie (insgesamt: 67,33 Jahre, Frauen: 66,4 Jahre, Männer: 70,6 Jahre) ist in der Form limitiert, da sich kaum Studien mit einem derart breit gefächerten Altersspektrum (hier 0 bis 112 Jahre) unter Einbeziehung beider Geschlechter finden.

Der mengenmäßige Probenschwerpunkt in den Altersgruppen der über 70-Jährigen (in unserer Studie stammen insgesamt 50,8% der Proben von Patienten der Altersgruppen von 70 bis 90 Jahren) entspricht aber im Grundsatz epidemiologischen Beobachtungen wie z.B. von Zhu et. al. (139), Marshall et. al.(140) und Matthews et.al. (141).

Auch die verglichen mit den anderen jüngeren Altersgruppen recht hohe Probenanzahl unserer Studie in der Gruppe der 20 bis 40- Jährigen (zusammen 9%) dürfte am ehesten auf die Häufung von UTI bei Frauen dieser Alterskategorie zurück zu führen sein und damit den gängigen Erkenntnissen entsprechen, dass für Frauen zwei Häufigkeitsgipfel (jüngeres Erwachsenenalter und Senium) vorliegen (15, 142, 143).

Alter wurde in unserer Studie per se als statistisch signifikanter Risikofaktor für antimikrobielle Resistenz identifiziert was auch in anderen Arbeiten gezeigt wurde (2, 144-146).

Hierbei spielen möglicherweise der mit dem Alter damit im Zusammenhang stehenden häufigeren Unterbringung in Senioreneinrichtungen auch Komorbiditäten und Immunseneszenz sowie in der Folge gehäuften Kontakten mit dem Gesundheitssystem eine Rolle.

5.2 Diskussion weiterer singulärer Ergebnisse

Zu Harnwegsinfektionen bei Männern existieren wenige große Studien, obgleich es sich auch bei Männern gerade ab der 2. Lebenshälfte um kein seltenes Krankheitsbild handelt (29, 147, 148).

Aus diesem Grund folgen hier unter anderem einige hervorstechende Ergebnisse unserer Auswertungen, die das männliche Geschlecht betreffen.

- Bei Fosfomycin findet sich adjustiert nach allen Einflussfaktoren (multivariate Regressionsanalyse) als einzige hier untersuchte Substanz ein geringeres Resistenzrisiko beim männlichen Geschlecht (OR 0,724/ Sig. < 0,001) verglichen mit der in der Analyse verwendeten Referenzgruppe (Frauen gesamt). Dies kann daran liegen, dass Fosfomycin bisher nur für die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen von weiblichen

Individuen ab 12 Jahren zugelassen ist und sich daher bei Männern kein kritischer Selektionsdruck aufgebaut hat. Größere systematische Studien zu Fosfomycin bei Männern fehlen bisher und wären insbesondere in Anbetracht unserer Daten wünschenswert. Nach Expertenmeinung gibt es zum Einsatz von Fosfomycin bei Männern mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen auch positive Anwendungsbeobachtungen, hier sei dann keine single-shot Antibiose wie bei Frauen sondern ein gepulster Einsatz von Fosfomycin (Tag 1, 3, 5) sinnvoll (147).

- Die höchsten Resistenzraten bei Männern finden sich unter den hier untersuchten Substanzen bei Ampicillin (Männer Gesamtdatensatz 62,1% resistente Isolate), Pivmecillinam (Männer Gesamtdatensatz formal 40,0% resistente Isolate, hier sind aber unbedingt die genannten Limitationen hinsichtlich Pivmecillinam zu berücksichtigen), AMC (Männer Gesamtdatensatz 29,4% resistente Isolate), Trimethoprim (Männer Gesamtdatensatz 25,1% resistente Isolate), Cefuroxim (Männer Gesamtdatensatz 21,0% resistente Isolate) und Cotrimoxazol (Männer Gesamtdatensatz 20,8% resistente Isolate). Zwar ist naheliegend, dass sich diese Resistenzen jeweils nicht unbedingt ausschließlich aus antibiotischer Vorbehandlung von Harnwegsinfektionen entwickelt haben, dennoch sollten die genannten Substanzen bei Männern für Harnwegsinfektionen nicht (empirisch) eingesetzt werden (zumal bei den genannten Substanzen streng genommen eine Leitlinien-Empfehlung gegenwärtig ohnehin nur für Pivmecillinam besteht). Bezüglich Nitrofurantoin, welches in der 2017-Leitlinie für „jüngere Männer“ mit UTI empfohlen wurde liegt der Resistenzanteil in unserer Auswertung (Gesamtdatensatz) auch bei immerhin 17,6%.

Ungünstig ist in diesem Zusammenhang sicher, dass die Patientengruppe der Männer bisher eher nur nachrangig und vage in den Leitlinien adressiert wurde (ältere Männer überhaupt nicht), sodass im klinischen Alltag UTI bei Männern möglicherweise noch vielfach suboptimal behandelt werden (wobei die zwei in der gültigen Leitlinie genannten Substanzen auch keine große Auswahl darstellen).

- Die niedrigsten Resistenzraten bei Männern sehen wir hier bei Nitroxolin (Männer Gesamtdatensatz 4,4% resistente Isolate) und Fosfomycin (Männer Gesamtdatensatz 5,4% resistente Isolate), wobei beide Substanzen bisher keine offizielle Empfehlung für diese Indikation bei Männern haben. Größere systematische Studien (z.B. auch klinische Studien mit vorherigem Ausschluss einer Prostatabeteiligung) zum Einsatz von Fosfomycin und Nitroxolin bei Männern mit UTI wären daher anzustreben.

Bezüglich der einsendenden medizinischen Versorgungsbereiche zeigt sich ab 2018 eine leichte Zunahme des Anteils ambulanter Einsendungen bzw. Abnahme des Anteils von Ein-

sendungen aus dem stationären Sektor, wobei aber der Anteil an Einsendungen von Intensivstationen im Wesentlichen konstant bleibt. Dieser Effekt ist ab 2020 deutlicher und kann im gesamten darauffolgenden Untersuchungszeitraum beobachtet werden, siehe Abbildung 46. Dabei kann es sich durchaus um einen Effekt der SARS-CoV2-Pandemie handeln, die patientenseitig zu einem gewissen Vermeidungsverhalten gegenüber medizinischen Einrichtungen geführt hat und gleichzeitig auch Kapazitätsprobleme vor allem in Krankenhäusern nach sich zog (75, 149).

5.3 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf einen umfangreichen Datensatz, welcher Probanden aus einem Zeitraum von mehr als 5 Jahren enthält. Hierdurch ergeben sich sowohl grundsätzliche positive Spezifika der Arbeit als auch gewisse Limitationen, letztere insbesondere aufgrund der komplexen Datenharmonisierung – und Auswertung.

Der besonders solide Informationsgewinn dieser Arbeit ergibt sich in erster Linie aus dem großen Probenumfang, der unserer Auswertung zugrunde liegt sowie dem vergleichsweise langen Erhebungszeitraum von Januar 2016 bis einschließlich Juni 2021, was dieser Studie insgesamt ein statistisch besonders aussagekräftiges Fundament mit grundsätzlich robuster wissenschaftlicher Applikabilität für zahlreiche Patientengruppen (z.B. prämenopausale Frauen, Männer, hochbetagte Menschen und auch Kinder) gibt.

Als Spezifikum der von uns erhobenen Resistenz-Daten ist zudem auch die ausschließliche Auswertung von Urindaten herauszustellen, was in dem Umfang ansonsten selten vorliegt, da die meisten großen offiziellen Resistenz-Register wie beispielsweise ARS oder ARMIN materialgemischt geführt werden, wodurch unsere Studie ganz konkret diesbezügliche wissenschaftliche Fragen beantworten kann. Ähnlich lange und Fallzahl-starke Studien finden sich in der Literatur selten, die meisten sind inzwischen 10 Jahre zurückliegend oder noch älter wie z.B. die australische Studie von Fasugba et. al. (128) mit Datenerfassung von 2009 bis 2013 (106.512 Proben) oder die irische Studie von Cullen et. al. (127) mit Daten aus 1999 bis 2009 (38.530 Proben).

Positiv zu bewerten ist bezüglich unserer Studie sicher auch die komplette Datenherkunft aus einem unter gemeinsamer Leitung stehenden Laborverbund, sodass keine Datensammlung unterschiedlich arbeitender Untersuchungsstätten vorliegt, was wiederum methodische Einheitlichkeit und damit Datensicherheit gewährleistet.

Gleiches gilt für die Aufbereitung und statistische Auswertung der Daten, die im Wesentlichen unipersonal erfolgte und so prozessbedingt eine sehr intensive Datenkenntnis mit entsprechend zuverlässiger Fehlererkennung sicherstellte.

Eine Hauptlimitation dieser Studie ist, dass unsere Daten nicht zweifelsohne auf die Entität der uUTI übertragen werden können, da sie aus Urinkulturen akquiriert wurden, welche gemäß der geltenden Leitlinie (sowohl die aus 2017 unter Federführung der DGU als auch die DE-GAM-Leitlinie aus 2018) bei klinischem Bild eines uUTI überhaupt nicht anzulegen sind, sodass die untersuchten Proben möglicherweise einer anderen klinischen Entität zuzuordnen sind. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass sich Limitationen dieser Arbeit zwangsläufig vor allem aus der retrospektiven Betrachtung reiner Labordaten ohne klinische Daten ergeben.

Einige Einschränkungen oder Besonderheiten ergeben sich darüber hinaus durch die Datenstruktur an sich und durch ursprünglich verwendete diagnostische Verfahren (vergleiche Methodenteil). So enthielt das Datenset beispielsweise nicht zu allen Substanzen MHK-Daten, vielmehr lagen für AMC und Cotrimoxazol nur die laborseitigen Empfindlichkeitsinterpretationen zur weiteren Auswertung vor, sodass unter anderem diese Substanzen von uns nicht einheitlich nach EUCAST V.10.0. interpretiert werden konnten, was grundsätzlich aber im Sinne einer Datenharmonisierung beabsichtigt war (ausführlich hierzu auch Methodenteil).

Demnach sollten die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit anhand von klinischen Studien überprüft und gefestigt werden.

5.4 Ausblick und Ableitungen aus dieser Arbeit

Zentraler Erkenntnisgewinn dieser Arbeit ist, dass die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen -wenn man die unter 5.1. genannten Einflüsse veranschlagt- prinzipiell zumindest teilweise reversibel ist.

Insofern sollte eine verbindlichere Implementierung von Maßnahmen des Antibiotic Stewardships vor allem auch im ambulanten Bereich angestrebt werden, wo entsprechende Korrekturen bisher kaum in dem Maße vorhanden sind wie im stationären Sektor (beispielsweise durch verpflichtende mikrobiologische (Resistenz-)Beratungen der jeweiligen Vertragslabore usw.). Gleiches sollte prinzipiell auch für die Veterinärmedizin forciert werden.

Eine qualitative Verbesserung der Verbrauchs-Surveillance (und damit auch schnellere Identifizierung potentiell problematischer Verordnungsgewohnheiten) wäre durch obligate Diagnose-Codierung auf vertragsärztlichen Antibiotika-Rezepten mit überschaubarem Aufwand zu realisieren, dort müssen bislang nur das Präparat mit Dosierung und Einnahmedauer angegeben werden.

Die konkrete Thematik dieser Arbeit betreffend sollten im Speziellen zu Pivmecillinam und Nitroxolin (grundsätzlich aber selbstverständlich auch zu allen anderen klinisch relevanten Substanzen) von den Institutionen mit entsprechendem Datenzugang wie Laboren und größeren Kliniken weitere Resistenz-Studien initiiert werden, wobei hier vor allem auch klinische Studien von Interesse wären.

6. Literaturverzeichnis

1. Dicheva G, Schick Tanz. Dicheva S: Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schick Tanz C: Barmer GEK Arzneimittelreport 2015; 107–37. 2015.
2. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73-9.
3. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586-600.
4. Zhu C, Wang DQ, Zi H, Huang Q, Gu JM, Li LY, et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Mil Med Res.* 2021;8(1):64.
5. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219832172.
6. Akhavadegan H, Hosamirudsari H, Pirroti H, Akbarpour S. Antibiotic resistance: a comparison between inpatient and outpatient uropathogens. *East Mediterr Health J.* 2021;27(2):124-30.
7. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1645-58.
8. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Vahlensieck W, Sester U, et al. Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients : Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. *Urologe A.* 2017;56(6):746-58.
10. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, et al. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A.* 2011;50(2):153-69.
11. Zacher B, Haller S, Willrich N, Walter J, Abu Sin M, Cassini A, et al. Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012. *Eurosurveillance.* 2019;24(46):1900135.
12. O'Neal F, Kramer J, Cooper M, Septimus E, Sharma S, Burgess LH. Analysis of antibiotic use in a large network of emergency departments. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(21):1753-61.
13. Hickling DR, Sun T-T, Wu X-R. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr.* 2015;3(4):10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012.
14. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
15. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468-74.
16. Zeng G, Zhu W, Lam W, Bayramgil A. Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World Journal of Urology.* 2020;38(11):2709-20.
17. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. *StatPearls: StatPearls Publishing;* 2022.
18. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012;77(1):40-8.
19. Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J Urol.* 2009;182(6 Suppl):S51-6.

20. 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.
21. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
22. Deutschland SB. Krankheitskosten je Einwohner in € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD-10 Code N30-N39, Einrichtungen. web database www.gbe-bund.de (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes)2015.
23. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:49-52.
24. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1164-75.
25. (ECDC) ECfDPaC. antimicrobial resistance surveillance in europe 2022 (2020 data). report. web page (ECDC): European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 13.04.2022.
26. Surveillance atlas of infectious diseases- antimicrobial resistance [Internet]. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
27. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Jain A, Mendes RE. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020;23:439-44.
28. Zanella MC, Schoofs F, Huttner B, Huttner A. [Lower urinary tract infections in men. Urethritis, cystitis and prostatitis]. *Rev Med Suisse.* 2017;13(558):808-14.
29. Wagenlehner FM, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(1):97-101.
30. Abele-Horn B, Herrmann, Kniel, Mauch, Podbielski, Rüssmann, Schubert, Zimmermann. Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 2-2020, Harnwegsinfektionen: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2020.
31. K.G. Naber WV, F.M.E. Wagenlehner, R. Fünfstück, G. Schmiemann. S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. In: DGU D, DGGG, DGHM, DGI, DGfN, PEG, editor. AWMF web database: AWMF; 2010. p. 119.
32. Cai T, Palagin I, Brunelli R, Cipelli R, Pellini E, Truzzi JC, et al. Office-based approach to urinary tract infections in 50 000 patients: results from the REWIND study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105966.
33. ECDC. Antimicrobial consumption in germany, 2020 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>].
34. (ECDC) ECfDPaC. Distribution of antimicrobial consumption by antimicrobial group, country and year 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/distribution-by-antimicrobial-group>].
35. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2019;300(4):821-8.
36. Diebold R, Schopf B, Stammer H, Mendling W. Vaginal treatment with lactic acid gel delays relapses in recurrent urinary tract infections: results from an open, multicentre observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(2):409-17.
37. Hatton NE, Baumann CG, Fascione MA. Developments in Mannose-Based Treatments for Uropathogenic Escherichia coli-Induced Urinary Tract Infections. *Chembiochem.* 2021;22(4):613-29.
38. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):593-604.

39. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int.* 2019;123(5):753-68.
40. Harnwegsinfektionen im Kindesalter -

Diagnostik, Therapie und Prophylaxe S2k-Leitlinie [Internet]. 2021. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/166-004.html>.

41. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18.
42. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science.* 1969;166(3901):122-3.
43. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321-47.
44. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(10):935-45.
45. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 7):S565-s75.
46. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33 Suppl A:23-30.
47. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(9):2456-64.
48. (RKI) Aars. Resistenzstatistik escherichia coli ambulanter sektor 2008-2020 2020 [Available from: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
49. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC infectious diseases.* 2014;14:628-.
50. Sobke A, Klinger M, Hermann B, Sachse S, Nietzsche S, Makarewicz O, et al. The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (Nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):6021-5.
51. Dobrindt U, Wami HT, Schmidt-Wieland T, Bertsch D, Oberdorfer K, Hof H. Compared with Cotrimoxazole Nitroxoline Seems to Be a Better Option for the Treatment and Prophylaxis of Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Uropathogens: An In Vitro Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(6):645.
52. Xu N, Lin W, Sun J, Sadahira T, Xu A, Watanabe M, et al. Nitroxoline inhibits bladder cancer progression by reversing EMT process and enhancing anti-tumor immunity. *J Cancer.* 2020;11(22):6633-41.
53. Chang WL, Hsu LC, Leu WJ, Chen CS, Guh JH. Repurposing of nitroxoline as a potential anticancer agent against human prostate cancer: a crucial role on AMPK/mTOR signaling pathway and the interplay with Chk2 activation. *Oncotarget.* 2015;6(37):39806-20.
54. Infektio.de. Pivmecillinam- ein neues penicillin zur oralen anwendung 1985 [Available from: <https://www.infektio.de/antiinfektiva/neueinf%C3%BChrungen-kurzbeschreibungen/pivmecillinam-pivampicillin/>.
55. 1991 Ra-t. Biochemische tücken des antibiotikums pivampicillin (in miraxid). *Arznei-Telegramm.* 1991;a-t 04/1991.
56. Kranz J, Helbig S, Mandraka F, Schmidt S, Naber KG. The revival of old antibiotics for treatment of uncomplicated urinary tract infections in the era of antibiotic stewardship. *Current Opinion in Urology.* 2017;27(2).
57. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(2):385-92.
58. (WHO) WHO. WHO Model Lists of Essential Medicines 2021 [Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>.
59. (FDA) UFaDA. Fluoroquinolone

- Safety Labeling Changes 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Fluoroquinolone-Safety-Labeling-Updates-%28PDF---1.15MB%29.pdf>].
60. (BfArm) BfAuM. Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen 2019 [Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>].
61. Motamedi H, Fathollahi M, Abiri R, Kadivarian S, Rostamian M, Alvandi A. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260667-e.
62. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):402-10.
63. Caron F, Wehrle V, Etienne M. The comeback of trimethoprim in France. *Med Mal Infect*. 2017;47(4):253-60.
64. Antibiotika Resistenz Statistik nach Jahren, Erregern und Versorgungssektoren [Internet]. 2022. Available from: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
65. Institut RK. Antiinfektiva-Report - zeitlicher Verlauf 2022 [updated 2020. Available from: <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/HospitalComparisonTime.aspx>].
66. Banawas SS. Clostridium difficile Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8414257.
67. Sutherland R, Croydon EAP, Rolinson GN. Amoxicillin: A new Semi-synthetic Penicillin. *British Medical Journal*. 1972;3(5817):13-6.
68. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):871-9.
69. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1996;52(1):125-58.
70. Prof. Dr. med. Sören Gatermann, Prof. Dr. Michael Kresken, Kern PDmWV. Antibiotikaempfindlichkeit- Grenzwerte sind hilfreich [e-paper]. *Deutsches Ärzteblatt Ausgabe 26* (2017)2017 [Available from: <https://epaper.aerzteblatt.de/collection/de.aerzteblatt.dae.y2017.i26/article/de.aerzteblatt.dae.y2017.i26.a191956>].
71. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13.
72. McClean P, Hughes C, Tunney M, Goossens H, Jans B. Antimicrobial prescribing in European nursing homes. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1609-16.
73. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Abad JM, Rabanaque-Hernández MJ. The quality of outpatient antimicrobial prescribing: a comparison between two areas of northern and southern Europe. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):347-53.
74. (ECDC) ECfDPaC. Antimicrobial consumption (in ddd) european countries 2020 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>].
75. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Hospital Admissions In The United States. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(11):2010-7.
76. Control ECfDPa. Trend of antimicrobial consumption by country 1998-2020 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>].
77. Kern WV. Antibiotika und Antiinfektiva. In: Schwabe U, Ludwig W-D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 307-30.

78. (ECDC) ECfDPaC. Trend of antimicrobial consumption in primary care (1997-2020) for germany, greece and denmark 2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>.
79. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013;303(6):287-92.
80. Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, Mion O, Testa JRG, Romano FR, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(3):265-79.
81. (ECDC) ECfDPaC. Factsheet for experts - antimicrobial resistance 2008 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>.
82. Tóth AG, Csabai I, Krikó E, Tózsér D, Maróti G, Patai Á V, et al. Antimicrobial resistance genes in raw milk for human consumption. *Sci Rep*. 2020;10(1):7464.
83. Patel SJ, Wellington M, Shah RM, Ferreira MJ. Antibiotic Stewardship in Food-producing Animals: Challenges, Progress, and Opportunities. *Clin Ther*. 2020;42(9):1649-58.
84. Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1241-50.
85. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microb Genom*. 2018;4(7):e000197.
86. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(suppl_1):i3-i10.
87. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020;88(1):26-40.
88. Fernández L, Hancock REW. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):661-81.
89. Skariyachan S, Sridhar VS, Packirisamy S, Kumargowda ST, Challapilli SB. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018;63(4):413-32.
90. Reichard U, Rettkowski R, Scheithauer S. Multiresistente Erreger - Prävention und Diagnostik. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2016;51(2):112-9; quiz 20.
91. Rupert Bassita LM. Untersuchungen zur Selektion von Resistenzgenen in bayerischen Schweinehaltungsbetrieben und zur Übertragung antibiotikaresistenter *E. coli* zwischen Tier und Mensch 2016 [Available from: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/19268/1/Bassita_Rupert.pdf.
92. Sultan I, Rahman S, Jan AT, Siddiqui MT, Mondal AH, Haq QMR. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. *Front Microbiol*. 2018;9:2066-.
93. (WHO) WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) 2021 [Available from: <https://www.who.int/initiatives/glass>.
94. international W. Fact sheet of antibiotic resistance 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
95. Landesgesundheitsamt N. Resistenzentwicklung ausgewählter antibiotika (e.Coli) im ambulanten und stationären sektor, niedersachsen 2020 [Available from: <https://www.nlga.niedersachsen.de/antibiotika-resistenzen/armin-197964.html>.
96. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):295-300.
97. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
98. (EUCAST) ECoAST. New definitions of S, I and R from 2019 2019 [Available from: <https://www.eucast.org/newsiandr/>.
99. Aufklärung Bfg. Jugendsexualität 2020 2020 [Available from: <https://www.bzga.de/presse/daten-und-fakten/sexualaufklaerungsverhuetung/>.

100. Heinrich Schmidt-Matthiesen DvF. Gynäkologie und geburtshilfe. Schattauer Verlag Stuttgart: Schattauer Verlag; 2004.
101. Mikrobiologie DGfHu. mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards: Harnwegsinfektionen 2020 [Available from: <https://www.dghm.org/startseite/staendige-ags/mikrobiologisch-infektiologische-qualitaetsstandards-miq/>].
102. (clsi) Calsi. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 2016 [26th Edition:[Available from: <https://clsi.org/search/?q=breakpoints>].
103. (EUCAST) ECoAST. Clinical Breakpoints V.10.0 2020 2020 [Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/].
104. Landesgesundheitsamt n.

armin interaktiv, resistenzentwicklung ausgesuchter antibiotika in niedersachsen 2021 [Available from: <https://www.nlga.niedersachsen.de/antibiotika-resistenzen/armin-197964.html>].

105. ECDC. Trend of the consumption of Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors (ATC group J01CR) in the community (primary care sector) in Germany from 1997 to 2020 Web Page2022 [updated 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>].
106. ECDC. Trend of the consumption of Nitrofurantoin derivatives (ATC group J01XE) in the community (primary care sector) in Germany from 1997 to 2020 Web Page2022 [updated 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>].
107. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(9):990-1001.
108. Infektiologie DGf. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [clinical guideline (S3)]. AWMF2019 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>].
109. <RKI (ARS) Resistenzstatistik E.coli ambulant 2016 bis 2021.pdf>.
110. Sandegren L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in Escherichia coli. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008;62(3):495-503.
111. Nakagawa S, Kurimoto Y, Ezumi M, Nakatani K, Mizunaga S, Yamagishi Y, et al. In vitro and in vivo antibacterial activity of nitrofurantoin against clinical isolates of E. coli in Japan and evaluation of biological cost of nitrofurantoin resistant strains using a mouse urinary tract infection model. J Infect Chemother. 2021;27(2):250-5.
112. Institut RK. Antibiotika Resistenz Surveillance, Resistenzstatistik des RKI. 2022.
113. Hessen L. Antibiotika-Verordnungen in der ambulanten Versorgung in Hessen 2013–2019 [Web Page]. 2022 [updated 2019. 29.05.2022]. Available from: <https://www.laekh.de/heftarchiv/ausgabe/artikel/2020/november-2020/antibiotika-verordnungen-in-der-ambulanten-versorgung-in-hessen-2013-2019>.
114. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal fosA Gene. MBio. 2017;8(4).
115. Kollegen LDK. <LADR_Resistenzstatistik_Nord-West_2020:2021.pdf> 2021 [Available from: https://ladr.de/sites/all/themes/cont/files/02_pdfs/08_resistenzstatistiken/LADR_Resistenzstatistik_Nord-West_web.pdf].
116. Heudorf U, Weindel M, Wagenlehner F. [Antibiotic resistance and antibiotic consumption in a region - using the example of community-acquired urinary tract infections]. Aktuelle Urol. 2021;52(4):345-55.
117. Fuchs F, Hamprecht A. Results from a Prospective In Vitro Study on the Mecillinam (Amdinocillin) Susceptibility of Enterobacterales. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(4).

118. Farfour E, Dortet L, Guillard T, Chatelain N, Poisson A, Mizrahi A, et al. Antimicrobial Resistance in Enterobacterales Recovered from Urinary Tract Infections in France. *Pathogens*. 2022;11(3).
119. WHO. Model List of Essential Medicines [web database]. www [Available from: <https://list.essentialmeds.org/>].
120. Sloth LB, Nielsen RT, Østergaard C, Nellums LB, Hargreaves S, Friedland JS, et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* in migrants vs non-migrants: a study of 14 561 urine samples. *J Travel Med*. 2019;26(8).
121. Simmering JE, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. Warmer weather as a risk factor for hospitalisations due to urinary tract infections. *Epidemiol Infect*. 2018;146(3):386-93.
122. 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.
123. Rosello A, Pouwels KB, Domenech DECM, E VANK, Hayward AC, Hopkins S, et al. Seasonality of urinary tract infections in the United Kingdom in different age groups: longitudinal analysis of The Health Improvement Network (THIN). *Epidemiol Infect*. 2018;146(1):37-45.
124. Wagenlehner FM, Cek M, Naber KG, Kiyota H, Bjerklund-Johansen TE. Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. *World J Urol*. 2012;30(1):59-67.
125. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
126. Nicolle LE. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(1):1-12.
127. Cullen IM, Manecksha RP, McCullagh E, Ahmad S, O'Kelly F, Flynn R, et al. An 11-year analysis of the prevalent uropathogens and the changing pattern of *Escherichia coli* antibiotic resistance in 38,530 community urinary tract infections, Dublin 1999-2009. *Ir J Med Sci*. 2013;182(1):81-9.
128. Fasugba O, Mitchell BG, Mnatzaganian G, Das A, Collignon P, Gardner A. Five-Year Antimicrobial Resistance Patterns of Urinary *Escherichia coli* at an Australian Tertiary Hospital: Time Series Analyses of Prevalence Data. *PLoS one*. 2016;11(10):e0164306-e.
129. Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, et al. Antibiotic-Resistant *E. coli* in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(29-30):494-500.
130. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study. *BMC Urol*. 2012;12:33.
131. Guclu E, Halis F, Kose E, Ogutlu A, Karabay O. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in community-acquired urinary tract infections. *Afr Health Sci*. 2021;21(1):214-9.
132. Gomila A, Shaw E, Carratalà J, Leibovici L, Tebé C, Wiegand I, et al. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:111.
133. Malcolm W, Fletcher E, Kavanagh K, Deshpande A, Wiuff C, Marwick C, et al. Risk factors for resistance and MDR in community urine isolates: population-level analysis using the NHS Scotland Infection Intelligence Platform. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;73(1):223-30.
134. Bischoff S, Walter T, Gerigk M, Ebert M, Vogelmann R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):56.
135. Olson PD, Hruska KA, Hunstad DA. Androgens Enhance Male Urinary Tract Infection Severity in a New Model. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(6):1625-34.
136. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary Tract Infection in Male Veterans: Treatment Patterns and Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013;173(1):62-8.

137. Fourie JL, Claassen FM, Myburgh JJ. Causative pathogens and antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections in central South Africa. *S Afr Med J*. 2021;111(2):124-8.
138. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary Tract Infection in Male General Practice Patients: Uropathogens and Antibiotic Susceptibility. *Urology*. 2010;76(2):336-40.
139. Zhu C, Wang D-Q, Zi H, Huang Q, Gu J-M, Li L-Y, et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Military Medical Research*. 2021;8(1):64-.
140. Marshall K, Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthc Now*. 2017;35(8):448-9.
141. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(5):286-309.
142. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(21):361-7.
143. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):40-51.
144. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(7):960-5.
145. Tenney J, Hudson N, Alnifaigy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(5):678-84.
146. Martischang R, Godycki-Ćwirko M, Kowalczyk A, Kosiek K, Turjeman A, Babich T, et al. Risk factors for treatment failure in women with uncomplicated lower urinary tract infection. *PloS one*. 2021;16(8):e0256464-e.
147. Falitsa Mandraka UE. Der kleine, große Unterschied: Wie Ärzte Harnwegsinfekte bei Frauen und Männern unterschiedlich behandeln sollten [Congress-Paper, 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)]. *Medscape 2021* [Available from: <https://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4909949>].
148. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003;22:89-93.
149. Reschen ME, Bowen J, Novak A, Giles M, Singh S, Lasserson D, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department attendances and acute medical admissions. *BMC Emerg Med*. 2021;21(1):143.

7. Anhang



xx. Mai 2021

WICHTIGE PRODUKTMITTEILUNG

Produktname	Bestellnummer
MicroScan Neg Urine Combo Panel Typ 56	B1016-150
MicroScan Neg MIC Panel Typ 39	B1016-155
MicroScan Neg Urine Combo Panel Typ 57	B1016-156
MicroScan Negative MIC EN 47	B1016-185
MicroScan Neg Urine Combo 81	B1016-191
MicroScan Neg Combo 83	B1016-193
MicroScan Neg MIC EN 52	B1016-195
MicroScan Neg Multidrug Resistant MIC 1	C32368

Sehr geehrter Beckman Coulter Kunde!

Beckman Coulter versendet dieses Schreiben bezüglich MicroScan Gram Negative Panels mit Mecillinam.

PROBLEM:	<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammensetzung von Mecillinam erfüllte anfänglich die Leistungsansprüche im Vergleich zu einem Mikrodilutionspanel mit gefrorener Nährbouillon. In einer neueren Studie erfüllte Mecillinam nicht die Leistungsansprüche für Enterobacterales im Vergleich zur aktuell empfohlenen Agardilutions-Referenzmethode gemäß den European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Clinical Interpretive Criteria V.11. Das Problem betrifft die oben aufgeführten Panels und ist nicht spezifisch für die Chargennummer.
AUSWIRKUNG:	<ul style="list-style-type: none"> Es besteht die Möglichkeit, falsch resistente (erhöhte MHK) Ergebnisse für klinische Isolate mit Mecillinam zu erhalten. Falsch resistente Ergebnisse können zu einer unnötigen Änderung der antimikrobiellen Therapie auf ein Antibiotikum führen, das für den Zustand und den Status des jeweiligen Patienten möglicherweise ungünstiger ist.
MAßNAHME:	<ul style="list-style-type: none"> Basierend auf den Studienergebnissen sollte Mecillinam nicht mehr mit MicroScan Gram Negative Panels berichtet werden. Anweisungen zur Unterdrückung von Mecillinam finden Sie in Anhang A.
LÖSUNG:	<ul style="list-style-type: none"> Das Verfahrenshandbuch für Dried Gram Negative Panel wurde aktualisiert. Melden Sie sich an / registrieren Sie sich, um das aktualisierte Handbuch von der Beckman Coulter Website unter www.beckmancoulter.com herunterzuladen und befolgen Sie die Anweisungen für Mecillinam im Abschnitt „Einschränkung des Verfahrens“.

FA-000570-mec

Seite 1 von 3

Abbildung 28: Produktmitteilung Beckmann Coulter Pivmecillinam

NEG BP COMBO 42 – CLSI

Gruppe	Substanz	Code	Konzentration
Penicillin	Ampicillin	Am	8-16
Penicillin	Mezlocillin	Mz	16,64
Penicillin	Piperacillin	Pi	16,64
Penicillin	Amoxicillin/Clavulansäure	Aug	8/4-16/8
Penicillin	Piperacillin/Tazobactam	P/T	16/4,64/4
Cephalosporin I	Cefazolin	Cfz	8-16
Cephalosporin II	Cefuroxim	Crn	4-16
Cephalosporin III	Cefotaxim	Cft	2,8-32
Cephalosporin III	Ceftazidim	Caz	1,4-16
Cephalosporin IV	Cefepim	Cpe	8-16
Cephامycin	Cefoxitin	Cfx	8
ESBL-Bestätigung	Cefotaxim/Clavulansäure	Cft/CA	0,5/4,4/4
ESBL-Bestätigung	Ceftazidim/Clavulansäure	Caz/CA	0,25/4,2/4
Carbapenem	Ertapenem	Etp	2-4
Carbapenem	Imipenem	Imp	4-8
Carbapenem	Meropenem	Mer	1,4-8
Aminoglykosid	Gentamicin	Gm	4-8
Aminoglykosid	Tobramycin	To	4-8
Aminoglykosid	Amikacin	Ak	16-32
Chinolon	Norfloxacin	Nxn	4-8
Chinolon	Ciprofloxacin	Cp	1-2
Chinolon	Levofloxacin	Lvx	2-4
Chinolon	Moxifloxacin	Mxf	0,5-1
Tetracyclin	Tetracyclin	Te	4-8
Glycylcyclin	Tigecyclin	Tgc	1-2
Folatantagonist	Trimethoprim	T	8
Folatantagonist	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	T/S	2/38
Andere	Colistin	Cl	2-4
Andere	Fosfomycin	Fos	32
Andere	Nitrofurantoin	Fd	32-64

17 © 2019 Beckman Coulter, All rights reserved.

Abbildung 29: für Urindiagnostik verwendetes MHK-Panel (bis einschließlich 2018)

NEG URINE COMBO 83 - EUCAST

Gruppe	Substanz	Code	Konzentration
Penicillin	Ampicillin	Am	2, 8
Penicillin	Piperacillin	Pi	42461
Penicillin	Amoxicillin/Clavulansäure	Aug	2/1, 8/4
Penicillin	Piperacillin/Tazobactam	P/T	4/4-16/4
Penicillin	Mecillinam	Mec	8
Cephalosporin II	Cefuroxim	Crn	4-8
Cephalosporin III	Cefotaxim	Cft	1-2, 16
Cephalosporin III	Ceftazidim	Caz	1, 4-8
Cephalosporin IV	Cefepime	Cpe	1, 4-8
Cepharmycin	Cefoxitin	Cfx	8
ESBL-Bestätigung	Cefotaxim/Clavulansäure	Cft/CA	0.5/4, 4/4
ESBL-Bestätigung	Ceftazidim/Clavulansäure	Caz/CA	0.25/4, 2/4
Carbapenem	Ertapenem	Etp	0.5-1
Carbapenem	Imipenem	Imi	1-8
Carbapenem	Meropenem	Mer	0.12, 2, 8
Aminoglykosid	Gentamicin	Gm	2-4
Aminoglykosid	Tobramycin	To	2-4
Aminoglykosid	Amikacin	AK	8-16
Chinolon	Ciprofloxacin	Cp	0.25-1
Chinolon	Levofloxacin	Lvx	0.5-1
Chinolon	Nalidixinsäure	NA	16
Tetracyclin	Tetracyclin	Te	8
Glycylcyclin	Tigecyclin	Tgc	1-2
Folatantagonist	Trimethoprim	T	2-4
Folatantagonist	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	T/S	2/38-4/76
Andere	Colistin	Cl	2-4
Andere	Fosfomycin	Fos	32
Andere	Nitrofurantoin	Fd	64

22

© 2019 Beckman Coulter, All rights reserved.

Abbildung 30: für Urindiagnostik verwendetes MHK-Panel (ab 2019)

NEG MIC EN 52 - EUCAST

Gruppe	Substanz	Code	Konzentration
Penicillin	Ampicillin	Am	2-8
Penicillin	Piperacillin	Pi	4-16
Penicillin	Amoxicillin/Clavulansäure	Aug	4/2-32/16
Penicillin	Piperacillin/Tazobactam	P/T	4/4-16/4
Penicillin	Mecillinam	Mec	2, 8
Penicillin	Ticarcillin	Ti	8-16
Cephalosporin II	Cefuroxim	Crm	4-8
Cephalosporin III	Cefotaxim	Cft	0.5-32
Cephalosporin III	Ceftazidim	Caz	0.5-32
Cephalosporin III	Cefixime	Cfe	0.5-1
Cephalosporin III	Cefpodoxime	Cpd	1
Cephalosporin IV	Cefepime	Cpe	1-4
Cephامycin	Cefoxitin	Cfx	8-16
ESBL-Bestätigung	Cefotaxim/Clavulansäure	Cft/CA	0.5/4-4/4
ESBL-Bestätigung	Ceftazidim/Clavulansäure	Caz/Ca	0.25/4-4/4
Carbapenem	Ertapenem	Etp	0.12, 0.5-1
Carbapenem	Imipenem	Imp	1-8
Carbapenem	Meropenem	Mer	0.12-8
Aminoglykosid	Gentamicin	Gm	2-4
Aminoglykosid	Tobramycin	To	2-4
Aminoglykosid	Amikacin	Ak	8-16
Chinolon	Ciprofloxacin	Cp	0.25-1
Chinolon	Levofloxacin	Lvx	0.5-1
Chinolon	Norfloxacin	Nxn	0.5-1
Chinolon	Nalidixinsäure	NA	16
Tetracyclin	Tetracyclin	Te	
Glycylcyclin	Tigecyclin	Tgc	0.5-2
Folatantagonist	Trimethoprim	T	2-4
Folatantagonist	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	T/S	2/38-4/76
Monobactam	Aztreonam	Azt	1-4
Andere	Colistin	Cl	2-4
Andere	Fosfomycin	Fos	32-64
Andere	Nitrofurantoin	Fd	64

28

© 2019 Beckman Coulter, All rights reserved.



Abbildung 31: MHK-Panel andere Materialien (ab 2019)

NEG MIC 37 – CLSI

Gruppe	Substanz	Code	Konzentration
Penicillin	Ampicillin	Am	2-16
Penicillin	Mezlocillin	Mz	16,64
Penicillin	Piperacillin	Pi	8-16,64
Penicillin	Amoxicillin/Clavulansäure	Aug	8/4-16/8
Penicillin	Ampicillin/Sulbactam	A/S	8/4-16/8
Penicillin	Piperacillin/Tazobactam	P/T	8/4-16/4,64/4
Cephalosporin I	Cefazolin	Cfz	8-16
Cephalosporin II	Cefuroxim	Crm	1,4-16
Cephalosporin III	Cefotaxim	Cft	1-32
Cephalosporin III	Ceftazidim	Caz	1-16
Cephalosporin IV	Cefepim	Cpe	1,8-16
Cephalosporin, oral	Cefpodoxim	Cpd	1-4
Cephameycin	Cefoxitin	Cfx	8-16
ESBL-Bestätigung	Cefotaxim/Clavulansäure	Cft/CA	0,5/4,4/4
ESBL-Bestätigung	Ceftazidim/Clavulansäure	Caz/CA	0,25/4,2/4
Carbapenem	Ertapenem	Etp	0,5-4
Carbapenem	Imipenem	Imp	2-8
Carbapenem	Meropenem	Mer	1-8
Monobaktam	Aztreonam	Azt	1,8-16
Aminoglykosid	Gentamicin	Gm	2-8
Aminoglykosid	Tobramycin	To	2-8
Aminoglykosid	Amikacin	Ak	8-32
Chinolon	Norfloxacin	Nxn	4-8
Chinolon	Ciprofloxacin	Cp	0,5-2
Chinolon	Levofloxacin	Lvx	1-4
Chinolon	Moxifloxacin	Mxf	0,5-2
Tetracyclin	Tetracyclin	Te	4-8
Glycylcyclin	Tigecyclin	Tgc	1-4
Folatantagonist	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	T/S	2/38-4/76
Phenicol	Chloramphenicol	C	8-16
Anderer	Colistin	Cl	2-4
Anderer	Fosfomycin	Fos	32
Anderer	Nitrofurantoin	Fd	32-64

20

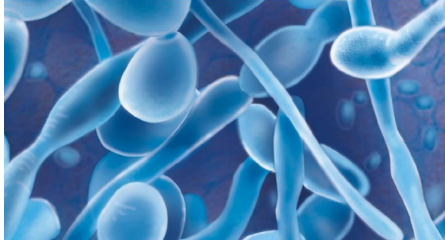
© 2018 Beckman Coulter, All rights reserved.

Abbildung 32: MHK-Panel andere Materialien (bis einschließlich 2018)

Rule	Organisms	Ampicillin/Amoxicillin	Amoxicillin-clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cephalothin, Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin ²	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Fosfomycin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	R			R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	R	R	R		R	R						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R		R	R						
1.4	<i>Escherichia hermannii</i>	R			R								
1.5	<i>Hafnia alvei</i>	R	R								R		
1.6	<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R	R		R	R						
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> complex	R			R								
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R			R								
1.9	<i>Leclercia adecarboxylata</i>											R	
1.10	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R		R			R		R		R
1.11	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R									
1.12	<i>Proteus mirabilis</i>								R	R	R		R
1.13	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R	R	R		R
1.14	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R	R	R		R
1.15	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R		R			R		R		R

Abbildung 33: EUCAST expert rules (Enterobacterales)

(https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2022/Expected_Resistant_Phenotypes_v1.1_20220325.pdf)



VITEK[®] 2
Microbiology
with confidence

Karten für die Empfindlichkeitsprüfung

02-18 Dieses Dokument und/oder Bilder sind rechtlich nicht bindend. BIO-MÉRIEUX behält sich das Recht vor, ohne Mitteilung Änderungen vorzunehmen / BIO-MÉRIEUX, das blaue Logo und VITEK sind verwendete, angemeldete und/oder eingetragene Marken von BIO-MÉRIEUX S.A., einer ihrer Niederlassungen oder eines ihrer Unternehmen / Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Besitzer / BIO-MÉRIEUX S.A. 673 620 399 RCS - Lyon

Stand April 2021

bioMérieux Deutschland GmbH • 72622 Nürtingen
Tel.: +49 (0)7022 3007-0 • Fax: +49 (0)7022 36110
www.biomerieux.de • www.biomerieux-diagnostics.com

PIONEERING DIAGNOSTICS

Abbildung 34, VITEK 2 Spezialkarten Empfindlichkeitsprüfung

VITEK® 2 Karten für die Empfindlichkeitsprüfung von gramnegativen Stäbchen/

Spezialkarten

REF			Multi-Resistente		Gramnegative Stäbchen Urindiagnostik			MDRO	
			413397	423334	423591	422024	423313	423602	
			AST-N248	AST-N389	AST-N398	AST-N371	AST-N387	AST-XN14	
		MDRO kompatibel		NEIN	NEIN	JA	NEIN	NEIN	MDRO
		BCI-Code	MHK-Bereich	Verfügbar	NEU : Verfügbar	NEU : Verfügbar	Verfügbar	Verfügbar	NEU : Verfügbar Mit PC 9.01
			≤ ≥						
ANTIBIOTIKUM									
AMPICILLIN	am	2	32			X	X	X	
AMOXICILLIN/CLAVULANSRE	amc	2	32						
AMOX/CLAV.SRE EUCAST	amc	2	32			X	X	X	
MECILLINAM	mec	1	64			X	X	X	
PIPERACILLIN	pip	4	128	X					
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM	tzp	4	128	X	X	X	X	X	
CEFALEXIN	cn	4	64				X		
CEFUROXIM/CEFUR-AXETIL	rox/roxa	1	64			X	X	X	
CEFOTAXIM	tax	1	64	X			X	X	
CEFOTAXIM NEU	tax	0,25	64		X	X			
CEFTAZIDIM	taz	1	64	X					
CEFTAZIDIM NEU	taz	0,12	64		X	X	X	X	
CEFTAZIDIM/AVIBACTAM	cza	0,12	16						X
CEFEPIM	fep	1	64	X					
CEFEPIM NEU	fep	0,12	32		X		X	X	X
CEFDIOXIM	cpd	0,25	8			X		X	
CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM	ct	0,25	32		X				X
AZTREONAM	azm	1	64	X	X				X
IMIPENEM	imi	0,25	16	X	X				
MEROPENEM	mem	0,25	16	X	X	X	X	X	
ERTAPENEM	etp	0,5	8				X	X	
GENTAMICIN	gm	1	16	X			X		
GENTAMICIN NEU	gm	1	16		X				
TOBRAMYCIN	tob	1	16	X					
TOBRAMYCIN NEU	tob	1	16		X				
AMIKACIN	an	2	64	X					
AMIKACIN NEU	an	1	64		X				X
CIPROFLOXACIN	cip	0,25	4	X	X		X	X	
CIPROFLOXACIN NEU	cip	0,06	4			X			
LEVOFLOXACIN	lev	0,12	8			X	X	X	
MOXIFLOXACIN	mxl	0,25	8	X					
TIGECYCLIN	tgc	0,5	8	X					
TIGECYCLIN NEU	tgc	0,5	8		X				
TRIMETH./SULFA	sxt	20	320	X	X	X	X	X	
TRIMETHOPRIM	tmp	0,5	16			X		X	
FOSFOMYCIN	fos	16	256	X	X	X	X	X	
COLISTIN	cs	0,5	16	X	X				X
NITROFURANTOIN	ftn	16	512			X	X	X	
BESTÄTIGUNGSTESTS ESBL	esbl	+/-	+/-			X			

MHK Bereich für alle Karten gleich, sofern nicht separat angegeben
Einstellung der Interpretation nach EUCAST oder CLSI möglich

Abbildung 35, VITEK 2 Spezialkarten Empfindlichkeitsprüfung

Tabelle 66: Altersverteilung je untersuchter Einsenderart (gesamt 2016-2021)

		Altersanteile an Einsenderart					Gesamt
		Praxis/ambulanter Sektor	Einsenderart				
			Notaufnahme	Normalstation	Intensivstation		
Altersgruppen	0-10	Anzahl	3434	77	359	3	3873
		% von Altersgruppen	88,7%	2,0%	9,3%	0,1%	100,0%
		% von EART	3,9%	0,8%	0,6%	0,1%	2,4%
		% der Gesamtzahl	2,1%	0,0%	0,2%	0,0%	2,4%
	11-20	Anzahl	2849	190	429	10	3478
		% von Altersgruppen	81,9%	5,5%	12,3%	0,3%	100,0%
		% von EART	3,2%	2,0%	0,7%	0,2%	2,1%
		% der Gesamtzahl	1,8%	0,1%	0,3%	0,0%	2,1%
	21-30	Anzahl	5834	558	973	29	7394
		% von Altersgruppen	78,9%	7,5%	13,2%	0,4%	100,0%
		% von EART	6,5%	5,8%	1,6%	0,7%	4,6%
		% der Gesamtzahl	3,6%	0,3%	0,6%	0,0%	4,6%
	31-40	Anzahl	5865	452	940	45	7302
		% von Altersgruppen	80,3%	6,2%	12,9%	0,6%	100,0%
		% von EART	6,6%	4,7%	1,6%	1,1%	4,5%
		% der Gesamtzahl	3,6%	0,3%	0,6%	0,0%	4,5%
	41-50	Anzahl	6645	543	1487	128	8803
		% von Altersgruppen	75,5%	6,2%	16,9%	1,5%	100,0%
		% von EART	7,5%	5,7%	2,5%	3,1%	5,4%
		% der Gesamtzahl	4,1%	0,3%	0,9%	0,1%	5,4%
51-60	Anzahl	11262	958	3754	385	16359	
	% von Altersgruppen	68,8%	5,9%	22,9%	2,4%	100,0%	
	% von EART	12,6%	10,0%	6,3%	9,4%	10,1%	
	% der Gesamtzahl	6,9%	0,6%	2,3%	0,2%	10,1%	
61-70	Anzahl	13990	1361	7088	767	23206	
	% von Altersgruppen	60,3%	5,9%	30,5%	3,3%	100,0%	
	% von EART	15,7%	14,2%	11,9%	18,7%	14,3%	
	% der Gesamtzahl	8,6%	0,8%	4,4%	0,5%	14,3%	
71-80	Anzahl	20614	2395	16045	1286	40340	
	% von Altersgruppen	51,1%	5,9%	39,8%	3,2%	100,0%	
	% von EART	23,1%	25,0%	27,0%	31,3%	24,9%	
	% der Gesamtzahl	12,7%	1,5%	9,9%	0,8%	24,9%	
81-90	Anzahl	15944	2462	22429	1253	42088	
	% von Altersgruppen	37,9%	5,8%	53,3%	3,0%	100,0%	
	% von EART	17,9%	25,7%	37,7%	30,5%	25,9%	
	% der Gesamtzahl	9,8%	1,5%	13,8%	0,8%	25,9%	
91-100	Anzahl	2635	589	5863	206	9293	
	% von Altersgruppen	28,4%	6,3%	63,1%	2,2%	100,0%	
	% von EART	3,0%	6,1%	9,9%	5,0%	5,7%	
	% der Gesamtzahl	1,6%	0,4%	3,6%	0,1%	5,7%	
>100	Anzahl	16	7	48	0	71	
	% von Altersgruppen	22,5%	9,9%	67,6%	0,0%	100,0%	
	% von EART	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Gesamt	Anzahl	89088	9592	59415	4112	162207	
	% von Altersgruppen	54,9%	5,9%	36,6%	2,5%	100,0%	
	% von EART	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	54,9%	5,9%	36,6%	2,5%	100,0%	

Tabelle 67: Altersverteilung nach Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-2021)

regionale Altersstruktur													
Alter in Jahren	Altersgruppen											Gesamt	
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100		
PLZ-Bereich 1	Anzahl	66	15	42	74	40	25	23	30	24	3	1	343
	% von PLZ_Bereich	19,2%	4,4%	12,2%	21,6%	11,7%	7,3%	6,7%	8,7%	7,0%	0,9%	0,3%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
2	Anzahl	19	178	365	337	563	1268	1923	3532	4322	1138	12	13657
	% von PLZ_Bereich	0,1%	1,3%	2,7%	2,5%	4,1%	9,3%	14,1%	25,9%	31,6%	8,3%	0,1%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,8%	1,2%	2,2%	2,7%	0,7%	0,0%	8,4%
3	Anzahl	121	33	65	62	62	151	176	250	207	52	0	1179
	% von PLZ_Bereich	10,3%	2,8%	5,5%	5,3%	5,3%	12,8%	14,9%	21,2%	17,6%	4,4%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%	0,0%	0,0%	0,7%
4	Anzahl	516	728	1513	1480	1835	3389	4826	8394	9345	2019	15	34060
	% von PLZ_Bereich	1,5%	2,1%	4,4%	4,3%	5,4%	10,0%	14,2%	24,6%	27,4%	5,9%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,4%	0,9%	0,9%	1,1%	2,1%	3,0%	5,2%	5,8%	1,2%	0,0%	21,0%
5	Anzahl	3141	2495	5387	5330	6257	11420	16182	28029	28100	6065	43	112449
	% von PLZ_Bereich	2,8%	2,2%	4,8%	4,7%	5,6%	10,2%	14,4%	24,9%	25,0%	5,4%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	1,9%	1,5%	3,3%	3,3%	3,9%	7,0%	10,0%	17,3%	17,3%	3,7%	0,0%	69,4%
6	Anzahl	6	19	21	16	39	95	68	95	81	16	0	456
	% von PLZ_Bereich	1,3%	4,2%	4,6%	3,5%	8,6%	20,8%	14,9%	20,8%	17,8%	3,5%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%
Gesamt	Anzahl	3869	3468	7393	7299	8796	16348	23198	40330	42079	9293	71	162144
	% von PLZ_Bereich	2,4%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,3%	24,9%	26,0%	5,7%	0,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	2,4%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,3%	24,9%	26,0%	5,7%	0,0%	100,0%

Tabelle 68: Geschlechterverhältnis in den vertretenen Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-20219)

Geschlechterverhältnis nach Postleitzahlbereich								
		Postleitzahlbereich						Gesamt
		1	2	3	4	5	6	
M	Anzahl	47	3766	201	7118	24979	80	36191
	% von PLZ-Bereich	13,7%	27,6%	17,1%	21,0%	22,3%	17,8%	22,4%
	% der Gesamtzahl	0,0%	2,3%	0,1%	4,4%	15,5%	0,0%	22,4%
W	Anzahl	295	9884	975	26858	86941	370	125323
	% von PLZ-Bereich	86,3%	72,4%	82,9%	79,0%	77,7%	82,2%	77,6%
	% der Gesamtzahl	0,2%	6,1%	0,6%	16,6%	53,8%	0,2%	77,6%
Gesamt	Anzahl	342	13650	1176	33976	111920	450	161514
	% von PLZ-Bereich	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,2%	8,5%	0,7%	21,0%	69,3%	0,3%	100,0%

Tabelle 69: Altersstruktur nach Geschlecht (gesamt 2016-2021)

		Altersverteilung Geschlechter										
		Altersgruppen										
		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100
M	Anzahl	542	255	459	717	1573	4218	6692	10635	9594	1509	5
	% von Geschlecht	1,5%	0,7%	1,3%	2,0%	4,3%	11,7%	18,5%	29,4%	26,5%	4,2%	0,0%
	% von Altersgruppen	15,5%	7,7%	6,2%	9,8%	17,9%	25,8%	28,9%	26,4%	22,8%	16,3%	7,0%
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,2%	0,3%	0,4%	1,0%	2,6%	4,1%	6,6%	5,9%	0,9%	0,0%
W	Anzahl	2957	3073	6925	6574	7224	12130	16498	29670	32464	7763	66
	% von Geschlecht	2,4%	2,5%	5,5%	5,2%	5,8%	9,7%	13,2%	23,7%	25,9%	6,2%	0,1%
	% von Altersgruppen	84,5%	92,3%	93,8%	90,2%	82,1%	74,2%	71,1%	73,6%	77,2%	83,7%	93,0%
	% der Gesamtzahl	1,8%	1,9%	4,3%	4,1%	4,5%	7,5%	10,2%	18,4%	20,1%	4,8%	0,0%
Gesamt	Anzahl	3499	3328	7384	7291	8797	16348	23190	40305	42058	9272	71
	% von Geschlecht	2,2%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,4%	25,0%	26,0%	5,7%	0,0%
	% von Altersgruppen	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100,0%	100,0%	100%
	% der Gesamtzahl	2,2%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,4%	25,0%	26,0%	5,7%	0,0%

Tabelle 70: regionale Verteilung eingeschickter Materialarten (gesamt 2016-2021)

		Materialart					Gesamt	
		Mittelstrahlurin	Dauerkatheter-Urin	Einmalkatheter-Urin	Blasenpunktions-Urin	Beutelurin		
PLZ-Bereich	1	Anzahl	327	8	0	1	7	343
		% von PLZ_Bereich	95,3%	2,3%	0,0%	0,3%	2,0%	100,0%
		% von nMaterial	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	0,2%
		% der Gesamtzahl	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
	2	Anzahl	10766	2780	11	31	69	13657
		% von PLZ_Bereich	78,8%	20,4%	0,1%	0,2%	0,5%	100,0%
		% von nMaterial	7,6%	16,2%	2,4%	1,3%	5,2%	8,4%
		% der Gesamtzahl	6,6%	1,7%	0,0%	0,0%	0,0%	8,4%
	3	Anzahl	1142	34	0	0	3	1179
		% von PLZ_Bereich	96,9%	2,9%	0,0%	0,0%	0,3%	100,0%
		% von nMaterial	0,8%	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%	0,7%
		% der Gesamtzahl	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
4	Anzahl	32008	1548	33	346	126	34061	
	% von PLZ_Bereich	94,0%	4,5%	0,1%	1,0%	0,4%	100,0%	
	% von nMaterial	22,7%	9,0%	7,2%	14,8%	9,4%	21,0%	
	% der Gesamtzahl	19,7%	1,0%	0,0%	0,2%	0,1%	21,0%	
5	Anzahl	96159	12797	416	1966	1127	112465	
	% von PLZ_Bereich	85,5%	11,4%	0,4%	1,7%	1,0%	100,0%	
	% von nMaterial	68,3%	74,5%	90,2%	83,9%	84,4%	69,4%	
	% der Gesamtzahl	59,3%	7,9%	0,3%	1,2%	0,7%	69,4%	
6	Anzahl	446	5	1	0	3	455	
	% von PLZ_Bereich	98,0%	1,1%	0,2%	0,0%	0,7%	100,0%	
	% von nMaterial	0,3%	0,0%	0,2%	0,0%	0,2%	0,3%	
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	
Gesamt	Anzahl	140848	17172	461	2344	1335	162160	
	% von PLZ_Bereich	86,9%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	
	% von nMaterial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	86,9%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	

Tabelle 71: Anteil Materialarten in den erfassten Untersuchungsjahren

			Materialart nach Untersuchungsjahren					Gesamt
			Mittelstrahl	Dauerkatheter	Einmalkatheter	Blasenpunktion	Beutelurin	
Unter- su- chungs- jahr	2016	Anzahl	17356	2089	0	317	198	19960
		% von Untersuchungsjahr	87,0%	10,5%	0,0%	1,6%	1,0%	100,0%
		% von nMaterial	12,3%	12,2%	0,0%	13,5%	14,8%	12,3%
		% der Gesamtzahl	10,7%	1,3%	0,0%	0,2%	0,1%	12,3%
	2017	Anzahl	22668	2598	0	402	250	25918
		% von Untersuchungsjahr	87,5%	10,0%	0,0%	1,6%	1,0%	100,0%
		% von nMaterial	16,1%	15,1%	0,0%	17,2%	18,7%	16,0%
		% der Gesamtzahl	14,0%	1,6%	0,0%	0,2%	0,2%	16,0%
	2018	Anzahl	25312	2956	1	436	267	28972
		% von Untersuchungsjahr	87,4%	10,2%	0,0%	1,5%	0,9%	100,0%
		% von nMaterial	18,0%	17,2%	0,2%	18,6%	20,0%	17,9%
		% der Gesamtzahl	15,6%	1,8%	0,0%	0,3%	0,2%	17,9%
	2019	Anzahl	28529	3557	112	458	247	32903
		% von Untersuchungsjahr	86,7%	10,8%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%
		% von nMaterial	20,2%	20,7%	24,3%	19,5%	18,5%	20,3%
		% der Gesamtzahl	17,6%	2,2%	0,1%	0,3%	0,2%	20,3%
	2020	Anzahl	30775	3687	165	492	237	35356
		% von Untersuchungsjahr	87,0%	10,4%	0,5%	1,4%	0,7%	100,0%
		% von nMaterial	21,8%	21,5%	35,8%	21,0%	17,8%	21,8%
		% der Gesamtzahl	19,0%	2,3%	0,1%	0,3%	0,1%	21,8%
2021	Anzahl	16292	2290	183	239	136	19140	
	% von Untersuchungsjahr	85,1%	12,0%	1,0%	1,2%	0,7%	100,0%	
	% von nMaterial	11,6%	13,3%	39,7%	10,2%	10,2%	11,8%	
	% der Gesamtzahl	10,0%	1,4%	0,1%	0,1%	0,1%	11,8%	
Gesamt	Anzahl	140932	17177	461	2344	1335	162249	
	% von Untersuchungsjahr	86,9%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	
	% von nMaterial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	86,9%	10,6%	0,3%	1,4%	0,8%	100,0%	

Tabelle 72: Nachgewiesene Isolate Gesamtdatensatz nach absteigender Häufigkeit (ungruppiert)

	n	%	% kumuliert
E. coli	109 540	67,5	67,5
Klebs. pneumoniae	157 00	9,7	77,2
Proteus mirabilis	995 4	6,1	83,3
E. coli (ESBL)	933 7	5,8	89,1
Klebsiella oxytoca	370 6	2,3	91,4
Enterobacter cloacae	274 8	1,7	93,0
Citrobacter koseri	249 8	1,5	94,6
Klebs.pneum. ESBL	140 8	,9	95,5
Citrobacter-freundii-Komplex	118 5	,7	96,2
Morganella morganii	111 5	,7	96,9
Serratia marcescens	102 6	,6	97,5
Klebsiella aerogenes	960	,6	98,1
Enterobacter aerogenes	539	,3	98,4
Enterobacter cloacae Komplex	460	,3	98,7
Proteus vulgaris	454	,3	99,0
Providencia rettgeri	240	,1	99,1
Citrobacter amalon.	118	,1	99,2
Citrobacter farm.	117	,1	99,3
Raoultella ornithin.	116	,1	99,4
Hafnia alvei	115	,1	99,4
Proteus penneri	101	,1	99,5
Providencia stuartii	94	,1	99,5
Escherichia fergusonii	80	,0	99,6
Enterobacter agglom.	75	,0	99,6
Klebsiella ozaenae	67	,0	99,7
Citrobacter braakii	66	,0	99,7
Citrobacter youngii	58	,0	99,8
Enterobacter spp.	35	,0	99,8
Klebs. oxytoca ESBL	33	,0	99,8
Serratia liquefaciens	33	,0	99,8
Kluyvera spp.	32	,0	99,8
Enterobacter asburiae	27	,0	99,9
Escherichia vuln.	16	,0	99,9
Proteus mirabilis ESBL	16	,0	99,9
Citrobacter spp.	14	,0	99,9
Lelliotta amnigena	14	,0	99,9

	n	%	% kumuliert
Salmonella Typhimurium	14	,0	99,9
Klebsiella variicol.	12	,0	99,9
Serratia spp.	12	,0	99,9
Klebsiella spp.	11	,0	99,9
Ewingella americana	10	,0	99,9
Pantoea aggl.	10	,0	99,9
Providencia spp.	10	,0	99,9
Kluyvera intermed.	9	,0	99,9
Serratia odorif.	9	,0	100,0
Edwardsiella tarda	8	,0	100,0
Escherichia hermanii	8	,0	100,0
Leclercia adecarb.	8	,0	100,0
Proteus vulgaris ESBL	6	,0	100,0
Enterobacter amnig.	5	,0	100,0
Enterobacter sakaz.	5	,0	100,0
Cedecea davisae	4	,0	100,0
Salmonella spp.	4	,0	100,0
Salmonella enteritidis	3	,0	100,0
Salmonella infantis	3	,0	100,0
Cedecea spp.	2	,0	100,0
Cronobacter sakaz.	2	,0	100,0
E. albertii	2	,0	100,0
Enterobacterales	2	,0	100,0
Klebsiella rhinoscleromatis	2	,0	100,0
Pantoea spp.	2	,0	100,0
Proteus alcalifaciens	2	,0	100,0
Ewingella spp.	1	,0	100,0
Proteus hauseri	1	,0	100,0
Raoultella plant.	1	,0	100,0
Salmonella Muenchen	1	,0	100,0
Salmonella Virchow	1	,0	100,0
Serratia plymuthica	1	,0	100,0
Gesamt	162 268	100,0	

Tabelle 73: Nachgewiesene Isolate Subgruppe (ungruppiert)

Keimname	n	%	% kumuliert
<i>E. coli</i>	15297	83,1	83,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1094	5,9	89,1
<i>E. coli</i> (ESBL)	721	3,9	93,0
<i>Proteus mirabilis</i>	493	2,7	95,7
<i>Citrobacter koseri</i>	217	1,2	96,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	123	,7	97,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	97	,5	98,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	79	,4	98,5
<i>Klebs.pneumoniae</i> ESBL	64	,3	98,8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	49	,3	99,1
Citrobacter-freundii-Komplex	38	,2	99,3
<i>Enterobacter cloacae</i> Komplex	21	,1	99,4
<i>Morganella morganii</i>	20	,1	99,5
<i>Serratia marcescens</i>	18	,1	99,6
<i>Citrobacter farm.</i>	11	,1	99,7
<i>Proteus vulgaris</i>	8	,0	99,7
<i>Escherichia fergusonii</i>	6	,0	99,8
<i>Citrobacter braakii</i>	5	,0	99,8
<i>Enterobacter agglomerans</i>	5	,0	99,8
<i>Klebsiella ozaenae</i>	5	,0	99,8
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	5	,0	99,9
<i>Citrobacter amalon</i>	4	,0	99,9
<i>Hafnia alvei</i>	4	,0	99,9
<i>Citro young</i>	3	,0	99,9
<i>Kluyvera sp.</i>	2	,0	99,9
<i>Providencia stuartii</i>	2	,0	99,9
<i>Escherichia asburiae</i>	1	,0	100,0
<i>Enterobacter spp.</i>	1	,0	100,0
<i>Enterobacterales spp.</i>	1	,0	100,0
<i>Escherichia vuln.</i>	1	,0	100,0
<i>Ewingella americana</i>	1	,0	100,0
<i>Lelliotta amnigena</i>	1	,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i> ESBL	1	,0	100,0
<i>Pantoea aggl.</i>	1	,0	100,0
<i>Proteus penneri</i>	1	,0	100,0
<i>Providencia rettgeri</i>	1	,0	100,0
Gesamt	18401	100,0	

Tabelle 74: Species-Verteilung in Abhängigkeit vom Patientenalter (Gesamt 2016-2021)

Erregergruppen nach Alter (Jahre)		Altersgruppen										
		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100
E.coli	Anzahl	3106	2822	5981	5830	6837	11692	15297	25645	26308	5935	43
	% von Erregergruppen	2,8%	2,6%	5,5%	5,3%	6,2%	10,7%	14,0%	23,4%	24,0%	5,4%	0,0%
	% von Altersgruppen	80,2%	81,1%	80,9%	79,8%	77,7%	71,5%	65,9%	63,6%	62,5%	63,9%	60,6%
	% der Gesamtzahl	1,9%	1,7%	3,7%	3,6%	4,2%	7,2%	9,4%	15,8%	16,2%	3,7%	0,0%
E.coli ESBL	Anzahl	169	116	347	368	385	888	1356	2442	2622	636	3
	% von Erregergruppen	1,8%	1,2%	3,7%	3,9%	4,1%	9,5%	14,5%	26,2%	28,1%	6,8%	0,0%
	% von Altersgruppen	4,4%	3,3%	4,7%	5,0%	4,4%	5,4%	5,8%	6,1%	6,2%	6,8%	4,2%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%	0,5%	0,8%	1,5%	1,6%	0,4%	0,0%
Übrige ESBL	Anzahl	14	7	41	47	46	137	242	403	456	67	1
	% von Erregergruppen	1,0%	0,5%	2,8%	3,2%	3,1%	9,4%	16,6%	27,6%	31,2%	4,6%	0,1%
	% von Altersgruppen	0,4%	0,2%	0,6%	0,6%	0,5%	0,8%	1,0%	1,0%	1,1%	0,7%	1,4%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,2%	0,3%	0,0%	0,0%
Klebsiella spp.	Anzahl	146	255	535	568	816	1864	3151	5941	5939	1165	9
	% von Erregergruppen	0,7%	1,3%	2,6%	2,8%	4,0%	9,1%	15,5%	29,1%	29,1%	5,7%	0,0%
	% von Altersgruppen	3,8%	7,3%	7,2%	7,8%	9,3%	11,4%	13,6%	14,7%	14,1%	12,5%	12,7%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	1,1%	1,9%	3,7%	3,7%	0,7%	0,0%
Entero- bacter spp.	Anzahl	43	40	102	102	170	312	664	1074	1173	204	1
	% von Erregergruppen	1,1%	1,0%	2,6%	2,6%	4,4%	8,0%	17,1%	27,6%	30,2%	5,3%	0,0%
	% von Altersgruppen	1,1%	1,2%	1,4%	1,4%	1,9%	1,9%	2,9%	2,7%	2,8%	2,2%	1,4%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,4%	0,7%	0,7%	0,1%	0,0%
Serratia spp.	Anzahl	8	6	9	21	39	143	201	327	269	57	0
	% von Erregergruppen	0,7%	0,6%	0,8%	1,9%	3,6%	13,2%	18,6%	30,3%	24,9%	5,3%	0,0%
	% von Altersgruppen	0,2%	0,2%	0,1%	0,3%	0,4%	0,9%	0,9%	0,8%	0,6%	0,6%	0,0%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,0%	0,0%

Erregergruppen nach Alter (Jahre)													
		Altersgruppen											
		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	>100	
Citrobacter spp.	Anzahl	37	69	102	141	165	416	614	1141	1144	221	4	
	% von Erregergruppen	0,9%	1,7%	2,5%	3,5%	4,1%	10,3%	15,1%	28,1%	28,2%	5,5%	0,1%	
	% von Altersgruppen	1,0%	2,0%	1,4%	1,9%	1,9%	2,5%	2,6%	2,8%	2,7%	2,4%	5,6%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,3%	0,4%	0,7%	0,7%	0,1%	0,0%	
Proteus spp.	Anzahl	330	152	251	197	293	746	1419	2815	3482	816	7	
	% von Erregergruppen	3,1%	1,4%	2,4%	1,9%	2,8%	7,1%	13,5%	26,8%	33,1%	7,8%	0,1%	
	% von Altersgruppen	8,5%	4,4%	3,4%	2,7%	3,3%	4,6%	6,1%	7,0%	8,3%	8,8%	9,9%	
	% der Gesamtzahl	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	0,5%	0,9%	1,7%	2,1%	0,5%	0,0%	
Morganella spp.	Anzahl	14	2	12	11	26	72	131	321	407	115	2	
	% von Erregergruppen	1,3%	0,2%	1,1%	1,0%	2,3%	6,5%	11,8%	28,8%	36,6%	10,3%	0,2%	
	% von Altersgruppen	0,4%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,4%	0,6%	0,8%	1,0%	1,2%	2,8%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,3%	0,1%	0,0%	
Providencia spp.	Anzahl	3	3	4	3	9	38	51	83	116	34	0	
	% von Erregergruppen	0,9%	0,9%	1,2%	0,9%	2,6%	11,0%	14,8%	24,1%	33,7%	9,9%	0,0%	
	% von Altersgruppen	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3%	0,4%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	
Sonstige	Anzahl	3	6	10	14	17	51	80	148	172	43	1	
	% von Erregergruppen	0,6%	1,1%	1,8%	2,6%	3,1%	9,4%	14,7%	27,2%	31,6%	7,9%	0,2%	
	% von Altersgruppen	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,3%	0,4%	0,4%	0,5%	1,4%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	
Gesamt			3873	3478	7394	7302	8803	16359	23206	40340	42088	9293	71
			2,4%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,3%	24,9%	25,9%	5,7%	0,0%
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
			2,4%	2,1%	4,6%	4,5%	5,4%	10,1%	14,3%	24,9%	25,9%	5,7%	0,0%

Tabelle 75: Species-Verteilung nach Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-2021)

Erregerspektrum nach Regionen			PLZ-Bereich						Gesamt
			1	2	3	4	5	6	
Erregergruppen	E.coli	Anzahl	254	8662	846	23252	76131	339	109484
		% von Erregergruppen	0,2%	7,9%	0,8%	21,2%	69,5%	0,3%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	74,1%	63,4%	71,8%	68,3%	67,7%	74,3%	67,5%
		% der Gesamtzahl	0,2%	5,3%	0,5%	14,3%	46,9%	0,2%	67,5%
	E.coli ESBL	Anzahl	17	838	54	1973	6418	27	9327
		% von Erregergruppen	0,2%	9,0%	0,6%	21,2%	68,8%	0,3%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	5,0%	6,1%	4,6%	5,8%	5,7%	5,9%	5,8%
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,5%	0,0%	1,2%	4,0%	0,0%	5,8%
	Übrige ESBL	Anzahl	4	174	7	301	975	2	1463
		% von Erregergruppen	0,3%	11,9%	0,5%	20,6%	66,6%	0,1%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	1,2%	1,3%	0,6%	0,9%	0,9%	0,4%	0,9%
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,1%	0,0%	0,2%	0,6%	0,0%	0,9%
	Klebsiella spp.	Anzahl	22	1715	120	4043	14435	41	20376
		% von Erregergruppen	0,1%	8,4%	0,6%	19,8%	70,8%	0,2%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	6,4%	12,6%	10,2%	11,9%	12,8%	9,0%	12,6%
		% der Gesamtzahl	0,0%	1,1%	0,1%	2,5%	8,9%	0,0%	12,6%
	Enterobacter spp.	Anzahl	9	355	25	886	2605	6	3886
		% von Erregergruppen	0,2%	9,1%	0,6%	22,8%	67,0%	0,2%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	2,6%	2,6%	2,1%	2,6%	2,3%	1,3%	2,4%
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,2%	0,0%	0,5%	1,6%	0,0%	2,4%
	Serratia spp.	Anzahl	3	219	2	202	654	1	1081
		% von Erregergruppen	0,3%	20,3%	0,2%	18,7%	60,5%	0,1%	100,0%
		% von PLZ_Bereich	0,9%	1,6%	0,2%	0,6%	0,6%	0,2%	0,7%
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,4%	0,0%	0,7%
Citrobacter spp.	Anzahl	8	440	37	775	2781	12	4053	
	% von Erregergruppen	0,2%	10,9%	0,9%	19,1%	68,6%	0,3%	100,0%	
	% von PLZ_Bereich	2,3%	3,2%	3,1%	2,3%	2,5%	2,6%	2,5%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,3%	0,0%	0,5%	1,7%	0,0%	2,5%	
Proteus spp.	Anzahl	22	1025	72	2250	7115	21	10505	
	% von Erregergruppen	0,2%	9,8%	0,7%	21,4%	67,7%	0,2%	100,0%	
	% von PLZ_Bereich	6,4%	7,5%	6,1%	6,6%	6,3%	4,6%	6,5%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,6%	0,0%	1,4%	4,4%	0,0%	6,5%	
Morganella spp.	Anzahl	1	131	6	215	758	4	1115	
	% von Erregergruppen	0,1%	11,7%	0,5%	19,3%	68,0%	0,4%	100,0%	
	% von PLZ_Bereich	0,3%	1,0%	0,5%	0,6%	0,7%	0,9%	0,7%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,5%	0,0%	0,7%	
Providencia spp.	Anzahl	1	34	7	58	244	0	344	
	% von Erregergruppen	0,3%	9,9%	2,0%	16,9%	70,9%	0,0%	100,0%	
	% von PLZ_Bereich	0,3%	0,2%	0,6%	0,2%	0,2%	0,0%	0,2%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,2%	
Sonstige	Anzahl	2	65	3	111	361	3	545	
	% von Erregergruppen	0,4%	11,9%	0,6%	20,4%	66,2%	0,6%	100,0%	

		PLZ-Bereich						Gesamt
		1	2	3	4	5	6	
	% von PLZ_Bereich	0,6%	0,5%	0,3%	0,3%	0,3%	0,7%	0,3%
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,0%	0,3%
Gesamt	Anzahl	343	13658	1179	34066	112477	456	162179
	% von Erregergruppen	0,2%	8,4%	0,7%	21,0%	69,4%	0,3%	100,0%
	% von PLZ_Bereich	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	0,2%	8,4%	0,7%	21,0%	69,4%	0,3%	100,0%

Tabelle 76: Anteil der Postleitzahlbereiche am Gesamtdatensatz nach Untersuchungsjahr

PLZ-Bereich		Untersuchungsjahr					Gesamt	
		2016	2017	2018	2019	2020		2021
1	Anzahl	35	37	27	53	135	56	343
	% von Untersuchungsjahr	0,2%	0,1%	0,1%	0,2%	0,4%	0,3%	0,2%
2	Anzahl	1660	1985	2539	2807	3147	1520	13658
	% von Untersuchungsjahr	8,3%	7,7%	8,8%	8,5%	8,9%	7,9%	8,4%
3	Anzahl	162	158	185	243	274	157	1179
	% von Untersuchungsjahr	0,8%	0,6%	0,6%	0,7%	0,8%	0,8%	0,7%
4	Anzahl	4160	5719	6223	6621	7213	4130	34066
	% von Untersuchungsjahr	20,9%	22,1%	21,5%	20,1%	20,4%	21,6%	21,0%
5	Anzahl	13929	18006	19954	23110	24403	13075	112477
	% von Untersuchungsjahr	69,8%	69,5%	68,9%	70,2%	69,1%	68,4%	69,4%
6	Anzahl	0	2	34	61	168	191	456
	% von Untersuchungsjahr	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%	0,3%
8	Anzahl	0	0	0	2	0	0	2
	% von Untersuchungsjahr	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gesamt	Anzahl	19946	25907	28962	32897	35340	19129	162181
	% von Untersuchungsjahr	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 77: Anteil Subgruppenpopulation am Gesamtdatensatz

Anteil Subgruppe am Gesamtdatensatz				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 (alle nicht-Subgruppe)	143867	88,7	88,7	88,7
1 (=Subgruppe)	18401	11,3	11,3	100,0
Gesamt	162268	100,0	100,0	

Tabelle 78: Altersstatistik Subgruppe vs. Gesamtdatensatz

Deskriptive Statistik Alter Subgruppe vs. Übrige					
			Statistik	Standard Fehler	
Alter	Gesamt-kollektiv	Mittelwert		67,15	,053
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	67,04	
			Obergrenze	67,25	
			Median	74,00	
		Standard Abweichung	21,362		
		Minimum	0		
		Maximum	112		
Sub-gruppe	Sub-gruppe	Mittelwert		33,79	,073
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	33,64	
			Obergrenze	33,93	
			Median	33,00	
		Standard Abweichung	9,959		
		Minimum	15		
		Maximum	50		

Tabelle 79: Anteil Subgruppen-Population in den einzelnen Untersuchungsjahren

Anzahl und Anteil Subgruppen-Patienten je Untersuchungsjahr								
		Untersuchungsjahr						Ge-samt
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	
An-zahl	0 (Übrige)	17524	22858	25800	29345	31288	17052	143867
	1 (Sub-gruppe)	2438 (12,2%)	3065 (11,8%)	3175 (10,9%)	3560 (10,8%)	4070 (11,5%)	2093 (10,9%)	18401
Gesamt		19962	25923	28975	32905	35358	19145	162268

Tabelle 80, Resistenzraten (alle Species) untersuchter Antibiotika stationär vs. ambulant in den Untersuchungsjahren

			Untersuchungsjahr													
			2016		2017		2018		2019		2020		2021		Gesamt	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ambulant	Ampicillin	S	5630	49,9%	7551	51,0%	8518	50,3%	10212	50,8%	11911	51,8%	6718	53,6%	50540	51,2%
		R	5661	50,1%	7269	49,0%	8412	49,7%	9886	49,2%	11104	48,2%	5825	46,4%	48157	48,8%
	AMC	S	9102	80,6%	12246	82,6%	13986	82,6%	16382	81,7%	19185	83,5%	10601	84,6%	81502	82,6%
		R	2195	19,4%	2584	17,4%	2948	17,4%	3660	18,3%	3794	16,5%	1936	15,4%	17117	17,4%
	Pivmecillinam	S	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	14002	71,6%	16679	72,5%	9693	77,3%	40374	73,3%
		R	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5549	28,4%	6318	27,5%	2845	22,7%	14712	26,7%
	Cefuroxim	S	9949	88,5%	13092	88,8%	14912	88,4%	17830	88,7%	20706	90,0%	11409	91,0%	87898	89,2%
		R	1292	11,5%	1645	11,2%	1954	11,6%	2263	11,3%	2310	10,0%	1133	9,0%	10597	10,8%
	Ciprofloxacin	S	9426	83,5%	12545	84,6%	14632	86,4%	17519	87,2%	20347	88,4%	11251	89,7%	85720	86,9%
		R	1863	16,5%	2279	15,4%	2298	13,6%	2578	12,8%	2670	11,6%	1290	10,3%	12978	13,1%
	Cotrimoxazol	S	8709	77,1%	11668	78,7%	13428	79,3%	16227	80,7%	18962	82,4%	10434	83,2%	79428	80,5%
		R	2585	22,9%	3160	21,3%	3502	20,7%	3869	19,3%	4059	17,6%	2108	16,8%	19283	19,5%
	Trimethoprim	S	8242	73,2%	11076	75,0%	12722	75,6%	15182	75,7%	17686	77,2%	9780	78,7%	74688	76,0%
		R	3018	26,8%	3698	25,0%	4104	24,4%	4878	24,3%	5229	22,8%	2645	21,3%	23572	24,0%
	Fosfomycin	S	10711	95,1%	14170	95,6%	16285	96,2%	19326	96,2%	22143	96,2%	12094	96,4%	94729	96,0%
		R	549	4,9%	646	4,4%	641	3,8%	772	3,8%	875	3,8%	449	3,6%	3932	4,0%
	Nitrofurantoin	S	10408	92,3%	13614	91,9%	15653	92,5%	18484	92,0%	21020	91,3%	11558	92,1%	90737	91,9%
		R	866	7,7%	1206	8,1%	1276	7,5%	1615	8,0%	2001	8,7%	987	7,9%	7951	8,1%
Nitroxolin	S	0	0,0%	0	0,0%	155	98,1%	263	94,9%	437	95,8%	336	96,8%	1191	96,2%	
	R	0	0,0%	0	0,0%	3	1,9%	14	5,1%	19	4,2%	11	3,2%	47	3,8%	
Stationär	Ampicillin	S	3585	41,4%	4559	41,1%	5167	42,9%	5505	43,0%	5352	43,4%	3009	45,7%	27177	42,8%
		R	5076	58,6%	6520	58,9%	6868	57,1%	7299	57,0%	6980	56,6%	3582	54,3%	36325	57,2%
	AMC	S	6280	72,5%	8120	73,2%	8947	74,3%	9527	74,7%	9356	76,1%	5116	77,6%	47346	74,6%
		R	2385	27,5%	2973	26,8%	3094	25,7%	3223	25,3%	2945	23,9%	1474	22,4%	16094	25,4%
	Pivmecillinam	S	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	7714	62,4%	7877	64,0%	4551	69,0%	20142	64,4%
		R	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4658	37,6%	4438	36,0%	2042	31,0%	11138	35,6%
	Cefuroxim	S	7034	81,6%	8939	81,2%	9786	81,7%	10595	82,8%	10404	84,4%	5640	85,6%	52398	82,8%
		R	1587	18,4%	2068	18,8%	2190	18,3%	2194	17,2%	1923	15,6%	950	14,4%	10912	17,2%
	Ciprofloxacin	S	7034	81,2%	9110	82,2%	10009	83,2%	10788	84,2%	10761	87,3%	5805	88,0%	53507	84,2%
		R	1626	18,8%	1979	17,8%	2026	16,8%	2017	15,8%	1570	12,7%	789	12,0%	10007	15,8%
	Cotrimoxazol	S	6663	76,9%	8636	77,9%	9490	78,9%	10355	80,9%	10243	83,1%	5485	83,2%	50872	80,1%
		R	2000	23,1%	2449	22,1%	2544	21,1%	2450	19,1%	2090	16,9%	1106	16,8%	12639	19,9%
	Trimethoprim	S	6320	73,3%	8143	73,9%	8959	74,9%	9742	76,3%	9542	77,8%	5103	78,1%	47809	75,7%
		R	2301	26,7%	2875	26,1%	3004	25,1%	3019	23,7%	2716	22,2%	1428	21,9%	15343	24,3%
	Fosfomycin	S	8079	93,9%	10430	94,4%	11357	94,6%	12086	94,4%	11736	95,2%	6248	94,7%	59936	94,6%
		R	521	6,1%	617	5,6%	650	5,4%	711	5,6%	596	4,8%	347	5,3%	3442	5,4%
	Nitrofurantoin	S	7494	86,7%	9750	87,9%	10592	88,0%	11268	88,0%	10779	87,4%	5775	87,6%	55658	87,6%
		R	1151	13,3%	1341	12,1%	1449	12,0%	1533	12,0%	1554	12,6%	819	12,4%	7847	12,4%
Nitroxolin	S	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	5	100,0%	1	100,0%	0	0,0%	7	87,5%	
	R	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	1	12,5%	

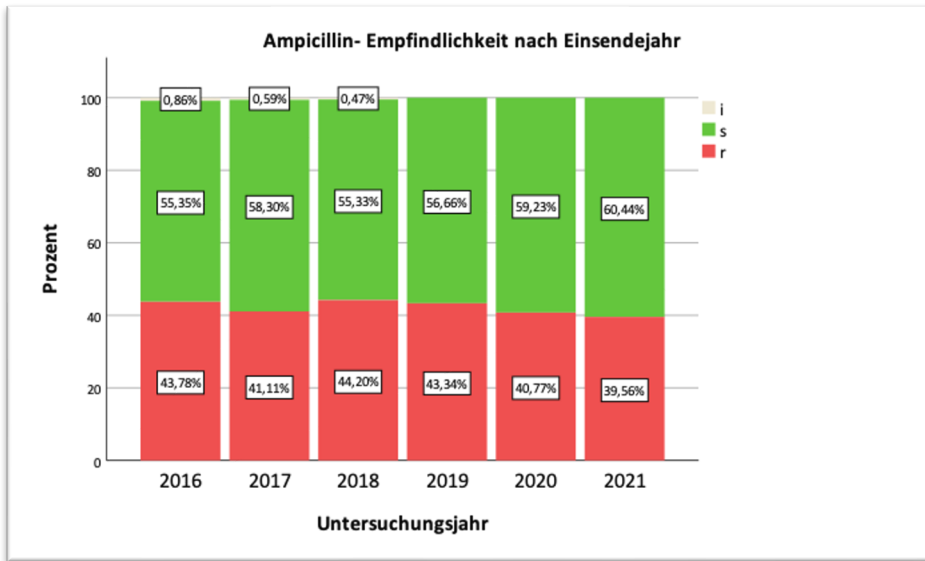


Abbildung 36: Ampicillin Subgruppe, Empfindlichkeitsinterpretation Labor Wisplinghoff nach CLSI(2016-2018)und EUCAST(ab2019)

Tabelle 81: univariate logistische Regression Ampicillin Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Univariate logistische Regression Ampicillin-Resistenz Subgruppe nach Erregergruppen								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			1235,345	10	<,001			
E.coli ESBL	5,215	,356	214,633	1	<,001	183,980	91,576	369,621
Übrige ESBL	21,929	4985,324	,000	1	,996	3339490414,213	,000	.
Klebsiella spp.	4,204	,166	644,474	1	<,001	66,966	48,405	92,644
Enterobacter spp.	2,378	,194	150,711	1	<,001	10,788	7,380	15,771
Serratia spp.	1,419	,500	8,048	1	,005	4,134	1,551	11,022
Citrobacter spp.	3,231	,228	201,470	1	<,001	25,298	16,194	39,522
Proteus spp.	-,294	,103	8,226	1	,004	,745	,609	,911
Morganella spp.	3,671	1,026	12,796	1	<,001	39,277	5,256	293,475
Providencia spp.	21,929	23205,422	,000	1	,999	3339490414,213	,000	.
Sonstige	1,419	,409	12,066	1	<,001	4,134	1,856	9,209
Konstante	-,726	,017	1772,114	1	,000	,484		

Tabelle 82: univariate logistische Regression Ampicillin Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Ampicillin-Resistenz Subgruppe nach Alter						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	,000	,002	,001	1	,980	1,000
Konstante	-,349	,053	43,386	1	<,001	,705

Tabelle 83: Multiple logistische Regression Ampicillin-Resistenz (Subgruppe) adjustiert nach allen Einflußvariablen

multiple logistische Regression Ampicillin Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)								
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungsjahr	-,039	,011	13,808	1	<,001	,961	,942	,982
Alter	-,002	,002	1,295	1	,255	,998	,995	1,001
E.coli (Referenz)			1237,273	10	<,001			
E.coli ESBL	5,215	,356	214,605	1	<,001	183,943	91,556	369,554
Übrige ESBL	21,937	4983,304	,000	1	,996	3366885433,371	,000	.
Klebsiella spp.	4,210	,166	646,056	1	<,001	67,361	48,688	93,196
Enterobacter spp.	2,369	,194	149,364	1	<,001	10,683	7,307	15,620
Serratia spp.	1,445	,500	8,334	1	,004	4,241	1,590	11,310
Citrobacter spp.	3,241	,228	202,670	1	<,001	25,564	16,362	39,942
Proteus spp.	-,296	,103	8,315	1	,004	,744	,608	,910
Morganella spp.	3,662	1,026	12,736	1	<,001	38,953	5,212	291,124
Providencia spp.	21,888	23203,950	,000	1	,999	3205061442,586	,000	.
Sonstige	1,443	,409	12,466	1	<,001	4,235	1,900	9,436
Konstante	78,712	21,359	13,581	1	<,001	15282258864040820000000 000000000000,000		

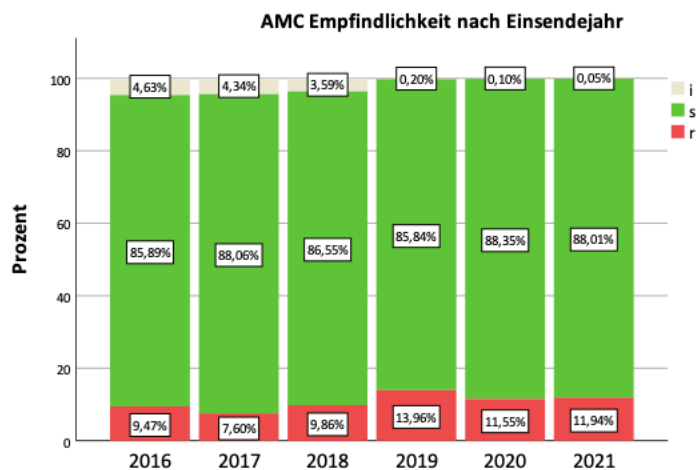


Abbildung 37: AMC Subgruppe, Empfindlichkeitsinterpretation Labor Wisplinghoff nach CLSI(2016-2018)und EUCAST(ab2019)

Tabelle 84: univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenz Subgruppe nach Untersuchungsjahr						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,029	,014	4,361	1	,037	,971
Konstante	56,826	28,130	4,081	1	,043	4775464521294418500000000,000

Tabelle 85: univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenz Subgruppe nach Erregergruppen								
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			259,031	10	<,001			
E.coli ESBL	23,787	1496,864	,000	1	,987	21400148570,631	,000	.
Übrige ESBL	23,787	4985,324	,000	1	,996	21400148570,630	,000	.
Klebsiella spp.	,718	,088	66,191	1	<,001	2,051	1,725	2,438
Enterobacter spp.	7,179	,711	101,840	1	<,001	1311,450	325,259	5287,792
Serratia spp.	23,787	9473,574	,000	1	,998	21400148570,630	,000	.
Citrobacter spp.	1,356	,147	85,451	1	<,001	3,882	2,912	5,175
Proteus spp.	-,767	,249	9,510	1	,002	,464	,285	,756
Morganella spp.	23,787	8987,421	,000	1	,998	21400148570,630	,000	.
Providencia spp.	23,787	23205,422	,000	1	,999	21400148570,630	,000	.
Sonstige	1,331	,464	8,229	1	,004	3,785	1,524	9,397
Konstante	-2,584	,032	6660,412	1	,000	,075		

Tabelle 86: univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenz Subgruppe * Alter						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)
Alter	-,002	,002	1,047	1	,306	,998
Konstante	-1,842	,078	561,997	1	<,001	,158

Tabelle 87: multiple logistische Regression AMC Subgruppe

Multiple logistische Regression AMC Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungsjahr	-,018	,018	,998	1	,318	,982	,948	1,018
Alter	-,006	,003	3,938	1	,047	,994	,989	1,000
E.coli (Referenz)			260,327	10	<,001			
E.coli ESBL	23,788	1496,505	,000	1	,987	2142673920 8,493	,000	.
Übrige ESBL	23,796	4983,922	,000	1	,996	2160517829 0,946	,000	.
Klebsiella spp.	,724	,088	67,100	1	<,001	2,062	1,734	2,452
Enterobacter spp.	7,178	,711	101,799	1	<,001	1309,984	324,873	5282,234
Serratia spp.	23,817	9472,171	,000	1	,998	2204930032 5,004	,000	.
Citrobacter spp.	1,359	,147	85,604	1	<,001	3,891	2,918	5,188
Proteus spp.	-,778	,249	9,776	1	,002	,459	,282	,748
Morganella spp.	23,807	8986,153	,000	1	,998	2183796346 4,528	,000	.
Providencia spp.	23,784	23200,952	,000	1	,999	2134386895 0,317	,000	.
Sonstige	1,340	,464	8,324	1	,004	3,817	1,537	9,484
Konstante	34,217	36,638	,872	1	,350	7245065962 97226,500		

Tabelle 88: univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz Subgruppe nach Untersuchungsjahr						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,103	,034	9,212	1	,002	,902
Konstante	206,984	68,639	9,094	1	,003	7,802E+89

Tabelle 89: univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz Subgruppe nach Erregergruppen								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			1118,676	10	<,001			
E.coli ESBL	,254	,146	3,035	1	,081	1,289	,969	1,714
Übrige ESBL	3,056	,380	64,650	1	<,001	21,232	10,082	44,717
Klebsiella spp.	2,591	,088	869,622	1	<,001	13,342	11,231	15,849
Enterobacter spp.	-,336	,375	,803	1	,370	,715	,343	1,490
Serratia spp.	23,022	11147,524	,000	1	,998	9958227779,047	,000	.
Citrobacter spp.	-1,053	,344	9,360	1	,002	,349	,178	,685
Proteus spp.	5,437	,384	200,127	1	<,001	229,839	108,207	488,193
Morganella spp.	23,022	12710,133	,000	1	,999	9958227779,047	,000	.
Providencia spp.	23,022	40192,969	,000	1	1,000	9958227779,047	,000	.
Sonstige	1,046	,495	4,469	1	,035	2,845	1,079	7,501
Konstante	-1,819	,032	3170,667	1	,000	,162		

Tabelle 90: univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz Subgruppe nach Alter						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,004	,003	2,630	1	,105	,996
Konstante	-1,207	,089	184,085	1	<,001	,299

Tabelle 91: multiple logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe

	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungs- jahr	-,112	,039	8,195	1	,004	,894	,828	,965
Alter	-,003	,003	1,052	1	,305	,997	,991	1,003
E.coli (Referenz)			1116,30 1	10	<,001			
E.coli ESBL	,249	,146	2,926	1	,087	1,283	,964	1,707
Übrige ESBL	3,057	,380	64,611	1	<,001	21,254	10,087	44,783
Klebsiella spp.	2,591	,088	866,807	1	<,001	13,339	11,226	15,850
Enterobacter spp.	-,329	,375	,769	1	,381	,720	,345	1,501
Serratia spp.	22,999	11141,246	,000	1	,998	9736015251,864	,000	.
Citrobacter spp.	-1,056	,344	9,404	1	,002	,348	,177	,683
Proteus spp.	5,443	,385	200,357	1	<,001	231,154	108,788	491,161
Morganella spp.	22,980	12702,837	,000	1	,999	9547500221,630	,000	.
Providencia spp.	22,880	40192,969	,000	1	1,000	8641823623,203	,000	.
Sonstige	1,034	,495	4,363	1	,037	2,812	1,066	7,418
Konstante	224,447	79,004	8,071	1	,004	2,992E+97		

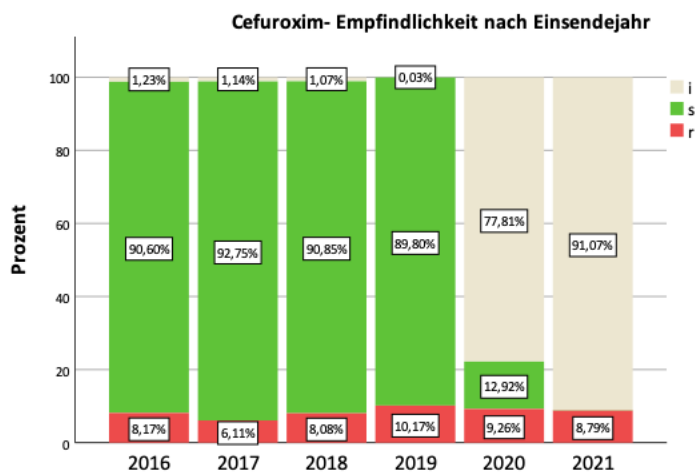


Abbildung 38: Empfindlichkeitsinterpretation Cefuroxim nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab2019) Subgruppe

Tabelle 92: univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Cefuroxim-Resistenz Subgruppe nach Erregergruppen								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			1627,791	10	,000			
E.coli ESBL	7,929	,261	922,077	1	<,001	2777,731	1665,008	4634,087
Übrige ESBL	7,595	,721	110,906	1	<,001	1988,603	483,787	8174,131
Klebsiella spp.	,955	,158	36,327	1	<,001	2,598	1,905	3,544
Enterobacter spp.	3,852	,157	598,077	1	<,001	47,071	34,569	64,093
Serratia spp.	6,225	,753	68,363	1	<,001	505,042	115,481	2208,748
Citrobacter spp.	2,455	,178	189,490	1	<,001	11,651	8,213	16,526
Proteus spp.	,349	,312	1,251	1	,263	1,417	,769	2,611
Morganella spp.	6,342	,748	71,855	1	<,001	568,172	131,099	2462,412
Providencia spp.	-17,058	23205,422	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	,887	1,021	,755	1	,385	2,428	,328	17,966
Konstante	-4,145	,065	4025,710	1	,000	,016		

Tabelle 93: univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Cefuroxim-Resistenz Subgruppe nach Untersuchungsjahr						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,028	,019	2,264	1	,132	,972
Konstante	53,997	37,634	2,059	1	,151	282341028457750700000000,000

Tabelle 94: univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Cefuroxim-Resistenz Subgruppe nach Alter						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	,002	,003	,580	1	,446	1,002
Konstante	-2,711	,105	666,127	1	<,001	,066

Tabelle 95: multiple logistische Regression Cefuroxim Subgruppe

Multiple logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)									
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Untersuchungsjahr	-,018	,032	,309	1	,579	,983	,923	1,046	
Alter	,003	,005	,338	1	,561	1,003	,993	1,013	
E.coli (Referenz)			1625,779	10	,000				
E.coli ESBL	7,930	,261	922,020	1	<,001	2778,856	1665,612	4636,158	
Übrige ESBL	7,597	,721	110,934	1	<,001	1991,325	484,411	8185,976	
Klebsiella spp.	,953	,158	36,196	1	<,001	2,594	1,902	3,539	
Enterobacter spp.	3,846	,158	594,165	1	<,001	46,802	34,353	63,762	
Serratia spp.	6,224	,753	68,286	1	<,001	504,731	115,330	2208,908	
Citrobacter spp.	2,461	,179	189,938	1	<,001	11,719	8,258	16,631	
Proteus spp.	,356	,312	1,300	1	,254	1,427	,774	2,630	
Morganella spp.	6,321	,749	71,289	1	<,001	556,341	128,250	2413,379	
Providencia spp.	-17,088	23200,529	,000	1	,999	,000	,000	.	
Sonstige	,899	1,021	,776	1	,379	2,458	,332	18,197	
Konstante	31,351	64,079	,239	1	,625	41269479990 916,330			

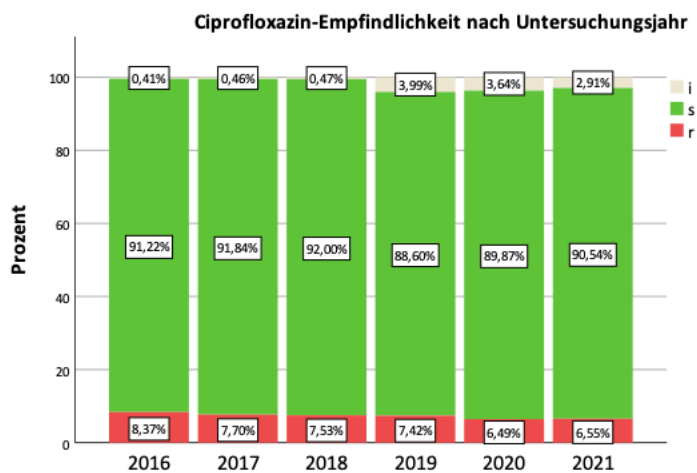


Abbildung 39: Empfindlichkeitsinterpretation Ciprofloxacin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe

Tabelle 96: univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz / Untersuchungsjahre (Subgruppe)						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungs- jahre	-,072	,018	16,455	1	<,001	,931
Konstante	141,982	35,619	15,889	1	<,001	4,594E+61

Tabelle 97: univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz / Alter (Subgruppe)						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	,009	,003	11,137	1	<,001	1,009
Konstante	-2,831	,101	780,601	1	<,001	,059

Tabelle 98: univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz/ Erregergruppen (Subgruppe)								
	Regressi- onskoeffi- zientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzin- tervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Refe- renz)			1134,578	10	<,001			
E.coli ESBL	2,599	,082	1006,721	1	<,001	13,447	11,453	15,788
Übrige ESBL	2,059	,264	60,705	1	<,001	7,839	4,670	13,159
Klebsiella spp.	-1,263	,213	35,116	1	<,001	,283	,186	,429
Enterobacter spp.	-1,163	,506	5,274	1	,022	,313	,116	,843
Serratia spp.	,650	,751	,749	1	,387	1,915	,440	8,342
Citrobacter spp.	-1,085	,414	6,862	1	,009	,338	,150	,761
Proteus spp.	,550	,152	13,158	1	<,001	1,733	1,287	2,332
Morganella spp.	-,215	1,027	,044	1	,834	,806	,108	6,031
Providencia spp.	-18,474	23205,422	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	-18,474	7735,141	,000	1	,998	,000	,000	.
Konstante	-2,729	,034	6552,210	1	,000	,065		

Tabelle 99: multiple logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe

Multiple logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)								
	Regressi- ons-koeffi- zientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungsjahr	-,074	,019	15,693	1	<,001	,929	,896	,963
Alter	,012	,003	15,189	1	<,001	1,012	1,006	1,018
E.coli (Referenz)			1133,241	10	<,001			
E.coli ESBL	2,605	,082	1004,807	1	<,001	13,536	11,522	15,902
Übrige ESBL	2,068	,265	60,896	1	<,001	7,907	4,704	13,290
Klebsiella spp.	-1,269	,213	35,454	1	<,001	,281	,185	,427
Enterobacter spp.	-1,188	,506	5,506	1	,019	,305	,113	,822
Serratia spp.	,650	,752	,748	1	,387	1,916	,439	8,356
Citrobacter spp.	-1,065	,414	6,613	1	,010	,345	,153	,776
Proteus spp.	,576	,152	14,402	1	<,001	1,779	1,321	2,396
Morganella spp.	-,306	1,027	,089	1	,766	,736	,098	5,513
Providencia spp.	-18,605	23124,065	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	-18,419	7724,475	,000	1	,998	,000	,000	.
Konstante	145,743	37,577	15,043	1	<,001	1,975E+63		

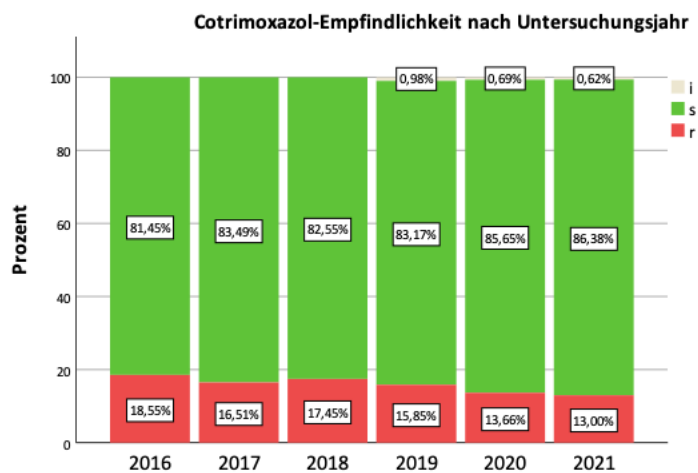


Abbildung 40: Empfindlichkeitsinterpretation Cotrimoxazol nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe

Tabelle 100: univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz / Untersuchungsjahre Subgruppe						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungs- jahr	-,082	,013	41,180	1	<,001	,921
Konstante	163,838	25,791	40,354	1	<,001	1,426E+71

Tabelle 101: univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz / Erregergruppen Subgruppe								
	Regressi- onskoeffi- zientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Refe- renz)			779,152	10	<,001			
E.coli ESBL	1,809	,078	539,027	1	<,001	6,103	5,239	7,110
Übrige ESBL	2,629	,274	92,310	1	<,001	13,863	8,108	23,702
Klebsiella spp.	-1,023	,121	71,191	1	<,001	,360	,284	,456
Enterobacter spp.	-1,433	,362	15,709	1	<,001	,239	,117	,485
Serratia spp.	,136	,633	,046	1	,830	1,145	,331	3,959
Citrobacter spp.	-2,069	,413	25,055	1	<,001	,126	,056	,284
Proteus spp.	,520	,109	22,807	1	<,001	1,682	1,359	2,083
Morganella spp.	-,452	,746	,368	1	,544	,636	,148	2,744
Providencia spp.	-19,458	23205,422	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	-,004	,542	,000	1	,994	,996	,344	2,882
Konstante	-1,745	,023	5895,052	1	,000	,175		

Tabelle 102: univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz / Alter Subgruppe						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,002	,002	,594	1	,441	,998
Konstante	-1,622	,071	517,063	1	<,001	,198

Tabelle 103: multiple logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe

	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungsjahr	-,067	,013	26,467	1	<,001	,935	,912	,959
Alter	-,001	,002	,134	1	,714	,999	,995	1,003
E.coli (Referenz)			779,511	10	<,001			
E.coli ESBL	1,800	,078	532,974	1	<,001	6,051	5,193	7,050
Übrige ESBL	2,614	,274	91,016	1	<,001	13,652	7,979	23,356
Klebsiella spp.	-,995	,118	70,588	1	<,001	,370	,293	,466
Enterobacter spp.	-1,486	,362	16,873	1	<,001	,226	,111	,460
Serratia spp.	,141	,633	,049	1	,824	1,151	,333	3,982
Citrobacter spp.	-2,086	,413	25,450	1	<,001	,124	,055	,279
Proteus spp.	,593	,106	31,054	1	<,001	1,809	1,469	2,229
Morganella spp.	-,512	,746	,470	1	,493	,599	,139	2,587
Providencia spp.	-19,565	23195,931	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	,007	,543	,000	1	,989	1,007	,348	2,917
Konstante	133,434	26,263	25,813	1	<,001	8,908E+57		

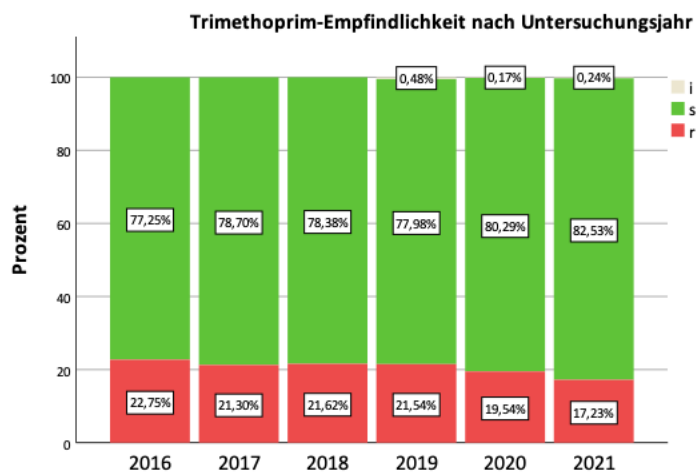


Abbildung 41: Empfindlichkeitsinterpretation Trimethoprim nach CLSI (2016-2016) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe

Tabelle 104: univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz/ Untersuchungsjahr Subgruppe						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungsjahr	-,053	,012	21,508	1	<,001	,948
Konstante	106,431	23,238	20,977	1	<,001	1,669E+46

Tabelle 105: univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz / Erregergruppen Subgruppe								
	Regressi- onskoeffi- zientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			866,136	10	<,001			
E.coli ESBL	1,815	,079	529,817	1	<,001	6,143	5,263	7,170
Übrige ESBL	2,886	,320	81,164	1	<,001	17,920	9,565	33,575
Klebsiella spp.	-1,132	,110	106,525	1	<,001	,323	,260	,400
Enterobacter spp.	-1,772	,361	24,041	1	<,001	,170	,084	,345
Serratia spp.	,148	,567	,068	1	,794	1,159	,381	3,524
Citrobacter spp.	-2,256	,383	34,622	1	<,001	,105	,049	,222
Proteus spp.	,846	,095	78,624	1	<,001	2,331	1,934	2,811
Morganella spp.	,014	,559	,001	1	,980	1,014	,339	3,036
Providencia spp.	-19,802	23205,422	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	,014	,500	,001	1	,977	1,014	,380	2,705
Konstante	-1,401	,020	4741,495	1	,000	,246		

Tabelle 106: univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz Subgruppe nach Alter						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,003	,002	3,185	1	,074	,997
Konstante	-1,230	,064	368,343	1	<,001	,292

Tabelle 107: multiple logistische Regression Trimethoprim Subgruppe

Multiple logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)								
	Regressi- ons-koeffi- zientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungs- jahr	-,054	,012	20,528	1	<,001	,948	,926	,970
Alter	-,002	,002	1,552	1	,213	,998	,994	1,001
E.coli (Referenz)			864,262	10	<,001			
E.coli ESBL	1,814	,079	528,346	1	<,001	6,137	5,258	7,164
Übrige ESBL	2,899	,321	81,798	1	<,001	18,159	9,688	34,036
Klebsiella spp.	-1,128	,110	105,809	1	<,001	,324	,261	,401
Enterobacter spp.	-1,791	,362	24,531	1	<,001	,167	,082	,339
Serratia spp.	,182	,568	,103	1	,749	1,199	,394	3,648
Citrobacter spp.	-2,245	,383	34,297	1	<,001	,106	,050	,225
Proteus spp.	,846	,096	78,250	1	<,001	2,330	1,932	2,810
Morganella spp.	-,001	,560	,000	1	,999	,999	,334	2,994
Providencia spp.	-19,859	23202,566	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	,046	,501	,008	1	,927	1,047	,392	2,794
Konstante	107,413	23,997	20,035	1	<,001	4,454E+46		

Tabelle 108: univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Fosfomycin-Resistenz / Untersuchungsjahre Subgruppe						
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungs- jahr	-,101	,031	10,436	1	,001	,904
Konstante	200,735	63,301	10,056	1	,002	1,507E+87

Tabelle 109: univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Fosfomycin-Resistenz/ Erregergruppen Subgruppe								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			665,763	10	<,001			
E.coli ESBL	,700	,282	6,161	1	,013	2,015	1,159	3,502
Übrige ESBL	2,916	,353	68,056	1	<,001	18,471	9,238	36,931
Klebsiella spp.	2,534	,122	433,795	1	<,001	12,609	9,933	16,005
Enterobacter spp.	3,144	,200	247,301	1	<,001	23,203	15,680	34,335
Serratia spp.	3,012	,638	22,295	1	<,001	20,318	5,821	70,921
Citrobacter spp.	,103	,586	,031	1	,861	1,108	,351	3,497
Proteus spp.	2,303	,177	170,050	1	<,001	10,003	7,077	14,141
Morganella spp.	4,726	,467	102,520	1	<,001	112,878	45,215	281,799
Providencia spp.	-16,582	23205,422	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	2,872	,548	27,466	1	<,001	17,668	6,036	51,714
Konstante	-4,621	,082	3150,612	1	,000	,010		

Tabelle 110: univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Fosfomycin-Resistenz / Alter Subgruppe						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	,005	,005	1,050	1	,306	1,005
Konstante	-3,942	,178	489,563	1	<,001	,019

Tabelle 111: multiple logistische Regression Fosfomycin Subgruppe

	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungs- jahr	-,107	,033	10,655	1	,001	,899	,843	,958
Alter	,003	,005	,457	1	,499	1,004	,993	1,014
E.coli (Refe- renz)			663,550	10	<,001			
E.coli ESBL	,694	,282	6,047	1	,014	2,002	1,151	3,481
Übrige ESBL	2,931	,354	68,489	1	<,001	18,750	9,365	37,540
Klebsiella spp.	2,540	,122	434,198	1	<,001	12,678	9,984	16,099
Enterobacter spp.	3,115	,200	241,492	1	<,001	22,529	15,210	33,370
Serratia spp.	3,058	,639	22,902	1	<,001	21,286	6,084	74,476
Citrobacter spp.	,128	,586	,048	1	,827	1,137	,360	3,588
Proteus spp.	2,317	,177	171,239	1	<,001	10,149	7,173	14,360
Morganella spp.	4,685	,469	99,842	1	<,001	108,278	43,198	271,407
Providencia spp.	-16,719	23165,243	,000	1	,999	,000	,000	.
Sonstige	2,947	,549	28,791	1	<,001	19,039	6,490	55,857
Konstante	210,860	66,042	10,194	1	,001	3,762E+91		

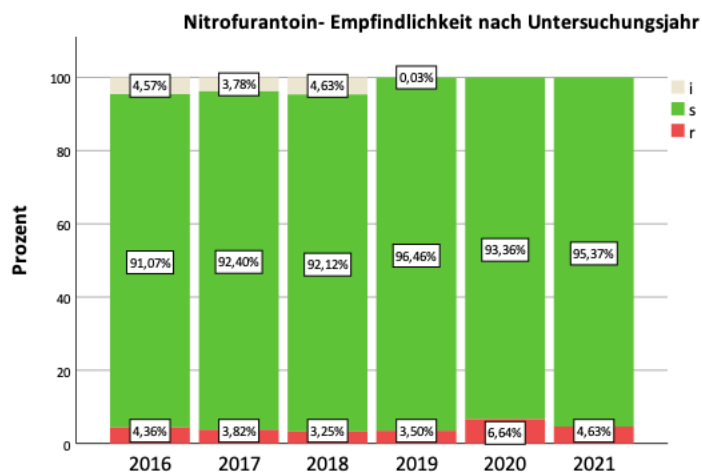


Abbildung 42: Empfindlichkeitsinterpretation Nitrofurantoin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe

Tabelle 112: univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Erregergruppen)

Logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz / Erregergruppen Subgruppe								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
E.coli (Referenz)			1797,780	10	,000			
E.coli ESBL	,921	,376	6,007	1	,014	2,512	1,203	5,245
Übrige ESBL	3,926	,342	131,739	1	<,001	50,680	25,925	99,074
Klebsiella spp.	3,241	,153	450,115	1	<,001	25,570	18,953	34,497
Enterobacter spp.	4,372	,202	468,375	1	<,001	79,181	53,294	117,643
Serratia spp.	8,244	1,036	63,307	1	<,001	3805,250	499,362	28996,853
Citrobacter spp.	,484	,720	,451	1	,502	1,622	,396	6,651
Proteus spp.	7,248	,178	1663,628	1	,000	1404,666	991,569	1989,863
Morganella spp.	4,312	,531	66,075	1	<,001	74,613	26,378	211,048
Providencia spp.	26,614	23205,422	,000	1	,999	361605037985,854	,000	.
Sonstige	2,153	1,026	4,400	1	,036	8,609	1,152	64,346
Konstante	-5,411	,122	1982,056	1	,000	,004		

Tabelle 113: univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)

Logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz / Untersuchungsjahre Subgruppe						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Untersuchungsjahr	,037	,024	2,364	1	,124	1,038
Konstante	-77,578	48,381	2,571	1	,109	,000

Tabelle 114: univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Alter)

Logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz / Alter Subgruppe						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,016	,004	17,058	1	<,001	,984
Konstante	-2,664	,129	427,010	1	<,001	,070

Tabelle 115: multiple logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe

Multiple logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (adjustiert nach allen Einflußvariablen)								
	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Untersuchungsjahr	,065	,036	3,162	1	,075	1,067	,993	1,146
Alter	-,013	,006	5,546	1	,019	,987	,976	,998
E.coli (Referenz)			1787,480	10	,000			
E.coli ESBL	,926	,376	6,068	1	,014	2,524	1,208	5,271
Übrige ESBL	3,934	,343	131,820	1	<,001	51,095	26,106	100,003
Klebsiella spp.	3,252	,153	451,874	1	<,001	25,836	19,143	34,868
Enterobacter spp.	4,403	,203	470,825	1	<,001	81,723	54,905	121,642
Serratia spp.	8,281	1,037	63,747	1	<,001	3946,423	516,899	30130,163
Citrobacter spp.	,461	,720	,411	1	,522	1,586	,387	6,507
Proteus spp.	7,243	,178	1653,442	1	,000	1397,783	985,888	1981,766
Morganella spp.	4,414	,533	68,549	1	<,001	82,565	29,043	234,722
Providencia spp.	26,768	23129,229	,000	1	,999	42196008440 1,061	,000	.
Sonstige	2,109	1,027	4,217	1	,040	8,238	1,101	61,653
Konstante	-135,771	73,558	3,407	1	,065	,000		

Tabelle 116: Nitrofurantoin Resistenzentwicklung nach Erregergruppen 2016 bis 2021 (Subgruppe)

	Untersuchungsjahr																												
	2016				2017				2018				2019				2020				2021				Gesamt				
	S		R		S		R		S		R		S		R		S		R		S		R		S		R		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
E.coli	2001	99,1%	19	0,9%	2589	99,6%	11	0,4%	2593	99,6%	10	0,4%	2911	99,8%	6	0,2%	3392	99,5%	17	0,5%	1735	99,7%	5	0,3%	15221	99,6%	68	0,4%	
E.coli ESBL	103	100,0%	0	0,0%	97	100,0%	0	0,0%	162	98,8%	2	1,2%	154	98,1%	3	1,9%	115	100,0%	0	0,0%	82	96,5%	3	3,5%	713	98,9%	8	1,1%	
Übrige ESBL	8	88,9%	1	11,1%	9	90,0%	1	10,0%	6	100,0%	0	0,0%	12	85,7%	2	14,3%	15	71,4%	6	28,6%	3	60,0%	2	40,0%	53	81,5%	12	18,5%	
Klebsiella spp.	149	88,7%	19	11,3%	155	91,2%	15	8,8%	216	92,7%	17	7,3%	242	86,4%	38	13,6%	247	88,5%	32	11,5%	129	93,5%	9	6,5%	1138	89,7%	130	10,3%	
Enterobacter spp.	31	91,2%	3	8,8%	34	87,2%	5	12,8%	42	89,4%	5	10,6%	10	43,5%	13	56,5%	19	48,7%	20	51,3%	11	64,7%	6	35,3%	147	73,9%	52	26,1%	
Serratia spp.	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	3	100,0%	1	12,5%	7	87,5%	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	1	5,6%	17	94,4%	
Citrobacter spp.	25	100,0%	0	0,0%	51	98,1%	1	1,9%	32	100,0%	0	0,0%	55	98,2%	1	1,8%	79	100,0%	0	0,0%	34	100,0%	0	0,0%	276	99,3%	2	0,7%	
Proteus spp.	8	11,9%	59	88,1%	11	12,9%	74	87,1%	14	17,5%	66	82,5%	19	21,8%	68	78,2%	14	12,2%	101	87,8%	3	4,4%	65	95,6%	69	13,7%	433	86,3%	
Morganella spp.	3	75,0%	1	25,0%	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	5	71,4%	2	28,6%	1	50,0%	1	50,0%	1	100,0%	0	0,0%	15	75,0%	5	25,0%	
Providencia spp.	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	100,0%	
Sonstige	1	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	10	100,0%	0	0,0%	8	100,0%	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%	26	96,3%	1	3,7%	
Gesamt	2329	95,8%	103	4,2%	2953	96,4%	110	3,6%	3068	96,7%	104	3,3%	3419	96,0%	141	4,0%	3890	95,6%	180	4,4%	2000	95,6%	93	4,4%	17659	96,0%	731	4,0%	

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Komplizierende Faktoren bei Infektionen der Harnwege aus Leitlinienversion 2017 (9)	14
Abbildung 2:	Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (9), aus Leitlinienversion 2017	16
Abbildung 3:	Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause, Leitlinienversion 2010	17
Abbildung 4:	Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz, Leitlinienversion 2010	17
Abbildung 5:	Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Leitlinienversion 2017 (9).....	18
Abbildung 6:	Antibiotikaverbrauch Europa nach Ländern (2020), Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (74)	28
Abbildung 7:	Trend Antibiotikaverbrauch (alle Substanzgruppen) in der Primärversorgung in Deutschland, Dänemark und Griechenland 1997-2020, Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (78).....	29
Abbildung 8:	WHO: Liste priorisiert zu adressierender Species (Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics)	33
Abbildung 9:	Resistenzentwicklung E.coli ausgewählte Antibiotika, ambulanter Sektor Niedersachsen nach ARMIN 2020 (95)	35
Abbildung 10:	Resistenzentwicklung E.coli ausgewählte Antibiotika, stationärer Sektor Niedersachsennach ARMIN 2020 (95)	35
Abbildung 11:	Prävalenz multiresistenter E. coli Isolate 2005 (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	36
Abbildung 12:	Prävalenz multiresistenter E. coli Isolate 2020 (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	36
Abbildung 13:	Prävalenz multiresistenter Klebsiella pneumoniae Isolate 2005 (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	37

Abbildung 14:	Prävalenz multiresistenter <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolate 2020 (Europa), surveillance atlas of infectious diseases of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	37
Abbildung 15:	Mortalitätsrate attribuiert nach bakteriellem Infektionserreger nach Murray et al.(97)	38
Abbildung 16:	Todesfälle pro 100000 Einwohner durch und im Zusammenhang mit AMR über alle Altersgruppen nach GBD-Regionen (GBD=global burden of disease) 2019 nach Murray et al. (104).....	39
Abbildung 17:	Ablauf Datenaufbereitung vor der statistischen Auswertung	42
Abbildung 18:	Empfindlichkeitsinterpretationen Ciprofloxacin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr.....	54
Abbildung 19:	Empfindlichkeitsdaten Ciprofloxacin dichotomisiert in S und R	54
Abbildung 20:	Empfindlichkeitsinterpretationen Cotrimoxazol nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr.....	55
Abbildung 21:	Empfindlichkeitsdaten Cotrimoxazol dichotomisiert in S und R.....	55
Abbildung 22:	Empfindlichkeitsinterpretationen Trimethoprim nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) je Untersuchungsjahr.....	56
Abbildung 23:	Empfindlichkeitsdaten Trimethoprim dichotomisiert in S und R.....	56
Abbildung 24:	Regionale Einsender-Verteilung und Probenmenge nach Einsenderregion	59
Abbildung 25:	Prozentuale Altersverteilung nach Dekaden (Angabe in Prozent), Gesamtdatensatz	62
Abbildung 26:	Empfindlichkeitsdaten (Spezies-unspezifisch) Nitroxolin je Untersuchungsjahr	115
Abbildung 27:	Resistenzentwicklung untersuchter Substanzen in der Subgruppe (S3) 2016 bis 2021. ** geringe Datenmenge: Empfindlichkeit von Nitroxolin wird nicht routinemäßig bestimmt (explizite Einsenderanforderungen).....	120
Abbildung 28:	Produktmitteilung Beckmann Coulter Pivmecillinam.....	159
Abbildung 29:	für Urindiagnostik verwendetes MHK-Panel (bis einschließlich 2018).....	160
Abbildung 30:	für Urindiagnostik verwendetes MHK-Panel (ab 2019).....	161
Abbildung 31:	MHK-Panel andere Materialien (ab 2019)	162
Abbildung 32:	MHK-Panel andere Materialien (bis einschließlich 2018)	163
Abbildung 33:	EUCAST expert rules (Enterobacterales)	164
Abbildung 34,	VITEK 2 Spezialkarten Empfindlichkeitsprüfung.....	165
Abbildung 35,	VITEK 2 Spezialkarten Empfindlichkeitsprüfung.....	166
Abbildung 36:	Ampicillin Subgruppe, Empfindlichkeitsinterpretation Labor Wisplinghoff nach CLSI(2016-2018)und EUCAST(ab2019)	180

Abbildung 37: AMC Subgruppe, Empfindlichkeitsinterpretation Labor Wisplinghoff nach CLSI(2016-2018)und EUCAST(ab2019)	182
Abbildung 38: Empfindlichkeitsinterpretation Cefuroxim nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab2019) Subgruppe	186
Abbildung 39: Empfindlichkeitsinterpretation Ciprofloxacin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe	188
Abbildung 40: Empfindlichkeitsinterpretation Cotrimoxazol nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe	190
Abbildung 41: Empfindlichkeitsinterpretation Trimethoprim nach CLSI (2016-2016) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe	192
Abbildung 42: Empfindlichkeitsinterpretation Nitrofurantoin nach CLSI (2016-2018) und EUCAST (ab 2019) Subgruppe	196

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Datensatzbeschreibung untersuchter Urinproben	41
Tabelle 2:	Panelzusammenstellung für Erregeridentifikation und MHK- Bestimmung (alle verwendeten Panels von Beckmann Coulter).....	45
Tabelle 3:	Verwendete MHK-Bereiche nach CLSI und Clinical Breakpoints nach EUCAST	46
Tabelle 4:	Variablencodierung in der Statistik-und Analysesoftware IBM® SPSS Statistics® 28	49
Tabelle 5:	Anteile der einsendenden Versorgungsbereiche nach Postleitzahlgebiet	60
Tabelle 6:	Geschlechterverteilung in den einsendenden Versorgungsbereichen.....	60
Tabelle 7:	Probenherkunft je Altersgruppe nach Versorgungsbereich	61
Tabelle 8:	Altersverteilung Gesamtdatensatz	62
Tabelle 9:	Prozentuale Anteile der im Datensatz vertretenen Materialarten	63
Tabelle 10:	Prozentuale Anteile der Uringewinnungsmethoden nach Geschlecht.....	63
Tabelle 11:	Prozentuale Anteile der Uringewinnungsmethoden nach Altersgruppen.....	64
Tabelle 12:	Übersicht Ergebnisse deskriptive Statistik Gesamtdatensatz und nach Erfassungsjahren.....	66
Tabelle 13:	Probenanteil der jeweiligen Untersuchungsjahre am Gesamtdatensatz	67
Tabelle 14:	Prozentuale Anteile nachgewiesener Erregergruppen (Gesamtdatensatz)	69
Tabelle 15:	Geschlechtsgetrennte Verteilung nachgewiesener Erregergruppen	69
Tabelle 16:	Anteile nachgewiesener Erregergruppen nach Einsenderart	70
Tabelle 17:	Anteile nachgewiesener Erregergruppen nach Uringewinnungsmethode	72
Tabelle 18:	Empfindlichkeitsdaten Gesamtdatensatz (gemittelt über alle Untersuchungsjahre)	73
Tabelle 19:	Resistenzraten untersuchter Antibiotika nach Altersgruppen	74
Tabelle 20:	Resistenzanteile (alle Erregergruppen zusammen betrachtet) untersuchter Antibiotika nach Geschlecht (Gesamtdatensatz).....	76
Tabelle 21:	Ampicillin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	79
Tabelle 22:	Univariate logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach Einsenderart	80
Tabelle 23:	Univariate logistische Regression Ampicillin-Resistenz nach verwendeter Uringewinnungsmethode (Materialart).....	81

Tabelle 24:	Entwicklung Resistenzrisiko Ampicillin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	82
Tabelle 25:	AMC: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	83
Tabelle 26:	Univariate logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Einsenderarten	84
Tabelle 27:	Univariate logistische Regression Amoxicillin/Clavulansäure- Resistenz nach Uringewinnungsmethode	85
Tabelle 28:	Entwicklung Resistenzrisiko AMC über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),	86
Tabelle 29:	Pivmecillinam: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	87
Tabelle 30:	Univariate logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Einsenderarten	88
Tabelle 31:	Univariate logistische Regression Pivmecillinam-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	89
Tabelle 32:	Entwicklung Resistenzrisiko Pivmecillinam über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	90
Tabelle 33:	Cefuroxim: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	91
Tabelle 34:	Univariate logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Einsenderarten	92
Tabelle 35:	Univariate logistische Regression Cefuroxim-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	93
Tabelle 36:	Entwicklung Resistenzrisiko Cefuroxim über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	94
Tabelle 37:	Ciprofloxacin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	95
Tabelle 38:	Univariate logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Einsenderarten	96
Tabelle 39:	Univariate logistische Regression Ciprofloxacin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	97

Tabelle 40:	Entwicklung Resistenzrisiko Ciprofloxacin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	98
Tabelle 41:	Cotrimoxazol: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	99
Tabelle 42:	Univariate logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Einsenderarten	100
Tabelle 43:	Univariate logistische Regression Cotrimoxazol-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	101
Tabelle 44:	Entwicklung Resistenzrisiko Cotrimoxazol über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	102
Tabelle 45:	Trimethoprim: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	103
Tabelle 46:	Univariate logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Einsenderarten	104
Tabelle 47:	Logistische Regression Trimethoprim-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	105
Tabelle 48:	Entwicklung Resistenzrisiko Trimethoprim über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	106
Tabelle 49:	Fosfomycin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	107
Tabelle 50:	Univariate logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Einsenderarten	108
Tabelle 51:	Univariate logistische Regression Fosfomycin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	109
Tabelle 52:	Entwicklung Resistenzrisiko Fosfomycin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	110
Tabelle 53:	Nitrofurantoin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen, Versorgungsbereich und Untersuchungsjahr (Gesamtkollektiv)	111
Tabelle 54:	Univariate logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Einsenderarten	112
Tabelle 55:	Univariate logistische Regression Nitrofurantoin-Resistenz nach Uringewinnungsmethode	113

Tabelle 56:	Entwicklung Resistenzrisiko Nitrofurantoin über den Untersuchungszeitraum, multiple logistische Regression (adjustiert nach allen geprüften Einflussvariablen),.....	114
Tabelle 57:	Prozentuale Empfindlichkeitsdaten Nitroxolin nach Untersuchungsjahren (Spezies-unspezifisch)	115
Tabelle 58:	Nitroxolin: Verlauf resistenter Anteile nach Erregergruppen (Gesamtkollektiv).....	116
Tabelle 59:	Übersicht zur Entwicklung des Resistenzrisikos untersuchter Substanzen von 2016 bis 2021 (Gesamtkollektiv)	117
Tabelle 60:	Nachgewiesene Erregergruppen Subgruppe und Gesamtdatensatz (absteigende Häufigkeit).....	119
Tabelle 61:	Empfindlichkeitsdaten Nitroxolin 2016-2021 (Subgruppe).....	122
Tabelle 62:	Übersicht Entwicklung Resistenzrisiko der untersuchten Substanzen 2016-2021, Subgruppe (multiple logistische Regression).....	123
Tabelle 63:	Übersicht Zusammenhang Resistenzrisiko und Alter (Subgruppe)	124
Tabelle 64:	<i>E.coli</i> Resistenzentwicklung 2016 bis 2021 Gesamtkollektiv vs. Subgruppe (alle Substanzen).....	125
Tabelle 65:	Klebsiella spp. Resistenzentwicklung Gesamtkollektiv vs. Subgruppe (alle Substanzen).....	126
Tabelle 66:	Altersverteilung je untersuchter Einsenderart (gesamt 2016-2021).....	167
Tabelle 67:	Altersverteilung nach Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-2021).....	168
Tabelle 68:	Geschlechterverhältnis in den vertretenen Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-20219	168
Tabelle 69:	Altersstruktur nach Geschlecht (gesamt 2016-2021).....	169
Tabelle 70:	regionale Verteilung eingeschickter Materialarten (gesamt 2016-2021).....	169
Tabelle 71:	Anteil Materialarten in den erfassten Untersuchungsjahren	170
Tabelle 72:	Nachgewiesene Isolate Gesamtdatensatz nach absteigender Häufigkeit (ungruppiert)	171
Tabelle 73:	Nachgewiesene Isolate Subgruppe (ungruppiert).....	173
Tabelle 74:	Species-Verteilung in Abhängigkeit vom Patientenalter (Gesamt 2016-2021)	174
Tabelle 75:	Species-Verteilung nach Postleitzahlbereichen (gesamt 2016-2021)	176
Tabelle 76:	Anteil der Postleitzahlbereiche am Gesamtdatensatz nach Untersuchungsjahr	177
Tabelle 77:	Anteil Subgruppenpopulation am Gesamtdatensatz.....	178
Tabelle 78:	Altersstatistik Subgruppe vs. Gesamtdatensatz	178
Tabelle 79:	Anteil Subgruppen-Population in den einzelnen Untersuchungsjahren.....	178

Tabelle 80:	Resistenzraten (alle Species) untersuchter Antibiotika stationär vs. ambulant in den Untersuchungsjahren	179
Tabelle 81:	univariate logistische Regression Ampicillin Subgruppe (Variable Erregergruppen)	181
Tabelle 82:	univariate logistische Regression Ampicillin Subgruppe (Variable Alter)....	181
Tabelle 83:	Multiple logistische Regression Ampicillin-Resistenz (Subgruppe) adjustiert nach allen Einflußvariablen	182
Tabelle 84:	univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	183
Tabelle 85:	univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Erregergruppen)	183
Tabelle 86:	univariate logistische Regression AMC Subgruppe (Variable Alter).....	183
Tabelle 87:	multiple logistische Regression AMC Subgruppe	184
Tabelle 88:	univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	184
Tabelle 89:	univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Erregergruppen)	185
Tabelle 90:	univariate logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe (Variable Alter)	185
Tabelle 91:	multiple logistische Regression Pivmecillinam Subgruppe	186
Tabelle 92:	univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Erregergruppen)	187
Tabelle 93:	univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	187
Tabelle 94:	univariate logistische Regression Cefuroxim Subgruppe (Variable Alter) ..	187
Tabelle 95:	multiple logistische Regression Cefuroxim Subgruppe.....	188
Tabelle 96:	univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	189
Tabelle 97:	univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Alter)	189
Tabelle 98:	univariate logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe (Variable Erregergruppen)	189
Tabelle 99:	multiple logistische Regression Ciprofloxacin Subgruppe	190
Tabelle 100:	univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	191
Tabelle 101:	univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Erregergruppen)	191

Tabelle 102:	univariate logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe (Variable Alter)	191
Tabelle 103:	multiple logistische Regression Cotrimoxazol Subgruppe	192
Tabelle 104:	univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	193
Tabelle 105:	univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Erregergruppen)	193
Tabelle 106:	univariate logistische Regression Trimethoprim Subgruppe (Variable Alter)	193
Tabelle 107:	multiple logistische Regression Trimethoprim Subgruppe	194
Tabelle 108:	univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	194
Tabelle 109:	univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Erregergruppen)	195
Tabelle 110:	univariate logistische Regression Fosfomycin Subgruppe (Variable Alter)	195
Tabelle 111:	multiple logistische Regression Fosfomycin Subgruppe	196
Tabelle 112:	univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Erregergruppen)	197
Tabelle 113:	univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Untersuchungsjahr)	197
Tabelle 114:	univariate logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe (Variable Alter)	197
Tabelle 115:	multiple logistische Regression Nitrofurantoin Subgruppe	198
Tabelle 116:	Nitrofurantoin Resistenzentwicklung nach Erregergruppen 2016 bis 2021 (Subgruppe)	199

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Daten wurden unter dem Titel "Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples in Germany from 2016 – 2021" bei Eurosurveillance publiziert (reference number eurosurveillance-D-22-00568). Datum der Publikation 11.05.2023.