

**Theorie und Praxis der evidenzbasierten
Medizin in der Antibiotikaverordnung:
unkomplizierte Harnwegsinfektionen
bei Frauen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

“Doctor Public Health” (Dr. P.H.)

Universität Bremen

SOCIUM (ehemals Zentrum für Sozialpolitik (ZeS))

Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung

vorgelegt von Apothekerin

Stanislava Dicheva Dicheva

Bremen, September 2016

Gutachter

1. Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske
2. PD Dr. med. Guido Schmiemann

Datum der Disputation: 07.12.2016

Danksagung

Vor allem möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske für das in mich gesetzte Vertrauen und für die Ermöglichung dieser Arbeit danken. Zudem möchte ich mich sehr bei Herrn PD Dr. med. Guido Schmiemann für die Bereitschaft zur Erstellung des Zweitgutachtens bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen ehemaligen ArbeitskollegInnen an der Universität Bremen für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit. Angela Fritsch und Dr. Christel Schicktanz danke ich für die “Unmenge” an Datenauswertungen, ohne Euch wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Heike Peters und Insa Heyde möchte ich für die freundliche Aufnahme ins Arzneimittelberatungsteam, für die guten Ratschläge in jeder Lebenslage und für das Ertragen meiner osteuropäischen Emotionalität (in allen Richtungen) danken. Insa Heyde gebührt zudem ein großer Dank für das minutiöse Korrekturlesen und die sprachliche „Veredelung“ dieser Arbeit.

An Dr. Roland Windt und Prof. Dr. Falk Hoffmann geht der Dank dafür, dass ich jederzeit (auch unüberlegte) Fragen stellen konnte, die schnell beantwortet wurden.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Mutter Zlatka Dicheva und meinem Bruder Nikolay Dichev für die Unterstützung in allem, was ich mir vorgenommen habe, mein ganzes Leben lang. Ohne Euch wäre ich nicht zu dem Menschen geworden, der ich heute bin. Meinem lieben Lebenspartner Evgeni gilt der Dank für das Abwenden hysterischer Krisen mit unerschütterlicher Ruhe und (manchmal stoisch anmutendem) Lächeln, für das Ertragen der Papierberge und für die Versorgung des heimischen Druckers und Computers, die mir das Schreiben immens erleichtert hat. Обичам ви много!

Diese Arbeit ist meiner kürzlich verstorbenen Großmutter Maria gewidmet, die bereits in Zeiten, in denen für Frauen andere Regeln galten, ihren eigenen, selbstbestimmten Weg gegangen ist.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einführung	10
2. Antibiotikaverbrauch	20
3. Theoretische Grundlagen und Hintergründe	26
3.1 Evidenzbasierte Medizin.....	27
3.2 Antibiotika.....	28
3.2.1 Allgemeines.....	28
3.2.2 Substanzklassen.....	32
3.2.2.1 Tetracycline.....	35
3.2.2.2 Amphenicole.....	36
3.2.2.3 Betalactam-Antibiotika.....	37
3.2.2.4 Sulfonamide und Trimethoprim.....	44
3.2.2.5 Makrolide.....	47
3.2.2.6 Lincosamide und Streptogramine.....	48
3.2.2.7 Aminoglykoside.....	49
3.2.2.8 Chinolone (Gyrasehemmer).....	52
3.2.2.9 Glycopeptid-Antibiotika, Polymyxine und Steroid-Antibiotika.....	55
3.2.2.10 Andere Antibiotika.....	56
3.2.3 Zulassung bei Harnwegsinfektionen.....	60
3.2.4 Rationale Antibiotikatherapie.....	61
3.3 Bakterien und bakterielle Resistenzen.....	63
4. Harnwegsinfektionen	71
4.1 Definition, Ätiologie und Pathomechanismus.....	71
4.2 Prävalenz.....	75
4.3 Diagnostik.....	76
4.4 Erreger.....	78
4.5 Resistenzen bei Erregern von Harnwegsinfektionen.....	82
5. Therapie der Harnwegsinfektionen	100
5.1 Leitlinien.....	101

5.2 Weitere Empfehlungen.....	142
5.3 Therapiestrategien und Problemfelder.....	149
6. Fragestellung und Ziele der Dissertation.....	165
7. Methodik.....	166
7.1 Literaturrecherche.....	166
7.2 Sekundärdatenanalysen.....	170
8. Auswertungen.....	178
9. Ergebnisse der quantitativen Analyse.....	182
9.1 Prävalenz der Harnwegsinfektionen.....	182
9.2 Untersuchungen zur medikamentösen Therapie.....	186
9.2.1 Harnwegsinfektionen.....	189
9.2.2 Akute Zystitis.....	198
9.2.3 Akute Pyelonephritis.....	205
9.2.4 Weitere Auswertungen.....	213
10. Diskussion.....	235
11. Fazit und Ausblick.....	240
12. Abbildungsverzeichnis.....	243
13. Tabellenverzeichnis.....	246
14. Literaturverzeichnis.....	250
15. Anhang.....	263
15.1 Lebenslauf.....	263
15.2 Publikationsverzeichnis.....	265
15.3 Abstract.....	269

Abkürzungsverzeichnis

AGENS	Arbeitsgruppe "Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten"	DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V.
AMG	Arzneimittelgesetz	EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ARMIN	Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen	EAU	European Association of Urology
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code	EbM	Evidenzbasierte Medizin
AVR	Arzneiverordnungsreport	ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	ESBL	Extended spectrum beta-lactamases
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	ESIU	Europäische Sektion für Infektionen in der Urologie
CRP	C-reaktives Protein	EU	Europäische Union
DNA	Desoxyribonukleinsäure	EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
DART	Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie	FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
DDD	Defined Daily Doses (definierte Tagesdosen)	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	HNO	Hals-Nasen-Ohren
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.		

HTA	Health Technology Assessment	USD	United States Dollar
HWI	Harnwegsinfektion	VRE	Vancomycin-resistenten Enterokokken
ICD-10	International Classification of Diseases, Revision No. 10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision)	WHA	World Health Assembly
KBE/ml	Kolonie-bildende Einheiten/ml	WHO	World Health Organization
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung	WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
KI	Konfidenzintervall		
		Abkürzungen Erregernamen	
MHK	Minimale Hemmkonzentration	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen	<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
MRSA	methicillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
NLGA	Niedersächsisches Landesgesundheitsamt	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
OIE	World Organization for Animal Health	<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
OR	Odds Ratio	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
PEI	Paul-Ehrlich-Institut	<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
RKI	Robert-Koch-Institut	<i>spp.</i>	<i>species pluralis</i>
RR	Relatives Risiko		
SGB V	Sozialgesetzbuch V		

„The History of Medicine

- 2000 B.C. – *Here, eat this root.*
- 1000 A.D. – *That root is heathen. Here, say this prayer.*
- 1850 A.D. – *That prayer is superstition. Here, drink this potion.*
- 1920 A.D. – *That potion is snake oil. Here, swallow this pill.*
- 1945 A.D. – *That pill is ineffective. Here, take this penicillin.*
- 1955 A.D. – *Oops....bugs mutated. Here, take this tetrazykline.*
- 1960-1999 – *39 more "oops"...Here, take this more powerful antibiotic.*
- 2000 A.D. – *The bugs have won! Here, eat this root.“*

WHO-World Health Organization (2000). Overcoming Antimicrobial Resistance: World Health Report on Infectious Diseases.

Teile dieser Dissertation wurden bereits im Jahr 2015 im BARMER GEK-Arzneimittelreport 2015 (Dicheva, 2015) publiziert.

1 Einführung¹

Aktuelle Situation

Die gesundheitliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland sowie weltweit ist in den letzten Jahrzehnten durch Hygienemaßnahmen, den großen medizinischen Fortschritt und die Aufklärungsarbeit enorm verbessert worden. Ein bedeutender Aspekt stellt dabei die Entwicklung von antibiotisch wirksamen Arzneistoffen dar. Antibiotika sind in der heutigen Medizin essenziell, indem sie nicht nur die mittlerweile routinemäßige Therapie gefährlicher Infektionskrankheiten ermöglichen, sondern auch moderne Verfahren wie Organtransplantationen und die chemotherapeutische Behandlung von Krebserkrankungen begleiten.

Die Entdeckung der Wirksamkeit des Pilzes „Penicillium“ gegen Bakterien von Alexander Fleming im Jahre 1928 war einer der Meilensteine der modernen Pharmakotherapie und läutete den Anfang einer neuen Ära in der Behandlung der Infektionskrankheiten ein. In den folgenden Jahrzehnten wurde eine breite Palette antibiotisch wirksamer Substanzen entwickelt. Diese Wirkstoffe, die als neue Wundermittel angepriesen wurden, erfuhren sehr schnell einen großzügigen, breiten Einsatz in der humanen und veterinären Medizin sowie auch in der Tierzucht (Schröder et al., 2003). Dieser sowie der unsachgemäße Gebrauch von Antibiotika bei viralen Infektionen und die nicht adäquate Anwendung von Breitspektrumantibiotika führten schnell zu der Entwicklung von Resistenzen bei den bakteriellen Erregern, so dass einerseits viele Antibiotika ihre Wirksamkeit eingebüßt haben und andererseits einige Bakterienarten kaum mehr antibiotisch therapierbar sind. Mikrobielle Resistenzen nahmen in den vergangenen Jahrzehnten stetig zu und erschweren dadurch die Behandlung bakterieller Infektionen. Resistente Erreger können lebensgefährliche Infektionen wie z. B. Pneumonie, Wundinfektionen und Sepsis verursachen, die nicht oder nur schwer zu behandeln sind. In dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR, bestehend aus den Staaten der Europäischen Union, Liechtenstein, Norwegen und der Schweiz) sterben jedes Jahr über 30.000 Menschen an Infektionen mit resistenten Bakterien (ECDC, 2013). Resistenzen gegen Antibiotika erhöhen immens die Behandlungskosten durch längere, statio-

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

näre Aufenthalte und die Gabe teurerer Wirkstoffe (vor allem teurerer Antibiotika intravenös). Weiterhin verursachen Resistenzen hohe indirekte Kosten für die Betroffenen, aber auch für die Volkswirtschaft beispielweise durch krankheitsbedingte Arbeitsausfälle. Die wirtschaftlichen Verluste aufgrund resistenter Erreger werden in der Europäischen Union (EU) auf jährlich 1,5 Mrd. Euro geschätzt (WHO, 2012a). Unter diesen Umständen wachsender bakterieller Resistenzen gerät der exzessive Einsatz von Antibiotika zunehmend in die Kritik und wirft nicht nur medizinische und pharmakologische, sondern auch sozialpolitische und ökonomische Fragen auf.

Internationale Maßnahmen

Nachdem die Problematik der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika erstmals Anfang der 1970er Jahre thematisiert wurde, ist diese längst in den Fokus des nationalen und internationalen Interesses gerückt und heute aktueller denn je. Seit geraumer Zeit fordert die Weltgesundheitsorganisation (WHO), einen umsichtigen Umgang mit Arzneimitteln einschließlich Antibiotika zu betreiben und alle notwendigen Maßnahmen zu ergreifen, um die Resistenzentwicklung zu begrenzen. Die erste Resolution zu diesem Thema stammt aus dem Jahr 1984. Bereits im Jahr 1998 ermahnte die 51. Weltgesundheitsversammlung in einer Resolution die Mitgliedsstaaten, entsprechende Maßnahmen zu treffen, um den umsichtigen und kosteneffektiven Antibiotikaeinsatz zu fördern, die Abgabe von Antibiotika ohne ärztliches Rezept zu verbieten, gesetzliche Vorkehrungen zu treffen, um die Herstellung, den Verkauf und die Verbreitung gefälschter Antibiotika zu unterbinden, die antimikrobielle Resistenzentwicklung einzudämmen und den Antibiotikaeinsatz in der Viehzucht zu reduzieren (WHA, 1998).

Zwei Jahre später erschien im Jahr 2000 der „World Health Report on Infectious Diseases“ der WHO unter dem Titel „Overcoming Antimicrobial Resistance“ und beschäftigte sich mit den zunehmenden mikrobiellen Resistenzen gegenüber Antibiotika, Antiparasitika und Antiviralia (WHO, 2000). Als wichtige Ziele im Kampf gegen die Resistenzen markierte der Bericht vor allem die Entwicklung gemeinsamer Strategien, die Information der im Gesundheitssektor Arbeitenden und der Gesellschaft, die Eingrenzung der Resistenzentwicklung und –verbreitung im sta-

tionären Bereich, die Reduktion des Antibiotikagebrauchs in der Tiermast, die Forschung nach neuen Wirkstoffen und die Ermöglichung des Zugangs zu Arzneimitteln für alle, insbesondere für Ärmere oder für Menschen aus Entwicklungsländern.

Im Jahr 1998 entschieden das Europäische Parlament und der Rat der EU, ein Netzwerk für die epidemiologische Überwachung und die Kontrolle übertragbarer Krankheiten in der Gemeinschaft zu errichten (EU, 1998). Das Ziel dieses Netzwerkes ist die Förderung der Zusammenarbeit und Abstimmung zwischen den Mitgliedstaaten, um die epidemiologische Überwachung bestimmter übertragbarer Krankheiten zu ermöglichen, und den Ausbau von Frühwarn- und Reaktionssystemen zu unterstützen.

Im gleichen Jahr wurde das europäische Netzwerk nationaler Systeme zur Überwachung der antimikrobiellen Resistenz unter dem Namen „European Antimicrobial Resistance Surveillance System“ (EARSS) gegründet. Das Projekt wird durch die Europäische Kommission (EC) finanziert und hat das Ziel, Resistenzdaten aus unterschiedlichen Ländern (den EU-Mitgliedsstaaten, Island, Israel, Norwegen und Kroatien) zu erheben. Dadurch soll die zeitliche Entwicklung der Resistenzen bestimmter Erreger dargestellt werden. Das Netzwerk wurde 2010 an das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) transferiert und wird seitdem unter der neuen Bezeichnung European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) in der bewährten Form fortgeführt.

Im Jahr 1999 forderte der Rat der EU in der Entschließung „Antibiotikaresistenz - eine Strategie gegen die mikrobiologische Bedrohung“ die Mitgliedsstaaten und die EC auf, ein multidisziplinäres und bereichsübergreifendes Gesamtkonzept zu erarbeiten, um das gravierende Problem der Resistenzentwicklung gegen antimikrobielle Mittel bei Mensch und Tier zu bekämpfen. Gefordert wurde auch eine Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten und der Kommission mit den internationalen Organisationen - insbesondere der WHO, der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und dem Internationalen Tierseuchenamt (OIE). Daraufhin beschloß die EC im Sommer 2001 das geforderte Gesamtkonzept zu entwickeln, um die bestehenden Rechtsvorschriften zu ergänzen und zu verstärken. Als spezifische Ziele wurden die Überwachung der Entwicklung und

der Auswirkungen der vorgenommenen Maßnahmen, die Prävention übertragbarer Erkrankungen und die Infektionskontrolle, die Forschung nach neuen Alternativen und die Förderung der internationalen Zusammenarbeit bestimmt (Bronzwaer et al., 2004).

Im gleichen Jahr erschien unter der Federführung der WHO die neue globale Strategie „WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance“ (WHO, 2001). Diese soll den Mitgliedstaaten helfen, Maßnahmen zu ergreifen, indem sie strukturelle Interventionen und Empfehlungen liefert, die dazu geeignet sind, antimikrobielle Resistenzen einzugrenzen und zu reduzieren. Dabei soll die Implementierung dieser Interventionen, die den einzelnen Ländern auf nationaler Ebene obliegen, der Verbesserung des Zugangs zu adäquater antimikrobieller Medikation und des umsichtigen Gebrauchs dieser dienen. Weiterhin sollen diese Maßnahmen die Umorganisation des Gesundheitswesens, der gesundheitsrechtlichen Vorschriften und Gesetze und der nationalen Surveillance-Systeme unterstützen. Nicht zuletzt soll dadurch die Forschung nach neuen Antibiotika und neuen Impfungen vorangetrieben werden. Im Strategieplan sind detailliert mögliche Interventionen für alle Akteure und Bereiche des Gesundheitswesens, also für Patienten, Ärzte, Apotheker, Krankenhäuser, Viehzucht, Politik und pharmazeutische Industrie, beschrieben.

Die globale Strategie der WHO und die Mitteilung der EC erschienen in einer politisch ungünstigen Zeit. Das öffentliche Interesse wurde 2001 unter anderem durch die Anschläge vom 11. September in den Vereinigten Staaten von Amerika in Richtung der Sicherheit und des Bioterrorismus verschoben, so dass der Implementierung der vorgeschlagenen Interventionen auf dem Gebiet der Antibiotikaresistenzen keine Priorität eingeräumt wurde (Conly, 2010). Im November 2001 startete trotz der schwierigen politischen Lage die vom ECDC betreute und finanzierte Europäische Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Mittel (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC). Dabei handelt es sich um ein europäisches Projekt, das von der Universität Antwerpen koordiniert wurde. Daran nehmen mittlerweile 35 Länder (Stand: 2015) teil, darunter die 28 EU-Mitgliedsstaaten, die drei EWR-Länder Island, Norwegen und die Schweiz, Mazedonien, die Türkei, Israel und Russland. Jedes Land verfügt über ein eigenes Netzwerk von Experten, die Daten zur Verwendung von Arzneimitteln zur Behand-

lung von durch Bakterien, Viren und Pilze verursachten Infektionen sammeln und übermitteln (ESAC, 2012).

Im Jahr 2004 beschlossen das Europäische Parlament und der Europäische Rat die Errichtung eines Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) (EU, 2004). 2005 begann diese EU-Agentur mit Sitz in Stockholm ihre Arbeit mit dem Ziel, die Bekämpfung von Infektionskrankheiten in Europa voranzutreiben. Ihre Mission ist die gesundheitlichen Risiken durch übertragbare Krankheiten zu identifizieren, zu beurteilen und zu kommunizieren. Zwei der verschiedenen Aktionsprogramme beschäftigen sich mit den Themen „Antimikrobielle Resistenzen“ und „Nosokomiale Infektionen“.

2007 wurde der erste „Europäische Epidemiologische Report für übertragbare Krankheiten“ veröffentlicht („The First European Communicable Disease Epidemiological Report“) (ECDC, 2007). In diesem wurden unter anderem erstmalig Surveillance-Daten der Mitgliedsstaaten zu den antimikrobiellen Resistenzen und nosokomialen Infektionen aus dem Jahr 2005 analysiert.

Seit 2008 findet jährlich am 18. November der Europäische Antibiotikatag statt (ECDC, 2011). Dabei handelt sich um eine europäische Initiative zur Förderung der öffentlichen Gesundheit. Durch verschiedene Aktionen in vielen EU-Ländern soll das Bewusstsein für die Bedrohung der öffentlichen Gesundheit durch Antibiotikaresistenzen geschärft und über die umsichtige Anwendung von Antibiotika informiert werden.

Der jährliche Weltgesundheitstag am 7. April fand 2011 unter dem Motto „Wer heute nicht handelt, kann morgen nicht mehr heilen“ statt. Damit rief die WHO die Öffentlichkeit, die Ärzteschaft, die pharmazeutische Industrie und die Viehwirtschaft auf, zu einer verantwortungsbewussten Verschreibungs- und Anwendungspraxis überzugehen, den Antibiotikagebrauch zu minimieren und zu überwachen, um Resistenzen einzudämmen, und die Entwicklung neuer Antibiotika voranzutreiben. Dazu fanden im ganzen EU-Raum diverse Veranstaltungen, Aktionen und Kampagnen statt (WHO, 2011).

Im Herbst 2011 erließ daraufhin das WHO-Regionalkomitee für Europa einen strategischen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. In diesem wurde eine Reihe von Maßnahmen vorgeschlagen, die die Entstehung und Verbrei-

tung von Antibiotikaresistenzen verringern sollen. So wurde die Entwicklung nationaler Strategiepläne gefordert, die einen umsichtigen Antibiotikagebrauch in der Human- und Tiermedizin und in der Viehzucht fördern sollen. Weiterhin wurde der Ausbau nationaler Surveillance-Systeme für den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzentwicklung beschlossen.

Nationale Maßnahmen

Im Jahr 1995 wurden in Abstimmung mit der Kommission „Infektionsepidemiologie“ am Robert-Koch-Institut (RKI) erstmals die Nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) berufen. Dabei soll ein epidemiologisches Netzwerk entstehen, das es ermöglicht, relevante Informationen für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten kontinuierlich aus allen betroffenen Bereichen des Gesundheitswesens zusammenzuführen und defizitäre Bereiche zu ermitteln. Die so gewonnenen Daten und Erkenntnisse sollen in gesundheitspolitisches Handeln einfließen. Zusätzlich wurden für den gleichen Zeitraum Konsiliarlaboratorien (KL) zu weiteren gesundheitsrelevanten Infektionserregern mit besonderer infektions-epidemiologischer Bedeutung eingerichtet (RKI, 2014).

Daraus entstand auch ein Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ für Surveillance), dessen Funktionen durch das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die gemeinsame Einrichtung der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität Berlin, ausgeübt werden. Im Jahr 1996 wurde vom NRZ die Methode KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) entwickelt, die es den Stationen und Abteilungen ermöglichen soll, nach einer einheitlichen Methode eine Surveillance nosokomialer Infektionen durchzuführen, indem die wichtigsten Einfluss- und Risikofaktoren berücksichtigt und somit orientierende Vergleiche ermöglicht werden können. Die so erhobenen Daten werden regelmäßig dem NRZ übermittelt und dort analysiert. Die zusammengefassten und anonymisierten Daten sollen dann in geeigneter Form als Referenzdaten bereitgestellt werden. Um die Aussagekraft der Daten und damit auch die Wirksamkeit der Surveillance zu steigern, wurde der Fokus auf besondere Risikobereiche bzw. auf Patientengruppen mit hohem Infek-

tionsrisiko innerhalb des Krankenhauses gelegt. Dazu zählen Patienten auf Intensivstationen, operierte Patienten, Frühgeborene auf neonatologischen Intensivstationen, Patienten nach einer Knochenmarktransplantation, ambulant operierte Patienten, Patienten mit einem Zentral-Venen-Katheter, Patienten mit einem Harnwegskatheter oder mit maschineller Beatmung auf Nicht-Intensivstationen und MRSA-(methicillinresistente *Staphylococcus aureus*) befallene Patienten (NRZ für Surveillance, 2012).

Weiterhin werden seit 1999 im Rahmen von EARSS Daten zur Resistenzsituation und -entwicklung der häufigsten und klinisch bedeutsamsten Erreger in der stationären Krankenversorgung in Deutschland erhoben. Im gleichen Jahr wurde das German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS) als Netzwerk der mikrobiologischen Labore von deutschen Universitätskliniken gegründet. Das Projekt wird von den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) unterstützt. Das Ziel des Projektes ist die kontinuierliche Erhebung von Resistenzdaten aus der Routinediagnostik für das gesamte Spektrum klinisch relevanter Erreger, um zeitnah die aktuelle Resistenzsituation und -entwicklung in Krankenhäusern zu erfassen (Huppertz et al., 2002)

Im Jahr 2007 wurde das Projekt "ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland" unter der Förderung des BMG initiiert. Das Ziel war, ein kontinuierliches flächendeckendes Surveillance-System aufzubauen, um repräsentative und aktuelle Daten zur Resistenzlage und zum Antibiotikaverbrauch zu erheben. Dabei sollen auch organisatorische und methodische Grundlagen erarbeitet werden, die es erlauben würden, die Resistenzsituation nach Versorgungsart (ambulant oder stationär) und nach Region spezifisch zu erfassen und Veränderungen über die Zeit und in Abhängigkeit äußerer Einflussfaktoren zu erkennen (RKI, 2013). Die ARS integrierte die Methoden und Erkenntnisse aus EARSS und GENARS und kooperiert mittlerweile mit dem europäischen Surveillance-Netzwerk EARS-Net und mit den NRZ. Dabei übermitteln Laboratorien, die mikrobielle Untersuchungen durchführen, die Resistenzergebnisse bakterieller Erreger in standardisierter Form an das RKI. Diese Daten werden in einer Datenbank gesammelt und in aggregierter Form öffentlich publiziert. Die beteiligten Laboratorien bekommen ein Feed-

back und können spezifisch aufgearbeitete Statistiken abrufen.

Im Jahr 2008 erstellten das BMG und das RKI einen gemeinsamen Strategieentwurf zur Erkennung, Prävention und Kontrolle von Antibiotikaresistenzen – Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) (RKI, 2008; BMG, 2011). Dieser sah 10 Ziele und 32 geplante Aktionen vor, die im Zeitraum 2008-2013 stattfanden. Unter anderem wurde dabei die Entwicklung von Surveillance-Systemen zur Erfassung und Bewertung von Daten zur Antibiotikaresistenz und zum Antibiotikaverbrauch erzielt. Diese dienen als eine Art Frühwarn- und Reaktionsplan, um das frühzeitige Erkennen von neuen Resistenzen bzw. Resistenzmustern zu ermöglichen. Gleichzeitig sollen Monitoring-Systeme den Antibiotikaverbrauch besser erfassen. Um den rationalen Umgang mit Antibiotika zu fördern, sollen unabhängige und wissenschaftlich begründete – also evidenzbasierte – Leitlinien zur Therapie bakterieller Infektionen entstehen. Die therapeutischen Entscheidungen sollen durch Maßnahmen zur Verbesserung der Diagnostik unterstützt werden. Die Aus-, Weiter- und Fortbildung von Ärzten, Apothekern, Pflegepersonal und Naturwissenschaftlern auf diesem Fachgebiet sollte entsprechend gefördert werden. Weiterhin sah der Aktionsplan vor, die nationale und internationale Zusammenarbeit zu stärken, indem z. B. regionale Netzwerke und Arbeitsgruppen auf Bundesebene entstehen. Ein Koordinationszentrum für die internationale Kooperation entstand bei RKI. Als letztes Ziel wurde die Forschung und Evaluierung der Faktoren vorgesehen, die zu unsachgerechtem Antibiotikaeinsatz führen. In Studien soll näher erforscht werden, welche Maßnahmen die rationale Antibiotikatherapie unterstützen können.

Um die genaue Beziehung zwischen dem Antibiotikaverbrauch und der Resistenzverbreitung, die nicht einfach linear verläuft, darzustellen, wurden regelmäßige Berichte durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit und die PEG initiiert, die GERMAP genannt werden. Diese sollen die verfügbaren Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland zusammenfassen. Die Daten zum ambulanten Antibiotikaverbrauch beruhen auf den Untersuchungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). Für die bakteriellen Resistenzen werden die Daten aus der Resistenzstudie der PEG, aus den Erhebungen des GENARS, aus dem SARI-Projekt und aus dem EARSS herangezogen. Auch Daten aus den NRZ zur

Überwachung wichtiger Infektionserreger werden berücksichtigt. Seit 2008 werden auch die Daten aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des RKI herangezogen. Bis Juni 2016 sind drei Berichte erschienen: GERMAP 2008, GERMAP 2010 und GERMAP 2012 (PEG, 2013).

Im Jahr 2015 verabschiedete die Weltgesundheitsversammlung einen Globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen mit dem besonderen Fokus auf die Notwendigkeit gemeinsamer Handlungen der Human- und Veterinärmedizin sowie der Landwirtschaft bei der Bekämpfung von Resistenzen („One-health“-Strategie) und mit der Aufforderung an alle Mitgliedstaaten bis Mitte 2017 nationale Aktionspläne zu verabschieden. Dies wurde in Deutschland mit der Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erfüllt, die diverse Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bündelt (BMG, 2015a). Die Bundesregierung definierte mit DART folgende Ziele: den One-Health-Ansatz national und international zu stärken, die Resistenz-Entwicklungen frühzeitig zu erkennen, die Therapie-Optionen zu erhalten und zu verbessern, die Infektionsketten frühzeitig zu unterbrechen und Infektionen zu vermeiden, das Bewusstsein für Antibiotika-Resistenzen zu fördern, die Kompetenzen zu stärken und die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika zu unterstützen.

Desweiteren nutzte die Bundesregierung die deutsche G7-Präsidentschaft im Jahr 2015, um Antibiotika-Resistenzen auf die Tagesordnung des G7 Gipfels in Elmau zu setzen und konkrete Vereinbarungen zu treffen. In diesem Zusammenhang entstand durch die G7-Gesundheitsministerkonferenz im gleichen Jahr in Berlin die „Berliner Erklärung zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen“ (BMG, 2015b). In dieser wird u. a. gefordert, dass Antibiotika nur zu therapeutischen Zwecken nach individueller Diagnostik verabreicht werden. Eine obligate Verschreibungspflicht für Antibiotika in der Humanmedizin sowie strikte Regeln für einen sachgerechten Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin, Veterinärmedizin und der Landwirtschaft, nationale Aktionspläne gegen Antibiotika-Resistenzen, ein globales Netzwerk von Antibiotika-Experten und die Harmonisierung von Zulassungsverfahren und -bedingungen – einschließlich klinischer Studien – sollen den rationalen Antibiotikaeinsatz unterstützen. Durch wirtschaftliche Anreize soll die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika und Diagnostika gefördert werden.

Auch auf Länderebene wurden diverse Projekte konzipiert. Besonders prominent wurde im Oktober 2012 durch das Niedersächsische Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration eine Antibiotika-Minimierungsstrategie in der Humanmedizin vorgestellt. Das Ziel dieser ist es, langfristig einen sorgfältigeren Umgang mit Antibiotika und einen sorgfältigeren Einsatz von Antibiotika zu induzieren. Zur Strategie gehören Fortbildungsinitiativen für die Ärzteschaft und Apothekerschaft, Informationen für Patienten und Eltern sowie die Beobachtung der Resistenzentwicklung durch das Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen (ARMIN) (NMSGG, 2012). Im August 2013 erschien unter der Federführung des Niedersächsischen Landesgesundheitsamts als wichtiger Eckpfeiler in der Niedersächsischen Antibiotika-Minimalstrategie der Ratgeber „Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich“ (NLGA, 2013). Er stellt eine Entscheidungshilfe für die Ärzte im niedergelassenen Bereich dar. Die Empfehlungen, die von den bekannten Leitlinien abweichen, beruhen auf der Resistenzsituation in Niedersachsen, die anhand ARMIN regelmäßig evaluiert wird.

2. Antibiotikaverbrauch

Der Antibiotikaverbrauch steigt europaweit seit Jahren. Die Verordnungsdichte variierte in den einzelnen Ländern in der EU bzw. EWR im Zeitraum 2006 bis 2014 zwischen Werten von zehn definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) und über 35 DDD pro 1.000 Einwohner und pro Tag (Tabelle 1). Die höchste Verordnungsdichte findet sich seit Jahren unverändert in Griechenland, Rumänien, Zypern, Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg, die niedrigste in den Niederlanden, Estland, Lettland und Schweden, während der Durchschnittsverbrauch in der EU/EWR bei etwa 20-22 DDD pro 1.000 Einwohner und pro Tag liegt. Im europäischen Vergleich lag Deutschland in diesem Zeitraum konstant im unteren Drittel (ESAC-Net, 2015).

Tabelle 1: Antibiotikaverbrauch in Europa in DDD pro 1.000 Einwohner pro Tag (zusammengestellt nach ESAC-Net, 2015; Auszug, je Top 3 minimale Werte und maximale Werte, Werte für Deutschland und der EU-Durchschnitt)

Land/Jahr	2010	2011	2012	2013	2014
Niederlande	11,2	11,4	11,3	10,8	10,6
Estland	11,1	12,2	11,7	11,7	11,7
Lettland	11,9	12,8	13,0	13,5	12,6
Deutschland	14,1	13,9	14,8	15,7	14,6
EU/EWR	20,1	20,8	21,2	21,8	21,6
Frankreich	28,2	28,7	29,7	30,1	29,2
Rumänien	k. A.	30,9*	30,4*	31,6*	31,2*
Griechenland	39,9*	35,7	32,5	32,2	34,1

*inkl. stationärer Verbrauch

In Deutschland betrug im Jahr 2007 der gesamte ambulante Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin etwa 363 Mio. DDD und entsprach somit einer Verordnungsdichte von 15 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag. Im Zeitraum 2003-2007 verzeichnete die ambulante Verordnungsdichte im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur marginale Änderungen und lag zwischen 13 und 15 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag. Dies entsprach einem Verbrauch von fünf

DDD pro Jahr und pro GKV-Versicherten (Kresken et al., 2008). 2008 wurden 41 Mio. Antibiotikaverordnungen für 753 Mio. Euro, 2009 40 Mio. Antibiotikaverordnungen für 750 Mio. Euro verzeichnet (Kresken et al., 2010). Dies entsprach einer Verordnungsdichte von 14,6 bzw. 14,9 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag, die somit etwas höher als in den Vorjahren lag. Im Jahr 2011 wurden für Antibiotika 38 Mio. Verordnungen mit 358 Mio. DDD für 684 Mio. Euro im ambulanten Bereich getätigt. Die Verordnungsdichte betrug 14,1 DDD pro 1.000 Versicherte pro Tag (Kresken et al., 2012).

Beim Antibiotikaverbrauch in Deutschland zeigten sich bereits im ersten GERMAP-Bericht deutliche regionale Unterschiede. Ärzte in den westlichen (alten) Bundesländern verordneten mehr Antibiotika als Ärzte in den östlichen (neuen) Bundesländern. Im Jahr 2007 betrug die Verordnungsdichte im Westen und im Süden zwischen 17,0 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und 13,1 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und im Osten zwischen 9,4 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und 11,5 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (Kresken et al., 2008). Die beobachteten Unterschiede wurden im GERMAP 2010 und GERMAP 2012 bestätigt (Kresken et al., 2010; Kresken et al., 2012). Im Jahr 2008 betrug die Verordnungsdichte im Westen und Süden zwischen 17,0 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und 13,3 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und im Osten zwischen 10,1 DDD und 12,1 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (Kresken et al., 2010). 2011 wurde eine Schwankungsbreite von 10,6 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag in Sachsen bis 17,3 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag in Nordrhein-Westfalen festgestellt (Kresken et al., 2012). Die regionalen Unterschiede für ausgewählte Antibiotikaklassen im Jahr 2011 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Antibiotika zählen seit Jahren zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln im ambulanten Bereich. Diese Entwicklung kann im jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report (AVR) nachvollzogen werden. Seit 1985 werden in dieser Publikation unter der Herausgeberschaft des Pharmakologen Prof. Dr. Ulrich Schwabe und des Ökonomen Dr. Dieter Paffrath die vertragsärztlichen Arzneiverordnungen in Deutschland dargestellt und kommentiert. Dadurch sollen eine verbesserte Markt- und Kostentransparenz sowie eine Bewertung der Arzneimittel nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin erzielt werden.

Diese Daten zeigen, dass die Antibiotika-Verordnungen seit Jahren zwar nur marginal zunehmen, dafür aber das Verordnungsvolumen in DDD deutlich ansteigt. Während im Jahr 2007 noch 327,4 Mio. DDD Antibiotika verordnet wurden, betrug das Verordnungsvolumen 2013 bereits 400,5 Mio. DDD und fiel 2014 nur marginal auf 373,7 Mio. DDD ab (Kern, 2008; Kern, 2014; Kern, 2015). In Abbildung 1 ist die Entwicklung der Antibiotikaverordnungen sowie des Verordnungsvolumens für Antibiotika im Zeitraum 2007-2014 dargestellt.

Tabelle 2: Regionale Unterschiede in der Verordnungsdichte ausgewählter Antibiotikaklassen im Jahr 2011 in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (Kresken et al., 2012)

Antibiotikaklasse	Ost	Süd	West
Chinolone	1,37	1,45	1,54
Spezielle Harnwegsantibiotika: Nitrofurantoin, Nitroxolin, Fosfomycin	0,40	0,37	0,53
Folsäureantagonisten	0,49	0,56	0,69

Ost: neue Bundesländer und Berlin; Süd: Baden-Württemberg und Bayern; West: restliche alte Bundesländer

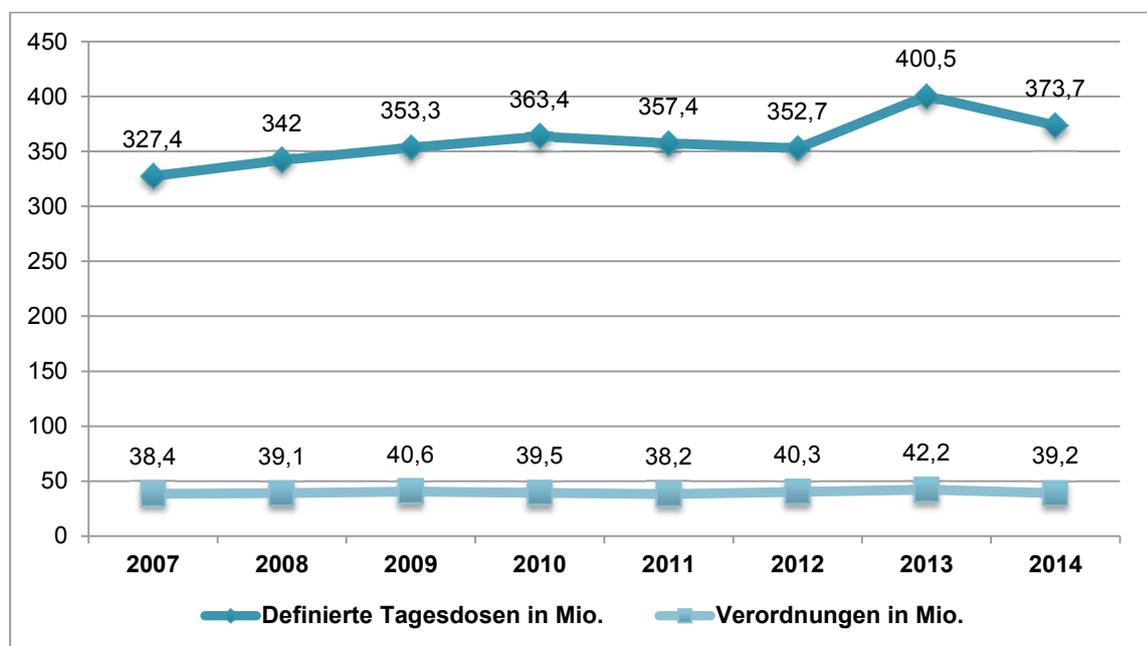


Abbildung 1: Entwicklung der Antibiotikaverordnungen sowie des Antibiotikaverordnungsvolumens (in DDD) im Zeitraum 2007-2014 (erstellt nach den AVR 2007-2015²)

² Kern, 2007; Kern, 2008; Kern, 2009; Kern, 2010; Kern, 2011; Kern, 2012; Kern, 2013; Kern, 2014a; Kern, 2015;

Diese Entwicklung betraf vor allem Breitspektrumantibiotika wie die Aminopenicilline, die Cephalosporine und die Makrolide sowie das spezifische Harnwegstherapeutikum Fosfomycin, während die Verordnungsvolumina der Fluorchinolonen und Tetracyclinen konstant geblieben sind und die Volumina der Penicilline und Sulfonamide über den Zeitraum abgenommen haben (Abbildung 2).

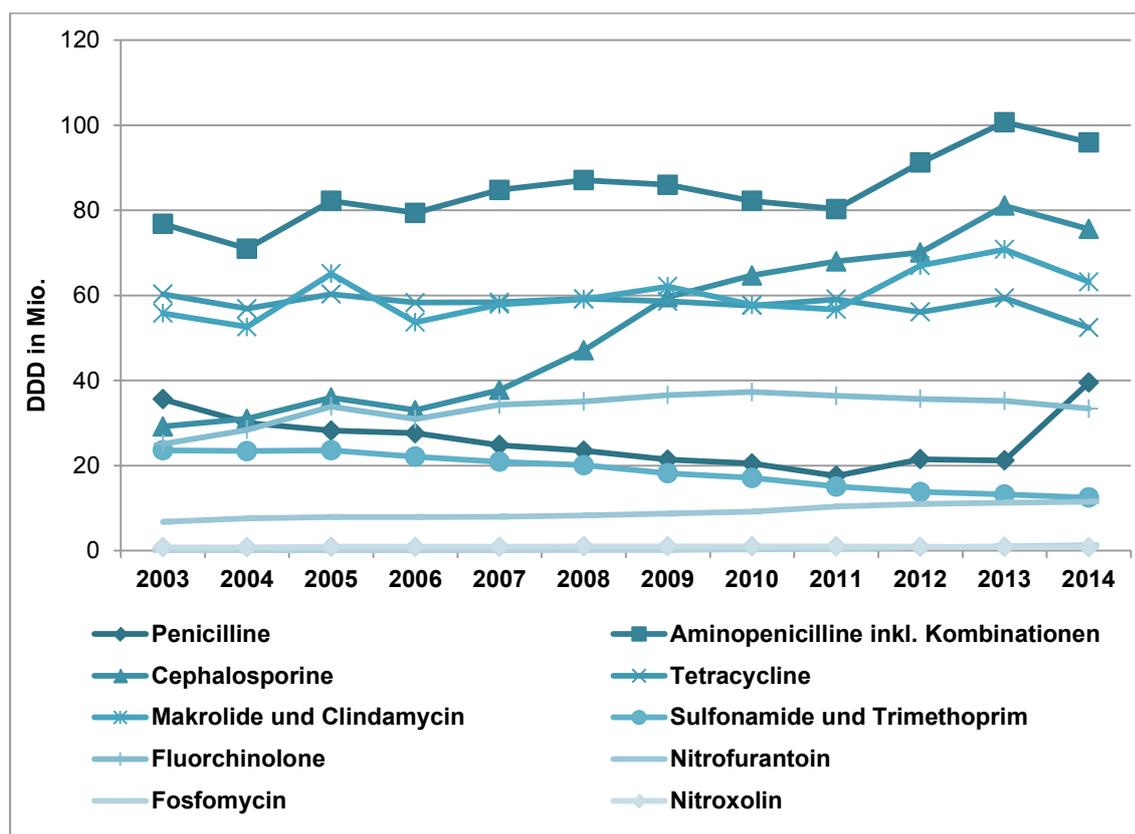


Abbildung 2: Entwicklung der Verordnungsvolumina der Antibiotikaklassen in DDD im Zeitraum 2003-2014 (erstellt nach den AVR 2003-2014³)

Anhand der IMS Health-Daten lässt sich der gleiche Trend für den Zeitraum 2012-2013 nachverfolgen. Diese Daten beruhen auf den Abverkäufen der pharmazeutischen Industrie an die pharmazeutischen Großhändler und auf den Abverkäufen der deutschen Apotheken an Patienten. Dadurch wird der komplette Arzneimittelmarkt in Deutschland berücksichtigt. In Abbildung 3 sind die Absätze in Originalpackungen⁴ ausgewählter Antibiotikagruppen dargestellt.

³ Schwabe et al., 2003; Kern, 2004; Kern, 2005; Kern, 2006; Kern, 2007; Kern, 2008; Kern, 2009; Kern, 2010; Kern, 2011; Kern, 2012; Kern, 2013; Kern, 2014a;

⁴ Darunter wird die vom Hersteller vorgesehene und vorgeschriebene Verpackung eines Arzneimittels verstanden. Diese wird in dieser Arbeit aus Gründen der leichteren Lesbarkeit als „Packung“ bezeichnet.

Dabei wurden nur peroral anzuwendende Arzneimittel herangezogen. Im Jahr 2013 stieg der Absatz aller betrachteten Wirkstoffgruppen stark an, das betraf insbesondere die Breitspektrum-Penicilline Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin und Sultamicillin, die Cephalosporine sowie die Makrolide und Clindamycin.

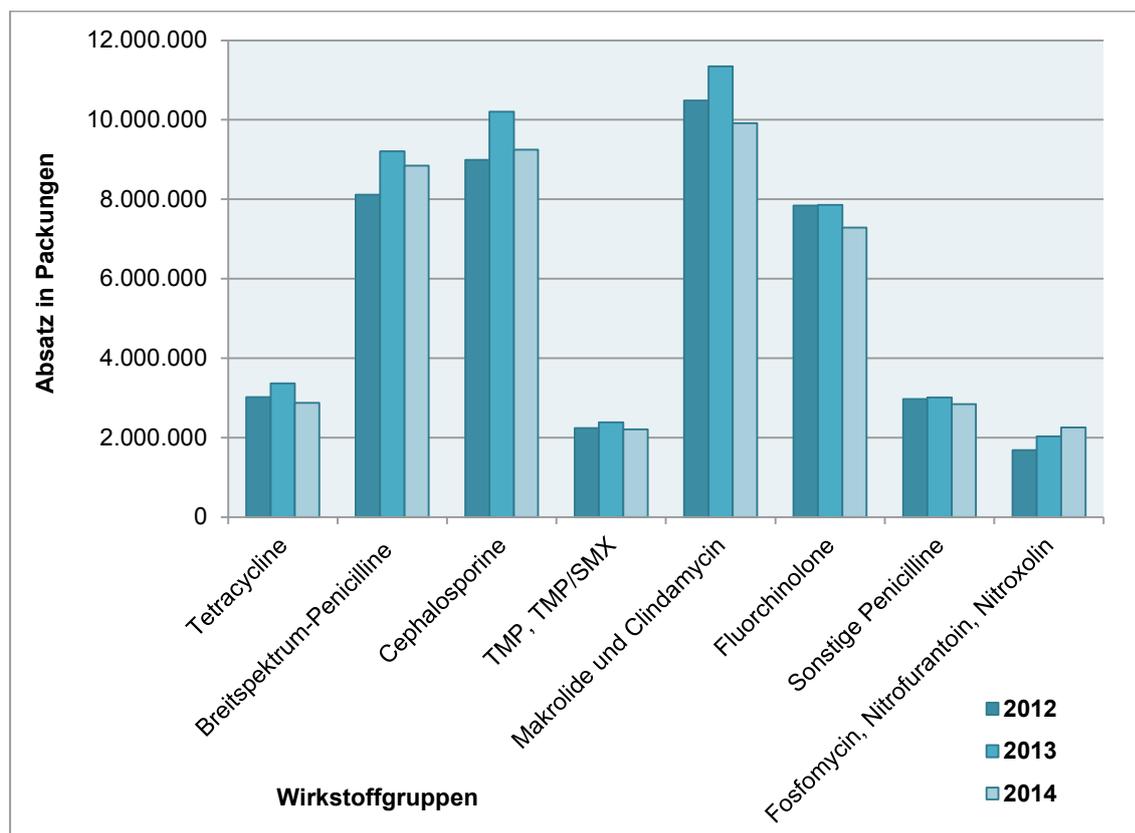


Abbildung 3: Entwicklung des Absatzes ausgewählter Antibiotikaklassen⁵ in Packungen im Zeitraum 2012-2014 (erstellt nach unpublizierten IMS Health-Daten für den Zeitraum 2012-2014)

Bei näherer Betrachtung der Wirkstoffe, die in der Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI) eingesetzt werden, zeigte sich ein durchgehend hoher Absatz der oralen Fluorchinolone, insbesondere der Substanzen Ciprofloxacin und Levofloxacin, sowie eine Stagnation beim Absatz von Trimethoprim und Nitrofurantoin (Abbildung 4). Fosfomycin war die einzige Substanz, die im insgesamt absatzschwachen Jahr 2014 einen deutlichen Absatzanstieg erzielen konnte. Bei allen anderen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen zeigte sich ein deutlicher Rückgang des

⁵ Breitspektrum-Penicilline: Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin, Sultamicillin; Sonstige Penicilline: Phenoxymethylpenicillin, Flucloxacillin; TMP: Trimethoprim; TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Absatzes in Packungen im Jahr 2014 im Vergleich zum Vorjahr. Die Absätze von Ofloxacin und Norfloxacin fielen 2014 sogar unter den Werten des Jahres 2012 ab.

Der Absatz von Trimethoprim blieb konstant in allen drei betrachteten Jahren und betrug durchgehend etwa 11 bis 14 % vom Absatz der Kombinationstherapie Trimethoprim/Sulfamethoxazol⁶ (Abbildung 4). Der geringfügige Einsatz von Trimethoprim als Monotherapie spricht gegen eine große Bedeutung für die Behandlung von HWI, da Trimethoprim lediglich für diese Indikation zugelassen ist (Infec-topharm, 2015). Im Gegensatz dazu wird die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol auch bei Infektionen der Atemwege und des HNO-Traktes eingesetzt.

Bei Levofloxacin fiel der Absatz in den Jahren 2012 und 2013 stark ab, was möglicherweise auf den im September 2012 verschickten „Rote-Hand-Brief“ zurückzuführen war, in dem über Indikationseinschränkungen, neue schwerwiegende Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung der Substanz informiert wurde (Sanofi, 2012).

⁶ In dem ATC-Index (Amtliche deutsche Fassung 2012) ist die Kombination in der Reihenfolge „Sulfamethoxazol/Trimethoprim“ klassifiziert. In dieser Arbeit wird die im englischsprachigen Raum gebräuliche Reihenfolge „Trimethoprim/Sulfamethoxazol“ verwendet.

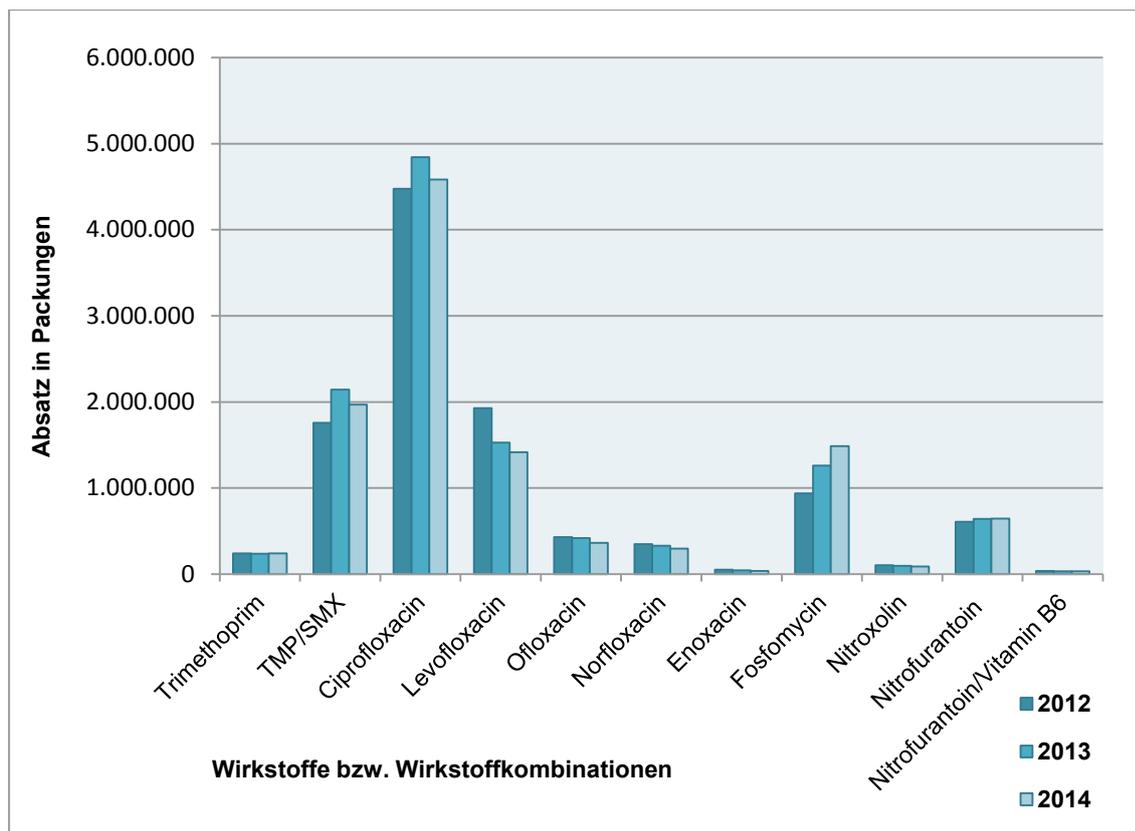


Abbildung 4: Entwicklung des Absatzes ausgewählter Wirkstoffe⁷ (nur perorale Formulierungen) in Packungen im Zeitraum 2012-2014 (erstellt nach unpublizierten IMS Health-Daten für den Zeitraum 2012-2014)

⁷ TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

3. Theoretische Grundlagen und Hintergründe

3.1. Evidenzbasierte Medizin

Der Begriff „evidenzbasierte Medizin“ (EbM) wird von unterschiedlichen Autoren in unterschiedlicher Art und Weise definiert. Die vorliegende Arbeit benutzt die Begriffsbestimmungen des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM). Dabei hat der Begriff Evidenz im Kontext der evidenzbasierten Medizin eine andere Bedeutung als die des Wortes Evidenz, das Offenkundigkeit, Augenscheinlichkeit, Offensichtlichkeit bedeutet. Die Evidenz in der evidenzbasierten Medizin leitet sich vom englischen Wort "evidence" ab, welches Aussage, Zeugnis, Beweis oder Beleg bedeutet. Hierbei wird dem Bezug zu den Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen Rechnung getragen, die entsprechend einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Unter EbM wird demnach der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten verstanden. Dies setzt voraus, dass jeder individuelle Patient auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten versorgt wird. Zu der Umsetzung von EbM gehören die systematische Recherche in der medizinischen Literatur, um die verfügbare Evidenz zu eruieren, sowie die kritische Beurteilung der Validität dieser nach klinisch epidemiologischen Gesichtspunkten und die Anwendung dieser Evidenz auf den konkreten Patienten unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung und der Patientenvorstellungen (DNEbM, 2015).

Für das Vorgehen in der EbM können fünf Schritte definiert werden: die Übersetzung des klinischen Problems in eine Fragestellung, die durch wissenschaftliche Untersuchungen zu beantworten ist; die systematische Literaturrecherche; die kritische Evidenzbewertung; die Anwendung der gewonnenen Einsichten in Abwägung der konkreten klinischen Situation und die selbstkritische Evaluation und ggf. Anpassung der bisherigen Vorgehensweise (Cochrane Deutschland, 2016).

3.2 Antibiotika

3.2.1 Allgemeines

Antibiotika sind Wirkstoffe, die ursprünglich von Mikroorganismen gebildet werden. Sie werden zum Teil synthetisch modifiziert, so dass ihre pharmakologischen Eigenschaften verbessert werden können. Nach ihrer chemischen Struktur unterteilt man sie in unterschiedlichen Gruppen: Tetracycline, Amphenicole, Betalactam-Antibiotika, Sulfonamide, Lincosamide, Makrolide, Aminoglykoside, Chinolone, Glycopeptide, Polymyxine, Steroid-Antibiotika, Imidazole, Nitrofuranyl-Derivate und andere Antibiotika (Otto et al., 2015).

Zu den antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika zählen alle Substanzen, die Bakterien in ihrem Wachstum hemmen oder abtöten. Diese werden entweder aus (biotechnologisch veränderten) Pilzen oder deren Produkten gewonnen (Antibiotika), oder synthetisch hergestellt (synthetische Chemotherapeutika). Beide Begriffe werden häufig synonym in der Literatur verwendet, indem sie alle Arzneimittel gegen bakterielle Erkrankungen in ihrer Gesamtheit benennen. In der Laienpresse wird ausschließlich der Begriff Antibiotika angewendet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in dieser Arbeit auch ausschließlich der Begriff Antibiotika für die Gesamtheit antibakteriell wirksamer Substanzen verwendet, es sei denn, dass die Unterscheidung für die weiteren Erläuterungen relevant ist. Synonym wird der Begriff Antiinfektiva verwendet. Die schematische Einteilung der antibakteriell wirksamen Substanzen ist in Abbildung 5 dargestellt.

Je nach Wirkung unterscheidet man bakteriostatisch und bakterizid wirksame Antibiotika. Des Weiteren werden die antibiotischen Substanzen ausgehend von der chemischen Struktur und dem Angriffsort in der Bakterienzelle in unterschiedliche Klassen eingeteilt. Ob die Wirkung bakteriostatisch oder bakterizid ist, hängt vor allem vom Wirkmechanismus und daher vom Angriffsort der Substanz ab. Weitere Faktoren, die die antibakterielle Wirksamkeit bestimmen, sind die Empfindlichkeit der Erreger und ihre Wachstumsphase und die Einwirkdauer der Substanz sowie die Konzentration am Wirkort. Wenn die antibakterielle Wirksamkeit des Antibiotikums in einer Hemmung des Wachstums der Bakterien oder deren Vermehrung besteht, spricht man von einer Bakteriostase. Wenn die Bakterien durch die anti-

biotische Substanz abgetötet werden, ist die Wirksamkeit entsprechend bakterizid (Graefe et al., 2011). Die Art der Wirkung der Antibiotikaklassen ist in Tabelle 3 dargestellt.

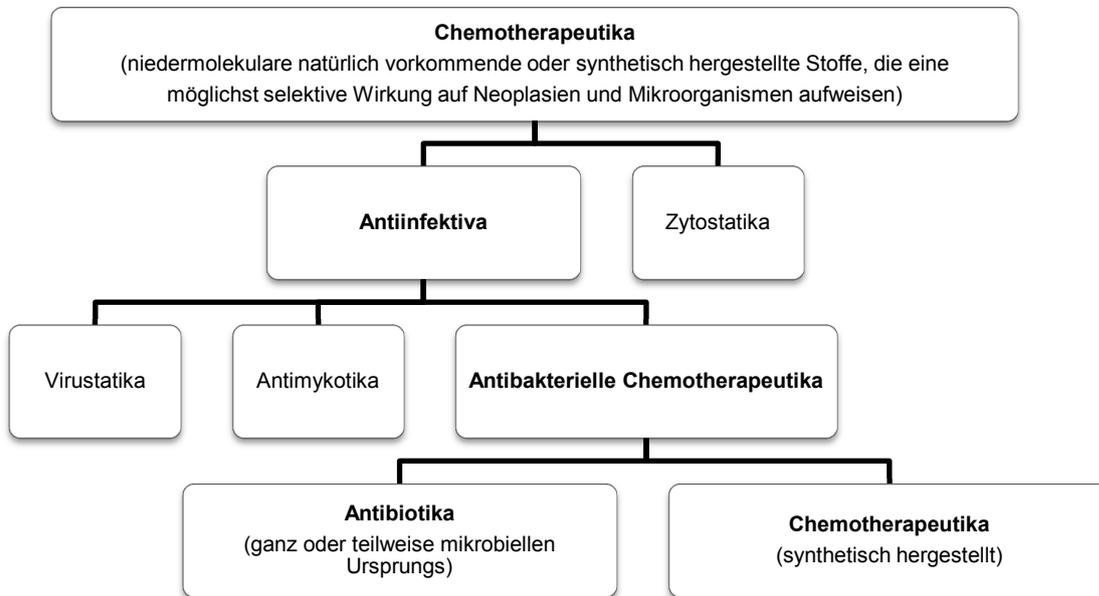


Abbildung 5: Einteilung der antibakteriell wirksamen Wirkstoffe
(erstellt nach Otto et al., 2015)

Tabelle 3: Antibiotikaklassen und einzelne Wirkstoffe nach der Art ihrer Wirkung
(erstellt nach Graefe et al., 2011)

Bakterizid wirksame Antibiotika	Bakteriostatisch wirksame Antibiotika
Aminoglykoside	Clindamycin
Betalactam-Antibiotika	Linezolid
Fluorchinolone	Makrolide
Fosfomycin	Nitrofurantoin
Glykopeptide	Sulfonamide
Nitroimidazole	Tetrazykline
	Trimethoprim

Bekannt sind folgende Wirkmechanismen antibiotischer Wirkstoffe: Störung der bakteriellen Zellwandsynthese, Störung der bakteriellen Proteinsynthese, Störung der bakteriellen Folsäuresynthese, Störung der bakteriellen DNA-Struktur und – Replikation sowie Bildung von Poren in der bakteriellen Zytoplasmamembran. Diese sind in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

Die sogenannte minimale Hemmkonzentration (MHK) wird als Maßstab für die Potenz oder Wirkstärke einer antibiotischen Substanz herangezogen. Darunter wird die minimale Konzentration einer Substanz verstanden, die erforderlich ist, um das Wachstum eines Erregers zu hemmen. Diese werden nach einem standardisierten DIN-Verfahren bestimmt. Wenn die MHK-Werte niedrig sind, gilt der Erreger als empfindlich und der Wirkstoff als hochpotent. Umgekehrt stehen hohe MHK-Werte für mangelnde Empfindlichkeit bzw. niedrige antibiotische Potenz. Wenn die MHK-Werte einer Substanz ansteigen, deutet dies auf eine zunehmende Resistenz der untersuchten Bakterienstämme hin. Eine Resistenz liegt vor, wenn die MHK höher als die maximale in vivo erreichbare, nicht toxische Plasma- oder Gewebekonzentration ist (Dörries et al., 2014).

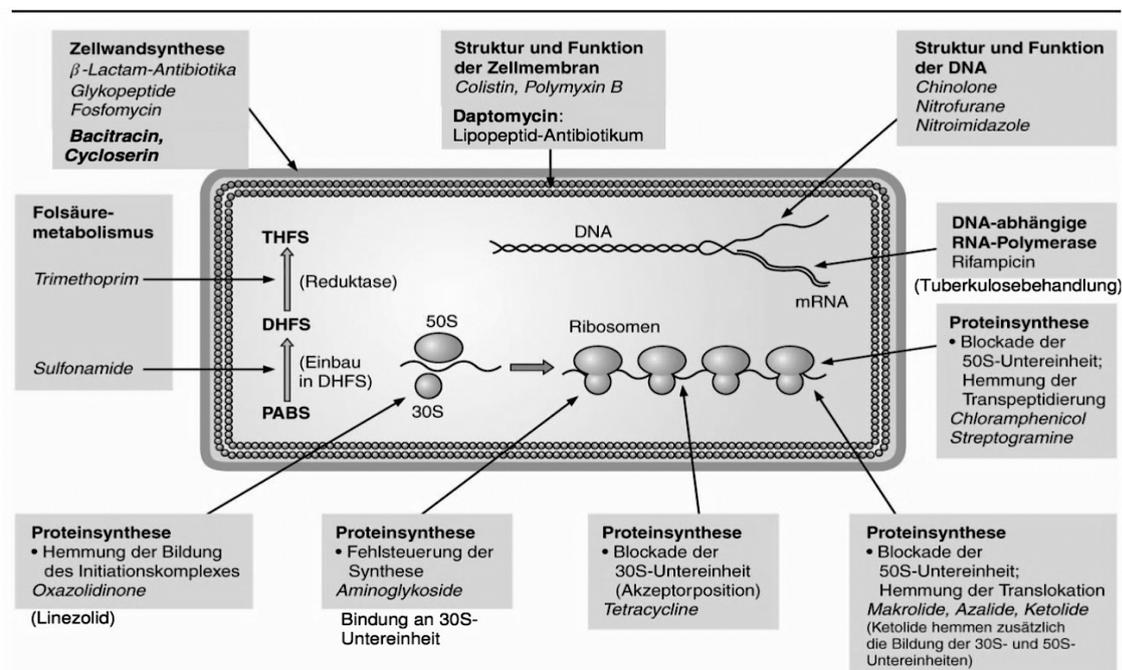


Abbildung 6: Angriffspunkte antibakteriell wirksamer Wirkstoffe

(Quelle: Uniklinik Düsseldorf, 2014)

Bei der antibiotischen Pharmakotherapie sind zwei Behandlungsstrategien möglich: eine empirische (kalkulierte) Antibiotikatherapie und eine gezielte Antibiotikatherapie. Die empirische Therapie richtet sich gegen ein breites Spektrum möglicher Erreger und kommt vor allem bei schweren Infektionen zum Einsatz, wenn es nicht möglich ist, die Erregerbestimmung abzuwarten. Im Gegensatz dazu bekämpft eine gezielte Antibiotikatherapie genau den einen durch ein Antibiogramm bestimmten Erreger. Die antibiotische Behandlung erfolgt i. d. R. als Monotherapie mit einzelnen Wirkstoffen. Eine Kombinationstherapie mehrerer Substanzen kann unter bestimmten Bedingungen gerechtfertigt sein. Dazu gehört u. a. die Behandlung schwersten Infektionen wie z. B. einer ambulant erworbenen Pneumonie, um das Wirkspektrum der einzelnen Wirkstoffe zu erweitern und z. B. Mischinfektionen mit Aerobiern und Anaerobiern zu bekämpfen. Durch die Kombinationstherapie kann auch die antibakterielle Wirksamkeit einzelner synergistischer Wirkstoffe erweitert werden. So wird Sulfamethoxazol ausschließlich in Kombination mit Trimethoprim eingesetzt. Eine Kombinationstherapie kann auch erfolgen, um eine schnelle Resistenzentwicklung wie z. B. in der Tuberkulosetherapie zu verhindern.

Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika ist nur bei wenigen Indikationen sinnvoll und berechtigt. Durch eine sog. Umgebungsprophylaxe können Gesunde vor Infektionen geschützt werden, wenn sie Kontakt mit Menschen mit einer Meningokokken- oder *Haemophilus-influenzae*-Meningitis hatten. Rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei Frauen kann durch eine Langzeittherapie mit Trimethoprim oder Nitrofurantoin vorgebeugt werden. Bei operativen Eingriffen kann eine perioperative Antibiotikatherapie Wundinfektionen vorgebeugen. Weiterhin können bei HIV-Patienten durch eine präventive Behandlung mit Antibiotika *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonien verhindert werden (Graefe et al., 2011).

Wenn Antibiotika verordnet und eingenommen werden, müssen besondere epidemiologische Aspekte beachtet werden. Dies sind die sog. „Kollateralschäden“ von Antibiotika. Darunter versteht man die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes, die über die Schäden für den einzelnen Patienten im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hinausgehen. Es geht einerseits um die Resistenzentwicklung bei Antibiotika, die einen hohen Stellenwert bei der Therapie schwerer Infektionen haben. Andererseits wird befürchtet, dass Antibiotika auch einen Vorschub bei der Resistenzentwicklung anderer Antibiotikaklassen leisten könnten. Epide-

miologisch bedeutsam wäre in diesem Kontext ein Zusammenhang eines Antibiotikums mit dem Auftreten von ESBL(Extended spectrum betalactamases)-Keimen oder MRSA (methicillinresistente *S. aureus*) oder VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken). Wichtig ist es auch, dass alle Antibiotika eine Colitis durch *C. difficile* induzieren können. Ein höheres Risiko hierfür durch eine antibiotische Substanz würde auch zu einem Kollateralschaden führen (Wagenlehner et al., 2011).

3.2.2 Substanzklassen

In der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen (WIdO, 2013) sind unter dem Punkt J „Antiinfektiva zur systemischen Anwendung“ 253 antibiotische Wirkstoffe und deren Kombinationen gelistet. Am deutschen Markt waren Ende 2013 (Stand 15.12.2013, Quelle: Lauer-Taxe) 2.263 und Ende 2014 (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15.12.2014) 2.218 verschiedene antibiotische Präparate⁸ verfügbar (alle verfügbaren Präparate mit ATC J01, inkl. Reimporte). Die ATC-Klassifikation der Antibiotika sowie ihr Wirkmechanismus sind in Tabelle 4 dargestellt.

⁸ Das Wort „Präparat“ wird in dieser Arbeit synonym für den Begriff „Fertigarzneimittel“ nach § 4 Absatz 1 Arzneimittelgesetz benutzt.

Tabelle 4: Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC J01)
(erstellt nach WIdO, 2013; Otto et al., 2015)

ATC-Code/Antibiotikaklasse Wirkstoffe*	Wirkmechanismus
J01A Tetracycline	
Doxycyclin, Chlortetracyclin (t), Tetracyclin, Minocyclin, Tigecyclin (p), Oxytetracyclin (t)	Hemmung der Proteinsynthese
J01B Amphenicole	
Chloramphenicol (t)	Hemmung der Proteinsynthese
J01C Betalactam-Antibiotika, Penicilline	
J01CA Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum	
Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin (p), Piperacillin (p)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01CE Betalactamase-sensitive Penicilline	
Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01CF Betalactamase-resistente Penicilline	
Flucloxacillin	Hemmung der Zellwandsynthese
J01CG Betalactamase-Inhibitoren	
Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam	Hemmung der Zellwandsynthese
J01D Andere Betalactam-Antibiotika	
J01DB Cephalosporine	
<u>1. Generation:</u> Cefalexin, Cefazolin (p), Cefadroxil <u>2. Generation:</u> Cefuroxim, Cefaclor <u>3. Generation:</u> Cefotaxim (p), Ceftazidim (p), Ceftriaxon (p), Cefixim, Cefpodoxim, Ceftibuten <u>4. Generation:</u> Cefepim (p)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01DF Monobactame	
Aztreonam (p)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01DH Carbapeneme	
Doripenem (p), Meropenem (p), Imipenem (p)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01E Sulfonamide und Trimethoprim	
Trimethoprim, Sulfamethoxazol und Trimethoprim (Cotrimoxazol)	Hemmung des Folsäuremetabolismus

Fortsetzung auf Seite 34

Fortsetzung Tabelle 4: Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC J01)

(erstellt nach WIdO, 2013; Otto et al., 2015)

ATC-Code/Antibiotikaklasse Wirkstoffe*	Wirkmechanismus
J01F Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	
J01FA Makrolide	
Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin	Hemmung der Proteinsynthese
J01FF Lincosamide	
Clindamycin	Hemmung der Proteinsynthese
J01FG Streptogramine	
In Deutschland nicht erhältlich	Hemmung der Proteinsynthese
J01G Aminoglykosid-Antibiotika	
Tobramycin (p, i), Gentamicin (p, t), Amikacin (p)	Hemmung der Proteinsynthese
J01M Chinolone	
Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin	Hemmung der Nukleinsäuresynthese
Andere Antibiotika J01X	
J01XA Glycopeptid-Antibiotika	
Vancomycin (p), Teicoplanin (p)	Hemmung der Zellwandsynthese
J01XB Polymyxine	
Colistin (i)	Schädigung der Zellmembran
J01XC Steroid-Antibiotika	
Fusidinsäure (t)	Hemmung der Proteinsynthese
J01XD Imidazol-Derivate	
Metronidazol	Schädigung der DNA
J01XE Nitrofurantoin-Derivate	
Nitrofurantoin	Hemmung der Nukleinsäuresynthese
J01XX Andere Antibiotika	
Fosfomycin, Nitroxolin	Hemmung der Zellwandsynthese
Linezolid, Daptomycin	Hemmung der Proteinsynthese
*nur in Deutschland verfügbare Wirkstoffe, (p): nur parenterale Gabe; (t): topische Anwendung, (i): inhalative Anwendung	

3.2.2.1 Tetracycline⁹

Tetracycline werden aus verschiedenen Streptomyces-Arten isoliert oder partial synthetisch hergestellt. Sie wirken bakteriostatisch, indem sie die Proteinsynthese der Bakterienzelle über eine Bindung an den Ribosomen inhibieren. Tetracycline sind wirksam gegen grampositive und gramnegative Bakterien wie Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Listerien, Chlamydien, Mykoplasmen, Borrelien. Zwischen den einzelnen Substanzen bestehen Kreuzresistenzen. Hohe Resistenzraten gegen Tetracycline bestehen bei Enterokokken, Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰. Dafür sind MRSA- und VRE-Stämme weiterhin empfindlich (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011). Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Tetracycline sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Chlortetracyclin wird bei entzündlicher Akne im Gesicht eingesetzt, Doxycyclin bei Akne papulo-pustulosa, Infektionen der Atemwege, des HNO-Bereiches, des Urogenitaltraktes, der Harnwege, des Magen-Darm-Trakts und der Gallenwege, sowie bei Syphilis (bei Penicillin-Allergie), Borreliosen wie Erythema chronicum migrans und Lyme-Disease, bei seltenen Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Meliodiose, Pest, Granuloma inguinale, Chlamydienkonjunktivitis, Trachom und bei Hauterkrankungen wie Rosacea.

Minocyclin ist indiziert zur Behandlung von Acne vulgaris, sowie von Infektionen der Atemwege, des HNO-Bereichs, des Urogenitaltraktes, des Magen-Darm-Traktes und der Gallenwege, von Rosacea, Chlamydien-Konjunktivitis, Trachom, Borreliosen, seltenen Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale, Leptospirose, Legionärskrankheit und zur Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Meningitiden.

Oxytetracyclin ist nur als topische ophthalmologische Zubereitung zur Therapie von Infektionen des vorderen Augenabschnittes wie Bindehaut-, Hornhaut- und Lidrandentzündung und des Gerstenkorns verfügbar.

⁹ Alle Angaben zu den verfügbaren Präparaten, die die Indikation, die Zulassung und den Wirkungsspektrum betreffen, wurden den aktuell verfügbaren Fachinformationen der einzelnen Präparate zum 01.05.2015 entnommen. Diese sind verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Listung der einzelnen Fachinformation verzichtet und für weitere Information auf die angegebenen Handelspräparate verwiesen.

¹⁰ Für häufig genannte Bakterien wie u. a. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae* wird nach der ersten Nennung im Text aus Gründen der Übersichtlichkeit die Kurzform verwendet: *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* etc.

Tetracyclin wird bei Fluor vaginalis und Kolpitis, bei Infektionen der Atemwege, des Urogenitaltraktes und des Magen-Darm-Traktes sowie bei Brucellose, Chlamydienkonjunktivitis, Trachom, Acne vulgaris und Rosacea eingesetzt.

Tigecyclin findet Anwendung bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen.

Tabelle 5 Verfügbare Tetracycline (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN* ¹¹)	Wirkspektrum
Chlortetracyclin AUREOMYCIN (t)	bakteriostatisch auf einige aerobe grampositive Bakterien (einschl. MRSA), zahlreiche aerobe gramnegative Bakterien und atypische Erreger
Doxycyclin DOXAKNE, ORAYCEA, (G)	
Minocyclin AKNOSAN, MINOCLIR, UDIMA, SKID	
Oxytetracyclin CORTI-BICIRON (t)	
Tetracyclin IMEX (t), MYSTECLIN (t, v), TEFILIN	
Tigecyclin TYGACIL (p)	
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (p): nur parenterale Gabe; (t): topische Anwendung, (i): inhalative Anwendung, (v): vaginale Anwendung	

3.2.2.2 Amphenicole

Der einzige verfügbare Wirkstoff Chloramphenicol wird im ambulanten Bereich ausschließlich topisch bei schweren Bindehaut- und Hornhautinfektionen eingesetzt. Er bindet an die bakteriellen Ribosomen und hemmt dadurch die Proteinsynthese. Chloramphenicol besitzt ein breites Spektrum und ist ein Reserveantibiotikum im stationären Bereich (Fachinfo: Ursapharm, 2015).

¹¹ Zur leichteren Lesbarkeit werden die Handelsnamen der Fertigarzneimittel in den Tabellen durch Großbuchstaben kenntlich gemacht. Auf die Aufführung des ®-Zeichens (Registered Trademark) wird hierbei verzichtet.

3.2.2.3 Betalactam-Antibiotika

Zu den Betalactam-Wirkstoffen, die sich chemisch durch eine β -Lactam-Ring-Struktur auszeichnen, gehören fünf Wirkstoffgruppen: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame und die Betalactamase-Hemmstoffe. Betalactam-Antibiotika hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, indem sie die Transpeptidasen irreversibel durch eine kovalente Bindung an das katalytische Zentrum hemmen und somit die Quervernetzung des bakteriellen Mureingerüsts verhindern. Bakterien, die die Enzyme Betalactamasen produzieren, sind gegen diese Wirkstoffe unempfindlich, da diese Enzyme den β -Lactam-Ring öffnen und die antibiotische Wirksamkeit aufheben. Daher besteht bei manchen Bakterien, die von Natur aus Betalactamasen produzieren, eine primäre Resistenz gegen Betalactam-Antibiotika. Die genetische Information dafür kann auf den bakteriellen Chromosomen oder auf Plasmiden gespeichert sein. Eine sekundäre Resistenz kann sich entwickeln, indem die Enzymexpression durch eine antibiotische Behandlung induziert wird. Diese bildet sich langsam und beruht auf Veränderungen der Penicillin-Bindeproteine oder der Bakterienmembran (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Penicilline

Schon im Jahr 1928 entdeckte Sir Alexander Fleming die Wirksamkeit der Stoffwechselprodukte eines Schimmelpilzes (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium notatum*) gegen Staphylokokken. In den 1940er Jahren wurde die Struktur dieser Produkte von Howard Florey und Ernst Chain aufgeklärt, was den Startschuss für eine Gewinnung von Penicillin (Benzylpenicillin, Penicillin G) aus mutierten Stämmen des *Penicillium chrysogenum*s und damit für seine Massenproduktion gab. So wurde die erste antibiotische Substanz geboren. Später wurde durch die Isolierung von 6-Aminopenicillansäure die Synthese weiterer partialsynthetischer Penicilline vorangetrieben. Dadurch konnten Substanzeigenschaften wie u. a. Säurestabilität, Halbwertszeiten und Bioverfügbarkeit, aber auch das Wirkspektrum verbessert werden (Friedrich, 2006).

Heute sind diverse Substanzen dieser Gruppe verfügbar. Während Penicillin G nur parenteral als Benzathin-Penicillin G verabreichbar ist, sind die Phenoxypenicilline sowie einige Vertreter der Amino- und der Isoxazolympenicilline auch peroral verfügbar. Die meisten Penicilline werden vor allem renal eliminiert und kaum metabolisiert. Sie können weder die Blut-Hirn-Schranke noch die Zellmembranen überwinden, so dass sie nicht ZNS-gängig sind und gegen intrazelluläre Bakterien wie Legionellen oder Chlamydien unwirksam sind.

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW¹²) bei Penicillinen ist die Penicillin-Allergie, die sich in allergischen Reaktionen aller Art und Schwere äußern kann. Es können Urtikaria, Ödeme, Fieber, Hämolyse, Blutbildveränderungen (Neutropenie, Eosinophilie, Agranulozytose, Anämie, Thrombozytopenie), aber auch ein anaphylaktischer Schock sowohl bei der parenteralen als auch bei der peroralen Gabe auftreten. Bei Patienten mit Penicillin-Allergien sind Kreuzallergien zu den Cephalosporinen hinreichend bekannt.

Die Aminopenicilline sowie ihre Kombinationen mit Betalactamase-Hemmern werden bei Infektionen im HNO-Bereich, der oberen und unteren Atemwege, der Haut und Weichteilgewebe eingesetzt. Sultamicillin und Ampicillin können auch bei Gonorrhoe angewendet werden, Amoxicillin ist ein Bestandteil der Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori*. Piperacillin (in Kombination mit Tazobactam) und Mezlocillin sind nur parenteral verfügbar und werden v. a. bei nosokomialen Infektionen eingesetzt.

Benzylpenicillin wird parenteral bei rheumatischem Fieber, Meningitis, Syphilis, Diphtherie, Pneumonie, Infektionen im HNO-Bereich und im Mund-Kiefer-Bereich sowie bei Erysipel angewendet, während das peroral verfügbare Penicillin V bei Infektionen im HNO-Bereich und im Zahn-Mund-Kiefer-Bereich, bei Infektionen der Haut, bei Infektionen durch betahämolisierende Streptokokken (Scharlach, Erysipel), bei Lymphadenitis und Lymphangitis und zur Endokarditis-Prophylaxe indiziert ist.

Flucloxacillin wird bei Infektionen der Haut, der Schleimhäute, der Weichteilgewebe, der Atemwege, der Knochen und des Knochenmarks mit Penicillinase-

¹² UAW wird in dieser Arbeit analog der Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) synonym für eine Nebenwirkung verwendet, die eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf die Anwendung eines Arzneimittels ist. Sie kann bei bestimmungsgemäßem Gebrauch oder in Folge eines Medikationsfehlers auftreten.

positiven Staphylokokken eingesetzt.

Die Wirkstoffe Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam gehören zu den Betalactamase-Inhibitoren. Diese gehen eine kovalente Bindung mit den Betalactamasen ein und hemmen dadurch irreversibel ihre enzymatische Aktivität. Die Betalactamase-Hemmer besitzen keine eigene antibiotische Wirksamkeit und werden daher nur in Kombination mit Antibiotika verabreicht. Dadurch erhöhen sie die antibiotische Potenz und das Wirkspektrum der Partnersubstanz, so dass auch Betalactamase-produzierende Erreger wie Staphylokokken, *Moraxella catarrhalis* und *H. influenzae* bekämpft werden können. Während Sulbactam mit jedem Betalactam-Antibiotikum kombiniert werden kann, wird Clavulansäure nur mit Amoxicillin und Tazobactam nur mit Piperacillin verabreicht (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011). Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Penicilline sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Cephalosporine

Cephalosporine sind Abkömmlinge der 7-Aminocephalosporansäure. In der Natur kommen sie im Schimmelpilz *Acremonium chrysogenum* (früher: *Cephalosporium acremonium*) als Cephalosporin-C vor. Cephalosporin-C hat eine chemische Struktur, die der Struktur von Penicillin G ähnelt. Es hat als antibiotische Substanz keine günstigen pharmakologischen Eigenschaften, dient aber als Grundsubstanz zur Herstellung partialsynthetischer Cephalosporine. Die einzelnen, im Handel verfügbaren Cephalosporine unterscheiden sich durch die chemischen Substituenten in ihrer Molekülstruktur. Es sind parenteral und peroral anwendbare Cephalosporine verfügbar, die zwar alle bakterizid wirksam sind, sich aber in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften und ihrem Wirkspektrum durchaus unterscheiden. Je nach ihrer zeitlichen Entwicklung und Wirksamkeit werden die Wirkstoffe in Generationen unterteilt (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Tabelle 6: Verfügbare Penicilline (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoffgruppe und Wirkstoffe (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	
<p><i>Aminopenicilline</i> Ampicillin AMPICILLIN ratio; Amoxicillin AUGMENTAN; (G)</p> <p><i>Acyloaminopenicilline</i> Mezlocillin MEZLOCILLIN CARINO;</p>	<p><u>Grampositive Erreger:</u> Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken (penicillinase-negativ), <i>Bacillus anthracis</i>, Clostridien, Corynebakterien; Enterokokken, Listerien</p> <p><u>Gramnegative Erreger:</u> Gonokokken, Meningokokken, <i>H. influenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, Salmonellen, Shigellen, <i>H. pylori</i></p> <p><u>Gramnegative Aerobier:</u> Spirochäten (u.a. Borrelien)</p> <p><u>Gramnegative Anaerobier:</u> Fusobakterien; <u>Mezlocillin:</u> zusätzlich Enterobakterien und Pseudomonaden</p>
<p><i>Kombinationen:</i> Ampicillin/Sulbactam AMPI/SULBAC; Amoxicillin/Clavulansäure AUGMENTAN, INFECTOMOX, (G) Piperacillin/Tazobactam (p) TAZOBAC; Sultamicillin UNACID PD</p>	<p>wie Aminopenicilline</p> <p><u>Piperacillin:</u> zusätzlich Enterobakterien und Pseudomonaden <u>Sultamicillin:</u> zusätzlich Klebsiellen, <i>Proteus</i> spp., Enterobacter, Anaerobier, <i>M. catarrhalis</i></p>
Betalactamase-sensitive Penicilline	
<p>Benzylpenicillin (Penicillin G, als Depotform Benzathin-Penicillin) INFECTOCILLIN PARENT; PENDYSIN; TARDOCILLIN</p>	<p><u>Grampositive Kokken:</u> Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken (penicillinase-negativ)</p> <p><u>Gramnegative Kokken:</u> Gonokokken, Meningokokken</p> <p><u>Grampositive Stäbchen:</u> <i>Bacillus anthracis</i>, Clostridien, Corynebakterien</p> <p><u>Gramnegative Aerobier:</u> Spirochäten (u.a. Borrelien)</p> <p><u>Gramnegative Anaerobier:</u> Fusobakterien</p>
<p>Phenoxymethylpenicillin („Oralpenicillin“, Penicillin V; als Depotform Benzathin-Penicillin) INFECTOCILLIN, (G)</p>	<p>Wie Penicillin G</p>
Betalactamase-resistente Penicilline	
<p><i>Isoxazolylpenicilline</i> Flucloxacillin STAPHYLEX</p>	<p>Penicillinasepositive Staphylokokken</p>
<p>*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (p): nur parenterale Gabe; (t): topische Anwendung, (i): inhalative Anwendung, (v): vaginale Anwendung</p>	

Einige Bakterienarten sind primär resistent gegen die meisten Cephalosporine. Dazu gehören z. B. Clostridien, Chlamydien, Enterokokken, Listerien, Mykobakterien, Mykoplasmen, methicillinresistente Staphylokokken und einige Streptokokken. Die sekundären Resistenzen gegen Cephalosporine beruhen vor allem auf der Ausbildung bakterieller Enzyme – Cephalosporinasen. Diese bauen die Substanzen ab und verhindern dadurch ihre Wirksamkeit. Die meisten Cephalosporine werden im menschlichen Körper nicht oder nur geringfügig metabolisiert. Zu 60 bis 90 % werden die Substanzen renal ausgeschieden. Zu den häufigsten UAW gehören allergische Reaktionen aller Schweregrade sowie gastrointestinale Störungen. Es bestehen Kreuzallergien mit den Penicillinen (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Eine wichtige Eigenschaft der Cephalosporine ist die Stabilität gegenüber Betalactamasen: es wird zwischen Cephalosporinen mit und ohne erhöhte Stabilität gegenüber Betalactamasen gramnegativer Keime unterschieden. Diese Keime besitzen eine plasmidcodierte konstitutiv exprimierte Betalactamase. Ohne erhöhte Betalactamasestabilität dagegen sind die Substanzen Cefazolin, Cefaclor, Cefadroxil und Cefalexin. Diese gehören zu den sog. Basis-Cephalosporinen und sind v. a. gegen Streptokokken und Staphylokokken wirksam. Weiterhin besitzen gramnegative Erreger eine zweite chromosomal codierte Betalactamase, deren Expression erst durch eine Cephalosporin-Gabe induziert wird. Diese Betalactamase kann die Cephalosporine der 2. und der 3. Generation inaktivieren. Hierbei handelt es sich um eine sekundär entwickelte Resistenz. Gegen die Penicillinasen (bakterielle Enzyme der Betalactamase-Klasse) sind Cephalosporine weitestgehend stabil.

Die „Basiscephalosporine“ der 1. Generation sowie die „Intermediärcephalosporine“ der 2. Generation sind bei Infektionen mit Staphylokokken und Streptokokken der oberen und unteren Atemwege, der Haut und Weichteilgewebe, der Niere, der Harnwege, der Geschlechtsorgane und der Gallenwege sowie bei Sepsis indiziert, Cefazolin wird auch zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt. Die 3. Generation stellen die sog. „Breitspektrumcephalosporine“ dar, die bei schweren Infektionen der Atemwege, der Haut und Weichteilgewebe, der Niere, der Harnwege, der Geschlechtsorgane, der Knochen und Gelenke, des Bauchraumes, des ZNS, bei Borreliose, Sepsis und zur perioperativen Prophylaxe indiziert sind. Ein Sonderfall

sind die „Pseudomonaden-Cephalosporine“ Ceftazidim und Cefepim, die aufgrund ihrer guten Wirksamkeit gegen Pseudomonaden bei nosokomialen und komplizierten Infektionen sowie beim neutropenischen Fieber angewendet werden. Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Cephalosporine sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verfügbare Cephalosporine (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Generation, Wirkstoffe (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
1. Generation „Basiscephalosporine“ Cefalexin CEPHALEX Cefazolin (p) BASOCEF; (G) Cefadroxil GRUENCEF; (G)	Staphylokokken und Streptokokken <u>Grampositive Erreger</u> : wirksamer als 2. und 3. Generation
2. Generation „Intermediärcephalosporine“ Cefuroxim (p) ZINACEF; (G) Cefuroximaxetil ELOBACT; (G) Cefaclor INFECTOCEF; PANORAL; (G)	v.a. gramnegative Erreger wie <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>H. influenzae</i>
3. Generation „Breitspektrumcephalosporine“ Cefotaxim (p) CLAFORAN; (G) Ceftazidim (p) FORTUM; (G) Ceftriaxon (p) ROCEPHIN; (G) Cefixim SUPRAX; (G) Cefpodoxim ORELOX; PODOMEXEF; (G) Ceftibuten KEIMAX	<u>Gramnegative Erreger</u> : noch breiteres Spektrum als 2. Generation (auch Meningokokken, Gonokokken), Borrelien Schwache Wirkung gegen Pseudomonaden, außer Ceftazidim
4. Generation „Pseudomonaden-Cephalosporine“ Cefepim (p) MAXIPIME	Zusätzlich stark wirksam gegen Pseudomonaden
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (p): parenterale Gabe	

Monobactame

Der einzige Vertreter dieser Gruppe ist der Wirkstoff Aztreonam, der vollsynthetisch hergestellt wird. Aztreonam weist eine bakterizide Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien auf, ist aber unwirksam bei grampositiven Keimen und Anaerobiern und wird daher zur Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch *P. aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose angewendet (Gilead Sciences GmbH, 2009).

Carbapeneme

Zu den Carbapenemen gehören vier Wirkstoffe, die ausschließlich parenteral verabreicht werden. Alle Carbapeneme stammen von der Substanz Thienamycin, die von *Streptomyces cattleya* hergestellt wird, und werden durch chemische Modifizierung pharmakokinetisch verbessert. Da sie ein sehr breites Wirkspektrum aufweisen, werden sie als Reserveantibiotika angesehen und sollen ausschließlich stationär eingesetzt werden. Alle vier Wirkstoffe sind stabil gegenüber Betalactamasen. Nur Imipenem kann von bestimmten Betalactamasen angegriffen werden, die von Klebsiellen und Pseudomonaden exprimiert werden. Der Wirkungsmechanismus der Carbapeneme beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese, indem die Penicillin-bindenden Proteine (PBP) wie z. B. Transpeptidasen gehemmt werden. Imipenem wird ausschließlich in einer fixen Kombination mit dem Enzyminhibitor Cilastatin (Gewichtsverhältnis 1:1) verabreicht, um seine schnelle renale Elimination zu verhindern.

Imipenem (mit Cilastatin) wird bei komplizierten Infektionen des Bauchraumes, der Nieren und ableitenden Harnwege, der Haut und Weichteilgewebe, der Knochen und Gelenke, der Geschlechtsorgane, der Atemwege sowie bei Sepsis angewendet.

Meropenem ist zur Therapie von Pneumonien, bakteriellen Infektionen bei zystischer Fibrose, komplizierten Infektionen des Bauchraumes, der Nieren und ableitenden Harnwege, der Haut und Weichteilgewebe, der Knochen und Gelenke, der Geschlechtsorgane, bei bakterieller Meningitis und neutropenischem Fieber zugelassen.

Ertapenem und Doripenem werden bei nosokomiale Pneumonien (einschließlich Beatmungspneumonien) und bei komplizierten intraabdominellen Infektionen und Harnwegsinfektionen eingesetzt. Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Carbapeneme sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Verfügbare Carbapeneme (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Imipenem/Cilastatin (p) ZIENAM; (G)	bakterizid gegen grampositive und gramnegative Bakterien
Meropenem (p) MERONEM; (G)	bakterizid gegen die meisten aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterien (u.a. <i>P. aeruginosa</i>) sowie gegen Anaerobier
Ertapenem (p) INVANZ	bakterizid gegen die meisten aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie gegen Anaerobier
Doripenem (p) DORIBAX	bakterizid gegen gram-positiven und gramnegativen Bakterien
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (p): nur parenterale Gabe	

3.2.2.4 Sulfonamide und Trimethoprim

Sulfonamide wirken bakteriostatisch auf Bakterien im Vermehrungsstadium. Sie hemmen die Synthese von Tetrahydrofolsäure, indem sie kompetitiv p-Aminobenzoessäure verdrängen. Da Tetrahydrofolsäure als essentielles Substrat für die Synthese von Purinnukleotiden und Thymidin als Bausteine der DNA fungiert, wird durch Sulfonamide die Neubildung von DNA und RNA inhibiert, so dass sich die Bakterien nicht mehr vermehren können.

Einige der Sulfonamide können peroral gar nicht resorbiert werden. Sulfasalazin wird im Darm resorbiert und biliär wieder ausgeschieden, so dass es Anwendung bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa findet (daher hat es die ATC-Codierung A07EC01 als intestinales Antiphlogistikum).

Der Sulfonamid-Wirkstoff Sulfamethoxazol wird nur in fixer Kombination mit Trimethoprim verabreicht (Name der fixen Kombination: Cotrimoxazol¹³). Beide Einzelsubstanzen wirken bakteriostatisch über die Hemmung der Synthese von Tetrahydrofolsäure. Zusammen verabreicht entwickeln sie eine synergistische Wirksamkeit und wirken bakterizid auf aerobe grampositive (einschließlich MRSA) und gramnegative Bakterien sowie einige atypische Bakterien.

Sulfadiazin ist zur Therapie der Toxoplasmose zugelassen, während Sulfamethoxazol in fester Kombination mit Trimethoprim bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege inkl. *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, des HNO-Traktes (außer

¹³ Cotrimoxazol wird in dieser Arbeit synonym für die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol verwendet.

Streptokokken-Angina), der Nieren und der ableitenden Harnwege, des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum, des Magen-Darm-Trakts inklusive Shigellose, Reisediarrhoe und Typhus-Dauerausscheider indiziert ist.

Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Sulfonamide sowie Trimethoprim-Präparate sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Verfügbare Sulfonamide und Trimethoprim-Präparate
(Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Sulfadiazin SULFADIAZIN HEYL	wirksam gegen Protozoen (<i>Toxoplasma gondii</i>) und gegen einige Bakterien (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Proteus-Arten) und Pilze (<i>Candida albicans</i>)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol KEPINOL; (G)	bakterizid auf aerobe grampositive (einschl. MRSA) und gramnegative Bakterien, einige atypische Bakterien und gegen den Pilz <i>P. jirovecis</i> wirksam
Trimethoprim INFECTOTRIMET	bakteriostatisch auf aerobe grampositive und gramnegative Bakterien
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika	

Das Diaminopyrimidin Trimethoprim hemmt selektiv das bakterielle Enzym Dihydrofolatreduktase und dadurch auch die Folsäuresynthese der bakteriellen Zelle. Trimethoprim wird als Monosubstanz oder in Kombination mit Sulfonamiden zur antibakteriellen Therapie angewendet. Trimethoprim wirkt bakteriostatisch auf aerobe grampositive und gramnegative Bakterien und ist als Monotherapie zur Therapie und Langzeitprophylaxe unkomplizierter Harnwegsinfekten zugelassen.

Das Antibiotikum Cotrimoxazol stellt eine fixe Arzneistoff-Kombination der Wirkstoffe Sulfamethoxazol und Trimethoprim im Gewichtsverhältnis 5:1 dar. Verfügbar sind die Kombinationen von 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim. Die optimale synergistische Wirksamkeit dieser Kombination erfolgt bei einem Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Konzentrationsverhältnis von etwa 20:1. Dieses Verhältnis wird auch bei einer peroralen Gabe von Cotrimoxazol auf Grund der unterschiedlichen Verteilung der zwei Substanzen im Körper erreicht. Die Kombination beider Wirkstoffe führt zu einem synergistischen Effekt durch den Eingriff in den bakteriel-

len Folsäure-Stoffwechsel der Bakterienzelle an zwei verschiedenen Stellen. Dadurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden, die als essenzielles Substrat für die Synthese von Purinen und Thymidin als Bausteine der DNA benötigt wird. Die Enzyminhibition durch Sulfamethoxazol erfolgt nur spezifisch im Bakterienstoffwechsel, während Trimethoprim theoretisch auch in menschlichen Zellen die Folsäurereduktase hemmen könnte. Dafür sind jedoch deutlich höhere Konzentrationen des Wirkstoffs erforderlich als die, die gegen Bakterien eingesetzt werden (Otto et al., 2015).

Die Wirksamkeit von Cotrimoxazol geht über den rein additiven Effekt beider Substanzen hinaus: in Monotherapien wirken beide bakteriostatisch, Cotrimoxazol wirkt in den erreichbaren Plasma- und Gewebekonzentrationen bakterizid. Daher ist das Wirkungsspektrum von Cotrimoxazol zwar breiter als bei Trimethoprim und umfasst eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Erregern, aber auch wesentlich stärker abhängig von der Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Trimethoprim als von der Empfindlichkeit gegenüber Sulfamethoxazol. Bei der Kombination ist, zumindest in vitro, die Resistenzentwicklung langsamer als bei den Einzelsubstanzen. Die Resistenzen gegenüber Sulfonamiden sind i. d. R. plasmidcodiert, während bei den Diaminopyrimidinen die chromosomalen Resistenzen überwiegen. Zwischen Sulfamethoxazol und anderen Sulfonamiden bestehen weitgehende Kreuzresistenzen. Das einzige auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbare Trimethoprim-Präparat ist in Tabelle 9 aufgeführt.

3.2.2.5 Makrolide

Das erste Makrolidantibiotikum Erythromycin wurde in den 1950er Jahren aus Kulturen von *Streptomyces erythreus* isoliert. Mittlerweile stehen auch weitere Substanzen zur Verfügung, die z. T. partialsynthetisch hergestellt werden. Makrolide binden reversibel an das bakterielle Ribosom und hemmen dadurch die Proteinsynthese. Sie wirken bakteriostatisch auf aerobe grampositive Erreger wie Streptokokken, auf einige aerobe und anaerobe gramnegative Keime sowie auf atypische Bakterien (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Azithromycin ist zur Therapie von Infektionen der oberen und unteren Atemwege, der Haut und der Weichteile und von unkomplizierten Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* zugelassen. Clarithromycin wird bei ambulant erworbenen Pneumonien einschließlich durch die atypischen Keime Chlamydia, Mycoplasma oder Legionella verursachter Pneumonien sowie bei akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis sowie bei Pharyngitis, Tonsillitis und akuter bakterieller Sinusitis eingesetzt.

Roxithromycin kann zusätzlich dazu auch bei Haut- und Weichteilinfektionen wie Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel, Urethritis, Zervizitis und Zervikovaginitis angewendet werden. Der Einsatz von Erythromycin erfolgt bei Acne vulgaris, bei Infektion der unteren Atemwege, des HNO-Bereichs, bei Erysipel, Scharlach, als Alternative zu Penicillin bei einer Penicillinallergie, bei Einschlusskörperchen-Konjunktivitis und Trachom verursacht durch *C. trachomatis*, bei Diphtherie, bei Urethritis durch *C. trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum* und bei Syphilis.

Spiramycin ist bei Staphylokokkeninfektion nach vorheriger mikrobiologischer Auswertung, wenn Erythromycin, betalaktamasefeste Penicilline oder Cephalosporine nicht wirksam sind, bei Tonsillo-Pharyngitis und bronchopulmonalen Infektionen, wenn andere wirksame Antibiotika nicht anwendbar sind, bei akuter Toxoplasmose, vor allem in der Frühschwangerschaft (Behandlungsbeginn vor der 20. Schwangerschaftswoche), sowie bei akuter Toxoplasmose der Augen indiziert.

Telithromycin wird bei Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereichs, bei denen auf Grund der Anamnese des Patienten oder nationaler und/oder regionaler Resistenzdaten eine Resistenz gegen Betalactam-Antibiotika und/oder Makrolide bekannt ist oder vermutet werden kann, und die durch das antibakterielle Spekt-

rum von Telithromycin erfasst werden, zugelassen.

Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Makrolide sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Verfügbare Makrolide (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Azithromycin ZITHROMAX; (G) INFECTOAZIT (AT)	bakteriostatisch auf aerobe gramnegative Kokken, einige aerobe grampositive Kokken und atypische Bakterien
Clarithromycin KLACID; (G)	
Erythromycin INFECTOMYCIN; (G) AKNEMYCIN (t)	
Roxithromycin RULID; (G)	
Spiramycin ROVAMYCINE; SELECTOMYCIN	
Telithromycin KETEK	
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (AT): Augentropfen; (t): topische Anwendung	

3.2.2.6 Lincosamide und Streptogramine

Der einzige verfügbare Wirkstoff der Gruppe der Lincosamide in Deutschland ist Clindamycin. Clindamycin bindet an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und hemmt dadurch die Proteinsynthese. Die Substanz wirkt bakteriostatisch auf aerobe grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, atypische Bakterien und Anaerobier und ist bei Infektionen der Knochen und Gelenke, des HNO-Bereich, des Zahn- und Kieferbereichs, der unteren Atemwege, des Becken- und Bauchraumes, der weiblichen Geschlechtsorgane, der Haut und Weichteile sowie bei Scharlach und Acne vulgaris zugelassen. Streptogramine sind in Deutschland nicht verfügbar. Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Clindamycin-Präparate sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Verfügbare Lincosamide (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Clindamycin Sobelin; (G) BASOCIN (t); DUAC AKNE (t)	bakteriostatisch gegen grampositive Bakterien
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (t): topische Anwendung	

3.2.2.7 Aminoglykoside

Die erste und älteste Substanz dieser Gruppe, Streptomycin, ist auch eines der ältesten Antibiotika, da es schon 1943 aus *Streptomyces griseus* isoliert wurde. Die weiteren Vertreter der Aminoglykoside wie Gentamicine und Neomycine werden vorwiegend direkt aus Kulturen isoliert und z. T. partial synthetisch hergestellt. Je nach Schreibweise der Wirkstoffe kann ein Rückschluss auf ihre Herkunft gezogen werden. Wirkstoffe die aus Streptomyces-Arten isoliert werden, enden auf „ycin“. Solche die aus Micromonospora-Arten stammen tragen die Endung „icin“. Aminoglykoside haben eine bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Erreger, indem sie die Proteinsynthese der bakteriellen Zelle hemmen. Dabei begünstigen sie durch einen Angriff auf die 30S-Untereinheit der Ribosomen Lesefehler und den Einbau falscher Aminosäuren. Die Resistenzentwicklung bei Aminoglykosid-Antibiotika differiert stark bei den unterschiedlichen Substanzen, und kann sich entweder nach dem Penicillintyp oder nach dem Streptomycintyp manifestieren. Dabei werden im Regelfall die Substanzen enzymatisch inaktiviert. Zwischen den einzelnen Wirkstoffen bestehen häufig Kreuzresistenzen. Anaerobier sind primär resistent gegen Aminoglykoside. Bei Amikacin kommt es seltener zu Resistenzen als bei den anderen Aminoglykosiden, da es eine hohe Stabilität gegen die enzymatische Ausstattung gramnegativer Keime aufweist. Zu den häufigsten UAW der Aminoglykoside gehören die reversible Nephrotoxizität und die irreversible Ototoxizität. Auch immunallergische Reaktionen treten häufig auf (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Streptomycin wird parenteral bei pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose in Kombination mit anderen geeigneten Tuberkulostatika, bei Streptokokken- bzw.

Enterokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin G und bei Brucellose und Tularämie in Kombination mit Tetracyclinen angewendet.

Amikacin wird zur Behandlung schwerwiegender Infektionen durch Amikacinempfindliche Erreger eingesetzt, wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind. Dazu gehören nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonien, intraabdominelle Infektionen einschließlich Peritonitis, komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen einschließlich infizierter Brandwunden, bakterielle Endokarditis und postoperative intraabdominelle Infektionen.

Gentamicin wird topisch bei lokalisierten, kleinflächigen Hauterkrankungen, bei Entzündung des vorderen Augenabschnittes, bei denen gleichzeitig eine durch gentamicinempfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, sowie bei superinfizierten allergischen Entzündungen des äußeren Auges angewendet. Parenteral wird die Substanz bei Infektionen der Harn- und Geschlechtsorgane (mit Ausnahme der Gonorrhoe und Syphilis), bei nosokomialen Pneumonien, Endokarditis, intraabdominellen Infektionen, nosokomialer Sepsis, Meningitis durch gramnegative Erreger, Osteomyelitis und eitriger Arthritis eingesetzt. Kanamycin ist nur in topischen ophthalmologischen Zubereitungen verfügbar und wird zur lokalen Therapie von bakteriellen Infektionen der Lid-, Binde- und Hornhaut, von Wunden des äußeren Auges, von Verätzungen und Verletzungen und nach operativen Eingriffen angewendet.

Neomycin ist bei entzündlichen Hauterkrankungen, bei gleichzeitiger Superinfektion mit neomycinempfindlichen Erregern sowie bei Infektionen des vorderen Augenabschnittes z.B. bakterieller Konjunktivitis, bei entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes und nach chirurgischen Eingriffen am Auge zugelassen.

Der Einsatz von Streptomycin erfolgt bei pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose in Kombination mit anderen geeigneten Tuberkulostatika sowie bei Streptokokken- bzw. Enterokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin G und bei Brucellose und Tularämie in Kombination mit Tetracyclinen.

Tobramycin wird zur inhalativen Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge mit *P. aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose angewendet. Weiterhin

wird es parenteral bei Infektionen der Harnwege, nosokomialen Pneumonien, intraabdominellen Infektionen, nosokomialer Sepsis, Endokarditis, Meningitis durch gramnegative Erreger, Osteomyelitis und septischer Arthritis sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen eingesetzt.

Die Resistenzentwicklung bei Aminoglykosiden kann sich sehr schnell vollziehen, indem die Bakterienzellen Enzyme bilden, die die Wirkstoffe inaktivieren. Hierbei handelt es sich um eine plasmidvermittelte Resistenz. Eine weitere Möglichkeit stellt die durch Chromosomenmutation erworbene Resistenz dar, bei der eine verminderte Affinität zu der ribosomalen Bindungsstelle oder eine geänderte Membranpermeabilität herbeigeführt werden (Mutschler et al., 2012). Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Aminoglykoside sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Verfügbare Aminoglykoside (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Streptomycin (p) STREPTO FATOL	Bakteriostatisch, erst in höheren Konzentrationen bakterizid gegen Mykobakterien, Brucellen, <i>Yersinia pestis</i> und andere gramnegative Keime
Tobramycin TOBI, BRAMITOB (i) TOBRAZID (p) TOBRADEX (AT)	Bakterizid gegen die meisten aeroben gramnegativen (einschl. <i>P. aeruginosa</i>) und wenige aerobe grampositive Bakterien
Gentamicin GENCIN, REFOBACIN (p) DECODERM, DIPROGENTA (t) DEXAGENT (AT)	Wirksam gegen Staphylokokken, <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.
Kanamycin KANAMYTREX (AT)	
Neomycin JELLIN (t); DISPADEX (t)	Bakteriostatisch, erst in höheren Konzentrationen bakterizid gegen die meisten gramnegativen Bakterien
Amikacin (p) AMIKACIN B.Braun	Wirksam gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Erreger, auch bei Stämmen, die gegen Gentamicin resistent sind; schwach wirksam gegen Streptokokken und <i>H. influenzae</i>
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (AT): Augentropfen; (t): topische Anwendung; (i): inhalative Anwendung; (p): parenterale Anwendung	

3.2.2.8 Chinolone (Gyrasehemmer)

Chinolone werden synthetisch hergestellt. Sie wirken bakterizid, indem sie die Topoisomerasen vom Typ II und vom Typ IV hemmen. Die Topoisomerase Typ II wird auch Gyrase genannt, so dass die Chinolone häufig auch unter dem Namen Gyrasehemmer fungieren. Durch die Hemmung der bakteriellen Gyrase verhindern die Substanzen die erforderliche Entdrillung und Verdrillung der DNA in der Bakterienzelle, und dies führt bei empfindlichen Bakterien den Zusammenbruch des Stoffwechsels herbei. Die Chinolone der 1. Generation Nalidixinsäure, Pipemidsäure und Cinoxacin hatten ein schmales Wirkspektrum und sind in Deutschland nicht mehr verfügbar. Die Wirkstoffe der 2. Generation sind die sog. Fluorchinolone¹⁴. Diese weisen eine bessere Wirksamkeit auf. Das PEI unterteilt die Fluorchinolone in vier Gruppen. Zur Gruppe 1 gehört Norfloxacin, das vor allem als Harnwegstherapeutikum eingesetzt werden, da es gegen die meisten gramnegativen Keime inklusive *P. aeruginosa* wirksam ist. In die Gruppe 2 werden Ciprofloxacin, Enoxacin und Ofloxacin eingeteilt. Diese haben ein breiteres Wirkspektrum als Gruppe 1 gegen gramnegative Keime. Zur Gruppe 3 wird Levofloxacin gezählt, das das wirksame Enantiomer von Ofloxacin darstellt. Levofloxacin wirkt auch gegen grampositive Stämme wie *H. influenzae* und Enterobakterien sowie gegen atypische Erreger. Zur Gruppe 4 gehören Clinafloxacin, das in Deutschland nicht verfügbar ist, und Moxifloxacin, die das breiteste Wirkspektrum aufweisen und zusätzlich auch gegen Anaerobier und atypische Erreger wirksam sind (Graefe et al., 2011).

Häufige UAW beim Einsatz der Fluorchinolone sind gastrointestinale und zentralnervöse Störungen wie Erregungszustände und Krampfanfälle. Auch immunallergische und phototoxische Reaktionen können auftreten. Vor allem bei älteren Patienten kommen auch Tendopathien und Sehnenrupturen vor. Schwerwiegende UAW wie ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, tödliche Fälle durch akutes Leberversagen, benigne intrakranielle Hypertonie, Bänder- und Muskelrisse und Hörverlust, die vermehrt aufgetreten waren, führten 2012 zu einer Indikationseinschränkung bei Levofloxacin, die in einem Rote-Hand-Brief annonciert wurde (Sanofi, 2012).

¹⁴ Da in Deutschland nur Fluorchinolone verfügbar sind, wird in dieser Arbeit der Begriff „Fluorchinolone“ synonym für Chinolone verwendet.

Die Resistenzentwicklung gegen die Fluorchinolone beruht auf Chromosomenmutationen, bei denen sich die Empfindlichkeit der DNA-Gyrase bzw. die Membranpermeabilität ändern. Zwischen den einzelnen Substanzen bestehen Kreuzresistenzen (Mutschler et al., 2012).

Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Fluorchinolone sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verfügbare Fluorchinolone (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Ofloxacin FLOXAL; G (AT, AUS) TARIVID; (G)	bakterizid auf aerobe gramnegative, aerobe grampositive und atypische Bakterien
Ciprofloxacin CILOXAN (OHT, AT) CIPROBAY; (G)	bakterizid auf aerobe gramnegative Bakterien (einschl. <i>P. aeruginosa</i>) und wenige atypische Bakterien
Enoxacin ENOXOR	bakterizid auf aerobe gramnegative (einschl. <i>P. aeruginosa</i>) und wenige grampositive Bakterien (einschl. MRSA)
Norfloxacin BARAZAN; NORFLUXX; (G)	bakterizid auf aerobe gramnegative und wenige grampositive Bakterien
Levofloxacin TAVANIC; (G)	bakterizid auf aerobe gramnegative, grampositive, atypische Bakterien und wenige Anaerobier
Moxifloxacin AVALOX; (G)	
Nadifloxacin NADIXA (t)	
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika; (AT): Augentropfen; (AUS): Augensalbe; (OHT): Ohrentropfen; (t): topische Anwendung	

Ciprofloxacin ist zur Therapie von Atemwegsinfektionen durch gramnegative Bakterien wie Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder Bronchiektasen und Pneumonie, von chronischer eitriger Otitis media, bei akuter Verschlechterung der chronischen Sinusitis sowie bei Harnwegsinfektionen, Gonokokken-Urethritis und –Zervizitis, Epididymoorchitis einschließlich Fällen durch *Neisseria gonorrhoeae*, bei entzündlichen Erkrankungen des Beckens; von Infektionen des Gastrointesti-

naltrakts (z. B. Reisediarrhö), der Haut, des Weichteilgewebes, der Knochen und der Gelenke, von intraabdominellen Infektionen und zur Prophylaxe invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis* sowie bei Inhalation von Milzbrandernregern (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung) zugelassen.

Ofloxacin kann bei akuten, chronischen und rezidivierenden Infektionen der Atemwege durch *H. influenzae*, *S. aureus* oder andere gramnegative und multiresistente Erreger, bei Pneumonien verursacht durch Problemkeime wie z. B. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, bei chronischen und rezidivierenden Infektionen von Hals, Nase und Ohren, bei Infektionen der Weichteile, der Haut, der Knochen, des Bauchraumes und bei bakteriell bedingten Diarrhöen, die einer antibiotischen Behandlung bedürfen, eingesetzt werden. Es kann auch zur Therapie von Infektionen der Niere, der Harnwege und der Geschlechtsorgane angewendet werden.

Levofloxacin wird bei akuter bakterieller Sinusitis, akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, unkomplizierter Zystitis und zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung bei Lungenmilzbrand angewendet.

Enofloxacin ist zur Therapie von Infektionen der Nieren, der Harnwege und der Prostata, von Gonorrhö sowie von Infektionen der unteren und oberen Atemwege sowie der Haut und der Hautanhangsgebilde indiziert.

Norfloxacin ist nur bei komplizierten und unkomplizierten, akuten oder chronischen Infektionen der oberen und unteren Harnwege sowie bei Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit chirurgischen urologischen Eingriffen oder Nephrolithiasis zugelassen.

Moxifloxacin wird bei akuter bakterieller Sinusitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbener Pneumonie, leichten bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens (Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis) sowie bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen angewendet.

Nadifloxacin ist zur topischen Akne-Therapie verfügbar.

3.2.2.9 Glycopeptid-Antibiotika, Polymyxine und Steroid-Antibiotika

Die Glycopeptid-Antibiotika Teicoplanin und Vancomycin hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, indem sie mit hoher Affinität an die Oligopeptide binden, die für die Quervernetzung des Mureingerüsts verantwortlich sind. Somit wird die Elongation und Quervernetzung der Peptidoglycan-Ketten inhibiert. Die Wirkung ist bakterizid auf aerobe grampositive Bakterien (einschl. MRSA) und Anaerobier. Gegen Enterokokken wirkt Teicoplanin bakteriostatisch.

Teicoplanin ist bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, nosokomialen Pneumonien, ambulant erworbenen Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfektionen, infektiöser Endokarditis, Peritonitis, Diarrhö und Colitis durch Infektion mit *C. difficile* indiziert.

Vancomycin wird peroral bei Darmentzündungen wie antibiotikabedingte pseudomembranöse Enterokolitis oder Staphylokokken-Enterokolitis angewendet, während die parenterale Gabe bei Endokarditis, Infektionen der Knochen und der Gelenke, bei Pneumonie, Septikämie, Sepsis und Weichteilinfektionen bei Patienten mit einer Allergie gegen Betalactam-Antibiotika erfolgt.

Colistin gehört zu der Gruppe der Polymyxine. Es reagiert mit den Phospholipiden der bakteriellen Zytoplasmamembran und schädigt diese irreversibel. Die Substanz wirkt bakterizid auf aerobe gramnegative Bakterien einschließlich *P. aeruginosa*. Colistin hat eine Zulassung zur Inhalationsbehandlung bei Besiedelung und Infektionen der Lunge durch *P. aeruginosa* und zur Eradikation von *P. aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose. Weiterhin kann es zur Reduktion der gramnegativen Aerobier im Rahmen der selektiven Darmdekontamination eingesetzt werden.

Fusidinsäure ist das einzige verfügbare Steroid-Antibiotikum. Es hemmt die bakterielle Proteinbiosynthese und wirkt dadurch bakteriostatisch. Der Einsatz von Fusidinsäure erfolgt ausschließlich topisch bei bakteriell infizierten Ekzemen oder Dermatitis.

Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Glykopeptide, Polymyxine und Steroid-Antibiotika sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Verfügbare Glykopeptide, Polymyxine und Steroid-Antibiotika
(Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Glycopeptid-Antibiotika	
Teicoplanin TARGOCID (p)	bakterizid gegen grampositive Bakterien: Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Listerien, <i>C. difficile</i>
Vancomycin VANCO-CELL; VANCO-SAAR (p)	
Polymyxine	
Colistin PROMIXIN; COLIFIN (i) DIARÖNT	bakterizid auf aerobe gramnegative Bakterien
Steroid-Antibiotika	
Fusidinsäure (t) FUCIDINE, FUCICORT	bakteriostatisch auf einige aerobe grampositive Bakterien, v.a. Staphylokokken (einschl. MRSA), gramnegative Kokken und einige Anaerobier
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (t): topische Anwendung; (i): inhalative Anwendung; (p): parenterale Anwendung	

3.2.2.10 Andere Antibiotika

Metronidazol gehört zu den Nitroimidazolen und wird unter anaeroben Bedingungen durch die bakteriellen Enzyme zu hochreaktiven Nitrosoradikalen verstoffwechselt, die die bakterielle DNA angreifen und DNA-Strangbrüche und damit den Zelltod herbeiführen. Die Substanz wirkt gegen obligat anaerobe Bakterien und Protozoen.

Metronidazol ist bei Trichomoniasis, bakteriellen Vaginosen, Amöbiasis, Lambliasis, Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genital, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen und zur Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt zugelassen.

Das Antibiotikum Nitrofurantoin aus der Gruppe der Nitrofurane wird durch die bakteriellen Enzyme zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die aktive Substanz führt zur Adduktbildung mit der bakteriellen DNA und teilweise zu Strangbrüchen. Weiterhin werden zahlreiche Stoffwechselaktivitäten der Bakterienzelle gehemmt.

Nitrofurantoin wirkt vorwiegend bakteriostatisch und in höheren Konzentrationen bakterizid auf aerobe grampositive und aerobe gramnegative Bakterien (Otto et al., 2015). Präparate mit Nitrofurantoin werden bei der akuten, unkomplizierten Zystitis sowie als Reservemittel zur Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen bei Patienten mit angeborener oder erworbener Abflussbehinderung der Harnwege und zur Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen eingesetzt.

Fosfomycin ist ein substituiertes Phosphorsäurederivat, welches zwar von Streptomyceten gebildet, aber mittlerweile synthetisch hergestellt wird. Peroral wird es als Fosfomycin trometamol, einem Fosfonsäure-Epoxid, verabreicht. Fosfomycin weist die gleiche Struktur wie Phosphoenolpyruvat und hemmt dadurch das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von N-Acetylmuraminsäure, die am Aufbau der bakteriellen Zellwand beteiligt ist. Somit ist die Wirksamkeit von Fosfomycin durch die Hemmung des Zellwandaufbaus vorwiegend bakterizid, hängt aber vor allem von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Fosfomycin ist als einmalige perorale Gabe von 3 g zur Therapie der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Fosfomycin kann auch parenteral verabreicht werden, hierbei gilt es als Reserveantibiotikum bei schweren systemischen Staphylokokken-Infektionen sowie in Kombination mit Vancomycin bei MRSA-Infektionen (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Nitroxolin ist ein Antibiotikum mit antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus besteht in einer Chelatbildung mit zweiwertigen Kationen. In therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirkt Nitroxolin bakterizid gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven bakteriellen Erregern von Harnwegsinfektionen. Auf Grund des Wirkmechanismus ist eine Resistenzbildung in Form von Einzelschrittmutationen unwahrscheinlich. Das Wirkspektrum umfasst ferner mykotische Erreger wie z. B. humanpathogene Candida-Arten. Dabei beruht der Wirkmechanismus auf einer selektiven Hemmung bestimmter Enzyme, insbesondere der RNA-Polymerase. Bereits subinhibitorische Konzentrationen

hemmen die bakterielle Adhäsion. Nitroxolin wird zur Infektions- und Rezidivprophylaxe sowie bei akuten und chronischen Infektionen der ableitenden Harnwege (z. B. Zystitis, Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen eingesetzt (Otto et al., 2015).

Linezolid ist ein synthetisches Antibiotikum, das die bakterielle Proteinbiosynthese hemmt, indem es an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms bindet und dadurch die Anlagerung der 30S-Untereinheit sowie die Bindung der mRNA und tRNA verhindert. Die Substanz wirkt bakteriostatisch gegen grampositive Bakterien und kann auch gegen mehrfachresistente Problemkeime eingesetzt werden. Sie gilt als Reserve-Antibiotikum bei schweren, im Krankenhaus erworbenen Infektionen wie nosokomiale Pneumonie, ambulant erworbene Pneumonie, schwere Haut- und Weichteilinfektionen (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Das Lipopeptid Daptomycin durchdringt die Zytoplasmamembran, lagert sich ein und verursacht eine rasche Depolarisation. Dadurch werden die Protein-, die DNA- und die RNA-Synthese gehemmt und die Zellapoptose ausgelöst. Daptomycin hat eine bakterizide Wirkung auf grampositive Bakterien. Zugelassen ist die Substanz bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, rechtsseitiger infektiöser Endokarditis durch *S. aureus* sowie bei *S. aureus*-Bakteriämie (Otto et al., 2015; Graefe et al., 2011).

Die auf dem deutschen Markt zum 01.05.2015 verfügbaren Wirkstoffe der ATC-Gruppe „Andere Antibiotika“ sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Verfügbare andere Antibiotika (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)

Wirkstoff (HANDELSNAMEN*)	Wirkspektrum
Imidazol-Derivate	
Metronidazol CLONT; ARILIN; (G)	bakterizid gegen Bacteroides-Arten, Fusobakterien, anaerobe Kokken, Clostridien, Campylobacter; topisch bei Rosazea und perioraler Dermatitis
Nitrofurantoin-Derivate	
Nitrofurantoin FURADANTIN; (G)	vorwiegend bakteriostatisch und in höheren Konzentrationen bakterizid auf aerobe grampositive und aerobe gramnegative Bakterien
Andere Antibiotika	
Fosfomycin MONURIL; (G)	bakterizid auf Staphylokokken und gramnegative Keime
Nitroxolin NILOX midi; NITROXOLIN forte	bakterizid gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven bakteriellen Erregern von HWI, fungizid gegenüber <i>Candida</i> spp.
Linezolid ZYVOXID	abhängig vom Erregertyp bakteriostatisch oder bakterizid
Daptomycin CUBICIN	bakterizid auf grampositive Bakterien
*Auswahl der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe; (G): Generika	

3.2.3 Zulassung bei Harnwegsinfektionen

In Deutschland unterliegen Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) sind, einer Zulassungspflicht nach § 21 AMG. In der Zulassung sind die Anwendungsgebiete des Fertigarzneimittels aufgeführt, die von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigt wurden. Die Anwendungsgebiete listen die Indikationen oder auch die Patientengruppen auf, für die das Mittel angewendet werden soll. Unter einem sog. "Off-Label-Use" wird der Einsatz eines Arzneimittels verstanden, der die Zulassungsindikationen überschreitet.

In Deutschland ist eine Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der Indikationsgebiete durch Ärzte grundsätzlich erlaubt. Ein solcher Off-Label-Use stellt allerdings nur in Ausnahmefällen eine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung dar (G-BA, 2011). Private Krankenversicherungen haben eigene Regelungen dazu.

Nicht alle verfügbaren Antibiotika haben eine Zulassung zur Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI). Dies kann sich auch bei einem Wirkstoff unterschiedlich gestalten, je nachdem ob das Fertigarzneimittel peroral oder parenteral verabreicht wird. Für folgende Wirkstoffe waren perorale Präparate mit einer Zulassung zur Therapie von HWI auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zum 01.05.2015 verfügbar (Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015):

- Tetracycline: Doxycyclin, Tetracyclin
- Betalactam-Antibiotika: Ampicillin (auch im Kombination mit Sulbactam), Amoxicillin (auch in Kombination mit Clavulansäure), Flucloxacillin
- Cephalosporine: Cefalexin, Cefadroxil, Cefuroxim, Cefaclor, Cefixim, Cefpodoxim, Ceftibuten
- Sulfonamide und Trimethoprim: Trimethoprim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol in fester Kombination
- Chinolone: Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin, Levofloxacin
- Andere Antibiotika: Nitrofurantoin (auch in Kombination mit Vitamin B6), Fosfomycin, Nitroxolin

Die parenteralen Zubereitungen diverser weiterer Wirkstoffe können laut Zulassung bei HWI eingesetzt werden: Mezlocillin, Piperacillin, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefepim, Meropenem, Imipenem in Kombination mit Enzyminhibitoren, Teicoplanin, Colistin, Linezolid und Daptomycin.

3.2.4 Rationale Antibiotikatherapie

Aufgrund der deutlich zunehmenden Resistenzentwicklung sowie der limitierten Entwicklung neuer Antibiotika ist in der heutigen Zeit eine rationale Antiinfektiva-Anwendung in allen Bereichen der Medizin zwingend erforderlich. Dazu gehören alle Maßnahmen, die die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Der Auswahl der Substanzen, der Dosierung, der Applikation und der Anwendungsdauer verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und der Behandlungskosten zu erreichen (de With et al., 2013). Dies beinhaltet unter anderem eine strikte Indikationsstellung bei Infektionen im ambulanten Bereich (insbesondere Atemwegsinfektionen), eine kurze Behandlungsdauer, der vermehrte Einsatz gezielter Therapie (bei nachgewiesenem Erreger), die Beachtung der Regeln für die perioperative Antibiotika-Prophylaxe, die Reduktion des Einsatzes von Cephalosporinen und Fluorchinolonen und die stärkere Berücksichtigung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten wie z. B. Dosierungsfragen bei kritischen Infektionen und Infektionen durch minderempfindliche und resistente Erreger (Kern, 2014b).

Im „Ratgeber für die rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich“ (NLGA, 2013) geben die Autoren folgende Empfehlungen für eine rationale Antibiotikatherapie:

- Die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie muss immer die individuellen Begleitumstände des Patienten berücksichtigen.
- Ein vorzeitiger Einsatz einer Antibiose kann aufgrund komplizierender Grunderkrankungen, Immunabwehrstörungen, Schwangerschaft, Nieren- oder Lebererkrankungen gerechtfertigt sein.
- Antibiotika sollen bei bestehenden bakteriellen Infektionen eingesetzt werden, eine antibiotische Prophylaxe sollte nur bei bewährten Indikationen

(perioperativ, bei Kontakt zu Meningokokken-Meningitis oder bei offener Tuberkulose) und nicht zur Verhütung bakterieller Sekundärinfektionen bei viralen Erkrankungen erfolgen.

- Leichte akute bakterielle Infektionen wie z. B. eine akute Sinusitis stellen keine Indikation für eine antibiotische Behandlung dar.
- Für eine kalkulierte Antibiotikatherapie sollte die lokale Resistenzrate wichtiger Erreger unter 20 %, bei schweren Infektionen wie bei einer Pneumonie sogar unter 10 % liegen.
- Behandelt wird die Infektion, nicht der mikrobiologische Befund, also sind solche Befunde immer kritisch zu bewerten.
- Zur Unterscheidung, ob eine virale oder eine bakterielle Infektion vorliegt, sollten neben der klinischen Symptomatik und den mikrobiologischen Untersuchungen auch die Bestimmung der Leukozyten-Anzahl, des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) herangezogen werden.
- Bei der mikrobiologischen Diagnostik sind gewisse Regeln zur Probengewinnung, -lagerung und -transport einzuhalten.
- Bei der Auswahl der antibiotischen Substanz sollten der Schweregrad der Erkrankung, die Applikationsart und die Bioverfügbarkeit der Substanz am Infektionsort berücksichtigt werden. Es sollen bevorzugt Schmalspektrumantibiotika eingesetzt werden, um den Selektionsdruck für bakterielle Resistenzen zu minimieren. Auch die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz sollten bedacht werden: ausreichende Dosis, ausreichende Menge sowie genaue Hinweise zur Einnahme (Zeitabstände zwischen den Einnahmen, Mahlzeitenabstand, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln).
- Ein Ansprechen auf ein Antibiotikum ist innerhalb von 2-4 Tagen zu erwarten.
- Bei fehlendem Ansprechen sollen folgende Faktoren berücksichtigt werden: fehlende bakterielle Infektion, resistente Erreger, Interaktionen, Non-Compliance.
- Wichtige Faktoren, die einen Selektionsdruck fördern, sind der nicht indizierte Einsatz von Antibiotika, der Einsatz von Breitspektrumantibiotika

(Zerstörung der Standortflora im Gastrointestinaltrakt, auf Haut und Schleimhäuten), der Einsatz falscher Substanzen (z. B. Erreger primär resistent), Unterdosierungen, eine zu kurze oder zu lange Therapiedauer und die falsche Einnahme durch den Patienten.

3.3 Bakterien und bakterielle Resistenzen

Bakterien (aus dem Griechischen βακτήριον ("bakterion"), und dem Lateinischen bacterium - Stöckchen, Stäbchen) sind kleine einzellige Lebewesen, die zu den sog. Prokaryoten gehören, da sie keinen Zellkern besitzen. Die äußere Begrenzung der Bakterienzelle besteht aus einer Zytoplasmamembran und im Regelfall aus einer Zellwand. Weiterhin betreiben die Bakterienzellen eine eigenständige Proteinbiosynthese anhand ihrer Ribosomen, enthalten aber in der Regel keine Zellorganellen. Die Bakterien sind meist 1 bis 5 µm groß (Dörries et al., 2014).

Die genetische Information dieser Organismen, die in Form von Desoxyribonukleinsäuren (DNA) vorliegt, befindet sich frei im Zytoplasma und besteht im Regelfall aus einem doppelsträngigen, in sich geschlossenen DNA-Molekül (das sog. Bakterienchromosom). Einige wenige Bakterien tragen ihr Genom in linearen DNA-Doppelsträngen. Da sich die genetische Information in einem kleinen kompakten Bereich der Zelle befindet, spricht man von einem Kernäquivalent oder Nukleotid. Häufig finden sich bei Bakterien weitere kleinere, in sich geschlossene DNA-Fragmente im Zytoplasma. Diese sog. Plasmide werden unabhängig vom Bakterienchromosom vervielfältigt und bei der Zellteilung, durch die sich Bakterien fortpflanzen, weitergegeben. Da sie von einer Bakterienzelle auf eine andere auch unabhängig von der Zellteilung übertragen werden können, spielen sie eine wichtige Rolle bei der bakteriellen Resistenzentwicklung.

Je nach Form werden stäbchenförmige Bakterien wie *E. coli* und *P. aeruginosa*, kugelförmige Bakterien (Kokken) wie z. B. Staphylokokken (Haufenkokken), Streptokokken (Kettenkokken) oder Meningokokken (Diplokokken), fadenförmige Bakterien, spirillenförmige Bakterien und Kommabakterien (Vibrionen) unterschieden. Eine weitere Unterteilung der Bakterien erfolgt nach ihrer Gram-Färbung. Dabei werden die Bakterien mit einem basischen Farbstoff (in der Regel Gentianaviolett)

gefärbt und mit Lugolscher Lösung (Jodjodkalilösung, verdünnte Iod-Kaliumiodidlösung) nachbehandelt. Dabei entsteht ein Farbstoffkomplex in den Bakterien. Bei der weiteren Behandlung („Auswaschung“) mit 96 %-igem Ethanol verhalten sich die Bakterien je nach Art ihrer Zellwand unterschiedlich. Die grampositiven Bakterien, deren Zellwand eine dickere Mureinschicht enthält, lassen sich nicht entfärben und bleiben blau gefärbt. Die dünnere Zellwand der gramnegativen Bakterien erlaubt im Gegensatz dazu die Auflösung des Farbkomplexes und dadurch die Entfärbung der Bakterien. Zu den grampositiven Kokken gehören u. a. Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, zu den gramnegativen Kokken *Neisseria* spp. und *M. catarrhalis*. Grampositive Stäbchenbakterien sind>Listerien, *Corynebacterium* spp. sowie Clostridien und Mykobakterien. Zu den gramnegativen Stäbchen gehören Enterobakterien wie *E. coli* und *Klebsiella* spp., *Helicobacter* spp., *Campylobacter* spp., *P. aeruginosa* und *H. influenzae*. Je nachdem, ob die Bakterien Sauerstoff verbrauchen oder nicht, unterscheidet man Aerobier und Anaerobier. Bekannt sind auch fakultative Anaerobier sowie aerotolerante Anaerobier als Mischformen. Zu den obligat anaeroben Keimen gehören u. a. *Clostridium* spp. und Bacteroides, während *Campylobacter* spp. und *Helicobacter* spp. sowie die Vibrionen fakultativ anaerob sind (Dörries et al., 2014).

Die Bakterien können eine Resistenz gegen Antibiotika entwickeln. Das führt dazu, dass die Wirksamkeit der jeweiligen antibiotischen Substanz gegen die Bakterienart verloren geht. Eine bakterielle Resistenz liegt vor, wenn die MHK höher ist als die maximale in vivo erreichbare, nicht toxische Plasma- oder Gewebekonzentration der jeweiligen Substanz. Man unterscheidet dabei zwischen einem primär resistenten Verhalten einer bakteriellen Art gegen ein Antibiotikum (primäre Resistenz, auch natürliche Resistenz) und einer sekundär erworbenen Resistenz.

Die primären Resistenzen sind genetisch durch bestimmte strukturelle Faktoren oder durch die enzymatische Ausstattung der Bakterienart bedingt. Dabei führen die Eigenschaften der Bakterienzelle dazu, dass die antibiotische Substanz ihre Wirkung nicht entfalten kann, weil sie z. B. gar nicht in die Zelle gelangen kann oder durch zelleigene Stoffe geändert bzw. inaktiviert wird. Eine primäre Resistenz liegt z. B. bei *P. aeruginosa* gegenüber Benzylpenicillin vor (BMG, 2011; Dörries et al., 2014).

Eine sekundär erworbene Resistenz beruht auf Veränderungen des bakteriellen Erbguts. Sie wird durch einen vorausgegangenen Kontakt mit der Substanz ausgelöst, so dass eine Substanz ihre Wirksamkeit gegen eine Bakterienart verliert. Dies kann spontan oder aber durch eine Resistenzübertragung von einem Bakterium auf ein anderes erfolgen. Bei einer erworbenen Resistenz wird je nach der Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung zwischen einer Einschritt-Resistenz (One-step-Resistenz) und einer Vielschritt-Resistenz (Multi-step-Resistenz) unterschieden. Die Einschritt-Resistenz manifestiert sich schnell nach Therapiebeginn bzw. nach einer ein- bis viermaligen Antibiotika-Exposition der Erreger in vitro. Diese Resistenz wird als sogenannter Streptomycin-Typ bezeichnet, der bei Antituberkulotika wie Isoniazid, Rifampicin und Streptomycin sowie bei Makrolid-Antibiotika bekannt ist. Im Gegensatz dazu entwickelt sich eine Vielschritt-Resistenz vom sogenannten Penicillin-Typ langsam und stufenweise, da mehrere Mutationsschritte durchlaufen werden. Diese Resistenzentwicklung zeigt sich bei Betalactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Chloramphenicol, Linezolid, Fluorchinolonen und Sulfonamiden. Die erworbenen Resistenzen werden bei der Zellteilung der nachfolgenden Bakteriengenerationen vererbt, können aber auch auf andere Bakterien übertragen werden (BMG, 2011; Dörries et al., 2014).

Es sind diverse Mechanismen der Resistenzentwicklung bei Bakterien bekannt. So können z. B. Veränderungen der Zellwand oder der Mureinschicht den Eintritt des Antibiotikums in die Zelle verhindern. Dies ist der Fall bei der Resistenz von *S. aureus* gegen Methicillin (MRSA) oder bei den Resistenzen gegen Vancomycin. Weiterhin können DNA-Mutationen die genetische Information in der Bakterienzelle und dadurch auch die Proteinbiosynthese verändern. Dadurch werden manche Bakterien dazu befähigt, Proteine herstellen, die die antibiotischen Substanzen inaktivieren. Ein Beispiel dafür sind die Enzyme Betalactamasen, die die Resistenzen gegenüber Penicillinen verursachen. Durch eine Überproduktion von Proteinen kann die antibiotische Wirkung vermindert oder durch geänderte Proteine die Bindung der Antibiotika verhindert werden. Einige Bakterien fangen an, sogenannte Efflux-Pumpen zu bilden, die die Antibiotika aktiv aus der Zelle heraustransportieren. Bakterien können auch ihren Stoffwechsel (z. B. die Folsäurebiosynthese) oder aber auch die Zielstrukturen der Antibiotika verändern, so dass die Wirkung ausbleibt.

Bei vielen Bakterien beruht die Resistenzentwicklung auf der genetischen Information, die auf den bakteriellen Chromosomen gespeichert ist. So entstehen chromosomale Resistenzen. Eine weitere Möglichkeit der Resistenzentwicklung stellt die genetische Information dar, die extrachromosomal gespeichert ist. Dieses genetische Material liegt in der Form von Resistenzplasmiden vor und kann zwischen verschiedenen Bakterien übertragen werden. Resistenzplasmide stellen ringförmige DNA-Moleküle dar, die neben den Genen für die Resistenz meist auch eine weitere Region aufweisen, die den sog. Resistenz-Transfer-Faktor trägt. Dadurch wird die interzelluläre Plasmidübertragung durch Konjugation oder Transduktion ermöglicht. Die Konjugation kommt vor allem bei gramnegativen Bakterien vor, die Transduktion erfolgt über einen sog. Konjugationspilus. Hierbei wird die Speziespezifität nicht berücksichtigt, so dass die Resistenzübertragung durch Konjugation auch zwischen unterschiedlichen Bakterienarten stattfinden kann. Eine weitere Möglichkeit der Resistenzübertragung stellt der Transfer von Transposons dar. Diese „springenden Gene“ sind kleine DNA-Elemente, die innerhalb der Zelle zwischen Plasmiden oder zwischen einem Chromosom und einem Plasmid übertragen werden können. Über die Plasmide können sie dann auch andere Zellen erreichen. Wenn die Resistenzgene zusammen mit der genetischen Sequenz für das Enzym Integrase in Form einer Genkassette oder eines Integrons vorliegen, findet ein besonders schneller Gentransfer statt. Bei Kreuz- oder Parallelresistenzen liegt eine Resistenz gegen zwei oder mehr Antibiotika vor, die i. d. R. untereinander chemisch verwandt sind oder den gleichen Wirkmechanismus aufweisen (Mutschler et al., 2015).

Der Austausch von Resistenzgenen zwischen unterschiedlichen Bakterienspezies kann die Entstehung von multiresistenten Keimen begünstigen. Dies passiert insbesondere im Krankenhausbereich, in dem unterschiedliche Bakterien konzentriert vorkommen und wo durch den häufigen Antibiotikaeinsatz ein hoher Selektionsdruck herrscht. Prominente Beispiele für diese Entwicklung sind die Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämme (MRSA) und die Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), in den letzten Jahren entstanden dadurch aber auch mehrfachresistente Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. Die Entwicklung trug auch zu einem erhöhten Vorkommen an multiresistenten Erregern mit erhöhter Virulenz wie *Streptococcus pneumoniae*, community-associated MRSA

und *Escherichia coli* in der Allgemeinbevölkerung und im ambulanten medizinischen Sektor bei (BMG, 2011).

Ein besonderes Problem stellen die multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN) dar, bei denen eine weitgehende Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika vorliegt. Zu den wichtigsten Erregern dieser Gruppe gehören die Enterobacteriaceae wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. und *P. aeruginosa*. Die Resistenzentwicklung erfolgt bei diesen Erregern durch verschiedene spezifische Resistenzmechanismen. Dazu gehören die Produktion von Betalactamasen mit breitem Wirkungsspektrum wie ESBL (Extended spectrum betalactamases), NDM-1 (Neu-Delhi Metallo-Betalactamase) und KPC-1 (*K. pneumoniae*-Carbapenemasen), Mutationen in den Genen für die bakteriellen Enzyme Gyrase und Topoisomerase sowie Veränderungen von Transportmechanismen der Wirkstoffe in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus.

Da die MRGN anders als bei MRSA oder VRE, die durch eine Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum definiert sind, eine Multiresistenz aufweisen, veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI (KRINKO) eine Definition für MRGN (KRINKO, 2012). Diese basiert auf der phänotypischen Resistenz gegen Leitsubstanzen aus den vier wichtigsten, bakterizid wirksamen Antibiotikagruppen, die bei schweren Infektionen mit gramnegativen Stäbchen im stationären Bereich eingesetzt werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Wichtigste Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen gegen schwere Infektionen mit gramnegativen Stäbchen im stationären Bereich (nach KRINKO, 2012)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanzen
Acylaminopenicilline	Piperacillin
Cephalosporine der 3. und 4. Generation	Cefotaxim und/oder Ceftazidim
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem
Fluorchinolone	Ciprofloxacin

Nach der KRINKO-Definition gelten die Erreger als multiresistent, wenn mindestens drei der Antibiotikagruppen nicht mehr gegen sie wirksam sind. Keime, gegen die nur noch eine der Antibiotikagruppen wirksam ist, werden als 3MRGN bezeichnet. Wenn Erreger gegen vier Antibiotikagruppen resistent sind, werden sie als 4MRGN bezeichnet. Solche Keime bergen ein großes gesundheitliches Risiko, da nur noch Reserveantibiotika wie Aminoglykoside, Colistin oder Tigecyclin gegen sie eingesetzt werden können.

Die Entstehung von Resistenzen wird einerseits durch resistenzvermittelnde genetische Ereignisse – Mutationen und Austausch von Resistenzgenen – und andererseits durch eine Selektion bedingt und begünstigt (Livermore, 2003). Da für die genetischen Ereignisse eine geringe Häufigkeit angenommen wird, gilt der Selektionsdruck durch den Antibiotikagebrauch als den entscheidenden Faktor für die Resistenzentwicklung (BMG, 2011). Die Resistenzniveaus korrelieren konstant mit dem Antibiotikaverbrauch (van de Sande-Bruinsma et al., 2008). Dazu leistet insbesondere der irrationale Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin einen großen Beitrag, indem Antibiotika ohne gesicherte Indikation oder bei viralen Infektionen sowie auf „Patientenwunsch“ verordnet werden (Fischer et al., 2005; Petersson, 2005; Cars et al., 2008). Des Weiteren trägt die vermehrte, medizinisch nicht gerechtfertigte Anwendung von Breitspektrumantibiotika dazu bei.

Bei der bakteriellen Resistenzentwicklung kann das sozialwissenschaftliche und evolutionstheoretische Modell der „Tragik der Allmende“ („Tragedy of the commons“) herangezogen werden, nach dem die einzelnen Nutzer frei verfügbare, aber begrenzte Ressourcen unbeabsichtigt zu ihrem eigenen Wohl nutzen und dadurch zu einer Übernutzung und einer ökologischen Katastrophe beitragen, die

die Nutzer selbst bedroht (Patrick et al., 2009).

Die WHO stuft insbesondere den übermäßigen Gebrauch von Antibiotika zur Behandlung kleinerer oder nicht bakterieller Infektionen, den unsachgemäßen Gebrauch infolge von Fehldiagnosen oder von mangelnder Information sowie die unzureichende Anwendung aufgrund fehlenden Zugangs oder unzureichender Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlung als primär verantwortlich für die Resistenzentwicklung ein (WHO, 2014).

Der Antibiotikagebrauch wird von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als der wichtigste Faktor für die Entwicklung von Resistenzen eingestuft. Der Anteil des Fehlgebrauchs antibiotischer Arzneimittel beträgt schätzungsweise bis zu 50 % des gesamten Antibiotikaverbrauchs. Weitere Faktoren, die die Resistenzentwicklung und -verbreitung fördern, sind die Übertragung resistenter Keime vom Träger zu anderen Menschen, die keine Antibiotika eingenommen haben, und von nicht humanen Quellen wie Tieren oder Lebensmitteln auf den Menschen (CDC, 2013).

Die Resistenz gegen Antibiotika ist ein weltweites Problem, welches sich in der heutigen Globalisierungszeit sehr leicht zwischen Ländern und Kontinenten verbreitet. Infektionen mit resistenten Keimen führen in den meisten Fällen zur Verlängerung der Behandlungen und/oder der Krankenhausaufenthalte und verursachen damit nicht nur eine immense finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme, sondern auch der Sozialsysteme und der Gesellschaft durch indirekte Kosten aufgrund von Arbeitsausfällen. Diese Belastung betrug 2008 etwa 35 Milliarden USD in den USA, wo jedes Jahr über zwei Millionen Menschen schwere Infektionen mit resistenten Bakterien erleiden und über 23.000 Menschen daran sterben (CDC, 2013).

In einem systematischen Review evaluierten Costelloe et al. den Effekt der Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich auf die antimikrobielle Resistenz der Erreger bei individuellen Patienten. Fünf von den 24 eingeschlossenen Studien betrafen 14.348 Patienten mit HWI und ließen die Autoren eine gepoolte Odds Ratio (OR) von 2,5 (95 % KI 2,1-2,9) für eine Resistenz innerhalb von zwei Monate nach einer Antibiotikagabe und eine gepoolte OR von 1,33 (95 % KI 1,2-1,5) für eine Resistenz innerhalb von 12 Monaten nach einer Antibiotikagabe errechnen.

Eine längere Therapiedauer mit Antibiotika war signifikant mit höheren Resistenzraten assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Patienten mit einer HWI und einer antibiotischen Therapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Resistenz aufweisen, das im ersten Monat nach der Therapie am höchsten ist und bis zu 12 Monate danach persistieren kann. Somit erhöht die antibiotische Therapie nicht nur die Anzahl der Träger resistenter Erreger, sie fördert auch den Gebrauch von Reservesubstanzen, die notwendig werden, wenn Infektionen mit resistenten Keimen behandelt werden müssen (Costelloe et al., 2010).

4 Harnwegsinfektionen

4.1 Definition, Ätiologie und Pathomechanismus

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulanten und stationären Bereich (Foxmann et al., 2002).

Im Gegensatz zu den spezifischen Infektionen der Harnwege wie z. B. Harnwegstuberkulose oder Bilharziose werden die unspezifischen HWI hauptsächlich von gramnegativen Bakterien verursacht. Seltener können auch HWI durch grampositive Bakterien beobachtet werden.

In der Regel verläuft der Infektionsweg ascendierend, die pathogenen Keime stammen aus dem Darm, aus der Vagina oder vom Perineum („Damm“). Von der Urethra steigen die Keime in die Blase auf und können sogar in die Nierenbecken gelangen (Flores-Mireles et al., 2015). Davon sind deutlich häufiger Frauen aufgrund der „ungünstigen“ Urogenitalanatomie betroffen. Die weibliche Harnröhre ist deutlich kürzer als die männliche. Weiterhin ist bei der Frau der anatomische Abstand zwischen dem Anus und der Urethra deutlich kleiner als beim Mann. Somit begünstigt die weibliche Anatomie den Infektionsweg der Keime aus dem Darm (insbesondere *E. coli*) und den schnellen Aufstieg in die Blase.

Zumeist entstehen HWI spontan, ohne einen äußeren Anlass, wobei eine Entstehung aber auch im Zusammenhang mit vermehrtem Geschlechtsverkehr vorkommt („Honeymoon-Zystitis“). Es ist unklar, warum sich die Bakterien in den anatomisch und funktionell gesunden Harnwegen erfolgreich ansiedeln und sogar eine chronische Infektion hervorrufen können. Verschiedene Virulenzfaktoren der Keime bestimmen dabei die Pathogenität. Der Schlüsselschritt der Pathogenese von HWI stellt die Adhäsion der Erreger an die Blasenschleimhaut und die Kolonisation der Harnwege dar. Die Uropathogene binden direkt an die sog. Schirmzellen des Urothels, das das gesamte Harnwegssystem auskleidet. Dies erfolgt durch aus Proteinen bestehende Zellfortsätze, die sogenannten Pili oder Fimbrien. Des Weiteren bilden die Keime Biofilme, Zytokine und Ureasen und vollziehen morphologische Umwandlungen, um sich gegen das humane Immunsystem zu schützen. Die körpereigenen Abwehrmechanismen sind v. a. der Klärmechanismus durch

einen regelmäßigen Urinaustausch und die antibakteriellen Abwehrfaktoren in der Harnwegsmukosa oder in den Drüsensekreten (z. B. Prostatasekret) (Cohn et al., 2004; Flores-Mireles et al., 2015). Angeborene oder erworbene Anomalien, die den Urinabfluss behindern, wirken daher infektfördernd. Zu den angeborenen Anomalien zählen u. a. der Megaureter, der vesikoureteraler Reflux und die Hydronephrose. Auch erworbene Erkrankungen wie z. B. ein Tumor oder Prostataerkrankungen können eine HWI begünstigen (Wagenlehner et al., 2011).

Eine klinisch symptomatische HWI entsteht, wenn die Erreger in den Urogenitaltrakt lokal adhäsiv eindringen und sich vermehren und dadurch eine Entzündungsreaktion auslösen (Wagenlehner et al., 2014). Im Gegensatz dazu wird eine asymptomatische Bakteriurie als eine Kolonisation ohne Infektionsreaktion definiert. Die Klassifikation der HWI, die von der Europäischen Sektion für Infektionen in der Urologie (ESIU) der European Association of Urology (EAU) erarbeitet wurde, richtet sich nach dem Phänotyp der Infektion und unterteilt die HWI nach ihrem klinischen Erscheinungsbild in Zystitis (ZY, Blasenentzündung), Pyelonephritis (PY, Nierenbeckenentzündung) und Urosepsis (US) (Johansen et al., 2011).

HWI gelten als unkompliziert, wenn keine komplizierenden Faktoren vorliegen. Dazu gehören relevante funktionelle oder anatomische Anomalien des Harntraktes, relevante Nierenfunktionsstörungen und relevante Begleiterkrankungen, die die Infektion komplizieren können. Die meisten HWI im ambulanten Bereich sind unkompliziert (Ronald, 2002). Die komplizierenden Faktoren stellen Hinweise zu Risikofaktoren dar, vermögen aber nicht einen zwangsläufigen Zusammenhang mit einer komplizierten HWI zu belegen (Cohn et al., 2004; Wagenlehner et al., 2011; Flores-Mireles et al., 2015). Die komplizierenden Faktoren einer HWI sind in Tabelle 17 genannt.

Eine untere HWI, eine Zystitis, wird angenommen, wenn sich die Symptome auf den unteren Harntrakt begrenzen. Dazu gehören Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie, Algurie), imperativer Harndrang (Harndrang bei physiologisch niedriger Blasenfüllung), Pollakisurie (häufige Miktion) und Schmerzen oberhalb der Symphyse (Symphysis pubica, Gelenkverbindung zwischen dem rechten und linken Schambein). Bei einer oberen HWI, einer Pyelonephritis, treten – zusätzlich zu den Symptomen der Zystitis oder auch allein – Flankenschmerz, klopfschmerzhaft-

tes Nierenlager und/oder Fieber ($> 38\text{ °C}$) auf. Bei einer schweren Pyelonephritis kommen meist auch Übelkeit und Erbrechen dazu. Dabei handelt es sich um eine klinische Einteilung, da damit der Infektionsort nicht sicher diagnostiziert oder bestimmt werden kann. Als Differenzialdiagnosen sind Entzündungen im Scheidenbereich, Harnröhreninfektionen und genitale Infektionen wie Salpingitis und Adnexitis in Erwägung zu ziehen (Wagenlehner et al., 2011; Flores-Mireles et al., 2015).

Tabelle 17: Komplizierende Faktoren einer HWI (zusammengestellt nach Wagenlehner et al., 2011)

Anatomisch	Funktionell
<u>Angeborene Anomalien:</u> Ureterabgangsstenose obstruktiver, refluxiver Megaureter Harnblasendivertikel Harnröhrenklappen	<u>Funktionelle Veränderungen:</u> Niereninsuffizienz Harntransportstörungen Entleerungsstörungen der Harnblasenspeicher Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie oder - Dyskoordination
<u>Erworbene Anomalien:</u> Nieren- oder Harnleitersteine Harnleiterstrikturen Harnblasentumore Schwangerschaft Veränderungen nach Strahlentherapie und operativen Eingriffen	<u>Störungen der Immunität:</u> Angeboren: Diabetes mellitus, Leberinsuffizienz Erworben: HIV, Diabetes mellitus Intraoperative, postoperative Immundysregulation durch Fremdkörper

Zusätzlich werden phänotypische Risikofaktoren berücksichtigt, die nach der ESIU-Klassifikation ORENUK stratifiziert wurden (Tabelle 18) und die Prognose und damit auch die Therapie beeinflussen können (Johansen et al., 2011).

HWI gelten als rezidivierend, wenn zwei oder mehr symptomatische Episoden pro Halbjahr oder drei oder mehr pro Jahr auftreten. Dabei wird zwischen einem Rückfall oder Therapieversagen, wenn sich der ursprüngliche Keim nach Behandlungsabschluss erneut manifestiert, und einer Reinfektion mit neuen Keimen unterschieden.

Unkomplizierte HWI haben eine hohe Tendenz zur Selbstheilung, die in klinischen Studien bei 25 bis 42 % lag (Wagenlehner et al., 2014). Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine spontane Remission, beurteilt anhand der mikrobiellen Heilung – also der Testung einer sterilen Urinkultur – selten ist und in lediglich 5 bis 7 % auftritt (Arav-Boger et al., 1994).

**Tabelle 18: Risikofaktorenkategorisierung nach dem ORENUK-System
(Wagenlehner et al, 2014)**

Phänotyp	Kategorie der Risikofaktoren	Beispiel
O	<u>O</u> hne Risikofaktoren	gesunde prämenopausale Frau
R	Risikofaktor für <u>R</u> ezidivierende HWI, kein Risiko eines schwereren Verlaufs	Sexualverhalten; Hormonmangel in der Menopause; gut eingestellter Diabetes mellitus
E	<u>E</u> xtraurogenitale Risikofaktoren mit dem Risiko eines schwereren Verlaufs	Frühgeborene; Schwangerschaft; schlechte eingestellter Diabetes mellitus; relevante Immunsuppression
N	<u>N</u> ephropatische Erkrankungen mit einem höheren Risiko eines schweren Verlaufs	relevante Niereninsuffizienz; polyzystische Nierendysplasie; interstitielle Nephritis
U	<u>U</u> rologische Risikofaktoren mit einem höheren Risiko eines schwereren Verlaufs und der Möglichkeit einer adäquaten Behandlung	Ureterobstruktion durch Ureterstein; vorübergehende Katheterisierung; asymptomatische Bakteriurie
K	Permanente <u>K</u> atheterisierung und nicht behandelbare urologische Risikofaktoren mit einem höheren Risiko eines schweren Verlaufs	Langzeitkatheterisierung; nicht behandelbare Harnwegsobstruktion

Als belegte Risikofaktoren für HWI gelten vor allem der Sexualverkehr, die Nutzung von Diaphragma oder Spermiziden, eine vorausgegangene rezidivierende HWI sowie eine Diabetes-Erkrankung (Strom et al., 1987; Hooton et al., 1996; Moore et al., 2008). Asymptomatische Bakteriurie wird nicht zwingend mit einem erhöhten Risiko für HWI assoziiert, so dass ein routinemäßiges Screening nicht empfohlen wird (Del Mar, 2010).

4.2 Prävalenz

HWI verursachen jedes Jahr etwa sieben Millionen Arztkonsultationen im ambulanten Sektor und etwa eine Million Notaufnahmebesuche sowie Ausgaben von etwa 1,6 Milliarden USD jährlich in den USA (Mishra et al., 2012). Eine HWI war 1996 in 1,6 % der Grund für eine Arztkonsultation in Schweden (Hummers-Pradier et al., 2002).

Akute unkomplizierte HWI sind eine der häufigsten bakteriellen Infektionen bei Frauen im ambulanten Bereich mit einer jährlichen Inzidenz von 7 % (Giesen et al., 2010; Flores-Mireles et al., 2015). Die Inzidenz von HWI ist am höchsten bei Frauen im Alter zwischen 15 und 24 Jahren, sinkt danach ab und steigt wieder ab dem Alter von 65 Jahren an (Giesen et al., 2010). Bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause wird eine Zystitishäufigkeit von etwa 0,5-0,7 Infektionen pro Frau pro Jahr angenommen (Wagenlehner et al., 2011). Eine von zwei bis drei Frauen erleidet mindestens eine HWI bis zu ihrem 24. Lebensjahr und ein Drittel aller Frauen erleidet bis zum Alter von 26 Jahren mindestens eine HWI (Foxmann et al., 2000). Eine von zwei Frauen erleidet mindestens eine HWI in ihrem Leben, davon etwa 12 % eine initiale Infektion und 48 % eine rezidivierende Infektion innerhalb von einem Jahr (Hummers-Pradier et al., 2002).

Die Lebenszeitprävalenz für HWI beträgt bei Frauen in den USA 40 bis 50 % (Mishra et al., 2012). Die Jahresinzidenz betrug in den Niederlanden 23,3 pro 1.000 Patienten in den hausärztlichen und allgemeinärztlichen Praxen und 37,4 pro 1.000 Patienten in Deutschland in den 1980er und 1990er Jahren (Hummers-Pradier et al., 2002). Im Jahr 2001 betrug die Inzidenz der akuten Zystitis in den

Niederlanden 70 pro 1.000 Frauen jährlich (den Heijer et al., 2010).

Zu der Prävalenz der akuten Pyelonephritis liegen nur sehr wenige Daten vor, da in klinischen Studien häufig keine Unterscheidung zwischen Zystitiden und Pyelonephritiden gemacht wird. Angenommen werden etwa 1,19 Pyelonephritiden pro 1.000 Frauenjahre (Wagenlehner et al., 2011). Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 12-13 pro 10.000 Einwohner im ambulanten Bereich, am höchsten ist sie bei Frauen im Alter von 15 bis 35 Jahren und ab 50 Jahre (Czaja et al., 2007). In den USA wird von einer jährlichen Inzidenz von 27,6 pro 10.000 Einwohner ausgegangen (Neumann et al., 2008).

Die Jahresprävalenz der Zystitis und der Pyelonephritis war bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 15 % bzw. 3 % in der Uro-EDIC-Studie und lag somit nicht höher als bei den Nicht-Diabetikerinnen aus der NHANES III-Studie (adjustierte OR 0,78; 95 % KI 0,51-1,22; $p = 0,28$). Der größte Risikofaktor für HWI bei Diabetikerinnen war nicht die Einstellung des Blutzuckerwertes oder die diabetischen Komplikationen, sondern der Geschlechtsverkehr (adjustierte OR 8,28; 95 % KI 1,45-158,32; $p = 0,01$) (Czaja et al., 2009).

4.3 Diagnostik

Als Goldstandard der Diagnostik gilt bei HWI der Nachweis von Uropathogenen im Urin mit einer Urinkultur, wobei in der wissenschaftlichen Literatur kein Konsens über die minimale bakterielle Belastung besteht (Del Mar, 2010; Schmiemann et al., 2010). Die deutsche S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“ bezieht sich auf den Nachweis einer Erregerzahl von $>10^5$ KBE/ml (Kolonie-bildende Einheiten/ml) und weist darauf hin, dass bereits Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml bei entsprechenden klinischen Symptomen klinisch relevant sein können, vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen mit nur einer Art von typischen Uropathogenen (Wagenlehner et al., 2010).

Wenn die Urinkultur bei symptomatischen Patienten keine Bakterienbesiedelung aufzeigt, geht man von einer nicht-infektiösen Ursache aus. Diesen Zustand der negativen Urinkultur mit vorhandenem Harndrang, Pyurie und Dysurie wird unter

dem Begriff „Urethralesyndrom“ geführt (Del Mar, 2010). Der Nachweis von Uropathogenen bei asymptomatischen Patienten wird als „asymptomatische Bakteriurie“ bezeichnet (Schmiemann et al., 2010).

In der Praxis werden HWI vor allem anhand ihrer klinischen Symptomatik diagnostiziert. Um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, werden zusätzlich „Urinteststäbchen“ (Teststäbchenuntersuchung, „dipsticks“) herangezogen, bei denen vor allem Entzündungsparameter wie Leukozyten oder Blut im Urin getestet werden. Diese Untersuchung besteht in einer semiquantitativen Bestimmung des pH-Werts, der Proteinurie, der Glucosurie, der Hämaturie, der Ketonkörper, der Leukozyten und des Nitrits im Urin. Der Nachweis von Nitrit im Harn kann anhand dieses Tests das Vorhandensein bestimmter Bakterien belegen.

Die Vortestwahrscheinlichkeit einer asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt bei 5 % (Hooton et al., 2000). Die Vortestwahrscheinlichkeit für eine unkomplizierte HWI erhöht sich durch die Präsenz von mindestens einem der Symptome Dysurie, imperativer Harndrang, häufige Miktion, Hämaturie und Rückenschmerzen signifikant von 5 % auf 50 % (Bent et al., 2002).

In einem systematischen Review wurde die diagnostische Genauigkeit der verfügbaren Tests und der Berücksichtigung der Symptome bei einer HWI evaluiert (Giesen et al., 2010). Die Autoren schlossen 16 Studien mit 3.711 Patientinnen ein. Die Dysurie, der imperative Harndrang und die häufige Miktion zeigten die höchste Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität, so dass die Autoren diese als besser dafür geeignet einstufen, eine HWI auszuschließen, als sie zu diagnostizieren. Die Hämaturie und zeigte die höchste Spezifität, so dass sie als geeignete Symptom bewertet wurde, um eine HWI zu diagnostizieren. Eine Kombination der Symptome mit den positiven Ergebnissen der Teststreifenuntersuchung (insbesondere positiver Nitrit-Test) erhöhte die Nachtestwahrscheinlichkeit für eine HWI. Die Präsenz einer Hämaturie und eine positive Testung auf Nitrit im Urin erhöhte die Nachtestwahrscheinlichkeit von 67,4 % auf 90,1 % (bei $\geq 10^3$ KBE/ml), während die Präsenz von Dysurie und eine positive Testung auf Nitrit im Urin die Nachtestwahrscheinlichkeit von 51,1 % auf 82,2 % (bei $\geq 10^5$ KBE/ml) erhöhten.

In einem systematischen Review evaluierten Schmiemann et al. 2010 die Methoden zur Diagnostik von HWI. Folgende Symptome erhöhten die Wahrscheinlich-

keit für das Vorliegen einer HWI mit einer Sensitivität von etwa 50-80 %: Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, Makrohämaturie, suprapubischer Schmerz und HWI in der Vergangenheit. Eine antibiotische Therapie anhand dieser würde entsprechend alle tatsächlich an einer HWI erkrankten Frauen, aber auch viele falsch positiv diagnostizierten – also gesunde – Frauen erfassen und dadurch eine Übertherapie mit Antibiotika in Kauf nehmen. Auch die positive Teststäbchenuntersuchung auf Leukozyten und Blut im Urin wies eine hohe Sensitivität und eine niedrige Spezifität auf und barg dadurch die Gefahr einer Überbehandlung von falsch positiv diagnostizierten Patientinnen. Für den positiven Nitrit-Nachweis bestand eine hohe Spezifität und eine deutlich niedrigere Sensitivität, so dass falsch negativ diagnostizierte Frauen nicht erkannt und unterbehandelt werden würden.

4.4 Erreger

Die mikrobielle Ätiologie der HWI gilt als gut erforscht. Über 80 % der ambulant erworbenen HWI werden durch *E. coli* hervorgerufen, die am zweithäufigsten isolierten Erreger bei etwa 10 bis 15 % der Infektionen sind *Staphylococcus saprophyticus*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis*. Als weitere Erreger gelten *Klebsiella* spp., Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* spp. sowie Enterokokken und Streptokokken der Gruppe B (Ronald, 2002; Flores-Mireles et al., 2015). Komplizierte HWI werden auch am häufigsten aber nur zu etwa 50-60 % von *E. coli* verursacht. Weitere Erreger sind *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Pseudomonas* spp. und Streptokokken der Gruppe B (Flores-Mireles et al., 2015).

Eine Pyelonephritis ist zu 76,1- 88,0 % von *E. coli*, zu 2,8 % *S. saprophyticus* und zu 2,6 % von *Klebsiella* spp. verursacht. Insbesondere bei Frauen über 55 Jahren treten weniger Infektionen durch *E. coli* (76,1 %) und deutlich mehr durch *Klebsiella* spp. (6,2 %) im Vergleich zum Erregerspektrum der Zystitis auf (Czaja et al., 2007).

E. coli ist insgesamt der häufigste Erreger von HWI. Einige *E. coli*-Stämme sind Teil der physiologischen Darmflora, einige sind pathogen und mit unterschiedli-

chen Virulenzfaktoren ausgestattet. Bekannt sind uropathogene *E. coli* (UPEC), die Sepsiserreger (SEPEC), enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), enteroaggregative *E. coli* (EAEC) und die Meningitiserreger (MENEC). HWI werden ausschließlich von UPEC verursacht.

Das ECO-SENS-Projekt (Kahlmeter et al., 2003a) war der erste internationale Survey, der die Prävalenz der verschiedenen Uropathogenen und ihre Empfindlichkeit sowie ihre Resistenz gegenüber Antibiotika untersucht hat. Daran beteiligten sich 252 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Kanada, Luxemburg, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, die Schweiz, Spanien und das Vereinigte Königreich. Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von 18 bis 65 mit den Symptomen unkomplizierter HWI. Frauen, deren Symptomatik länger als 7 Tage andauerte, die mehr als 3 HWI in den letzten 12 Monaten hatten oder die eine antibiotische Behandlung in den letzten zwei Wochen bekommen hatten, wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patientinnen mit oberen HWI, mit urologischen Abnormalitäten oder komplizierenden Faktoren sowie Schwangere ausgeschlossen. Im Zeitraum Januar 1999 bis Januar 2000 wurden 2.478 Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

In 74,6 % der Urinproben wurden Uropathogene gefunden und *E. coli* stellte 80 % dieser dar. Andere Enterobakterien wie *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp. wurden signifikant häufiger in Ländern in Südeuropa als in nordeuropäischen Ländern sowie signifikant häufiger bei Frauen ab 50 Jahren als bei jüngeren Frauen isoliert. *S. saprophyticus* wurde signifikant häufiger bei jüngeren Frauen unter 50 Jahren gefunden. Der häufigste Erreger unkomplizierter HWI europaweit war *E. coli* mit 77,0 %, gefolgt von *P. mirabilis* mit 6,3 %, *Klebsiella* spp. mit 3,1 % und anderen Enterobacteriaceae mit 3,9 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

In der ARESC-Studie (Naber et al., 2008) wurden im Zeitraum 2003 bis 2006 an 70 Zentren in Europa (in Österreich, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Russland, Spanien und den Niederlanden) und in Brasilien Urinisolat von 4.264 Frauen im Alter 18 bis 65 mit Symptomen unkomplizierter unterer HWI ana-

lysiert. Eingeschlossen wurden auch Frauen mit rezidivierenden HWI, Schwangere und Diabetikerinnen. Bei 75 % der Patientinnen wurden Erregerzahlen über 10^4 KBE/ml gefunden. Der Haupterreger von HWI war *E. coli* mit 76,7 % der Infektionen. Dabei differierte der Anteil von 68,1 % in Österreich bis 83,8 % in Frankreich. Auf *S. saprophyticus* entfielen 3,6 % der HWI (2,8 % in Deutschland), auf *K. pneumonia* 3,5 % (2,5 % in Deutschland) und auf *P. mirabilis* 3,4 % (4,7 % in Deutschland). Andere Enterobakterien wie *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Pantoea* spp., *Salmonella* spp., *Morganella morganii* und *Hafnia alvei* wurden in lediglich 2,9 % der HWI isoliert.

Tabelle 19: Erreger von HWI (zusammengestellt nach den Daten aus dem ECO-SENS-Projekt)

Ländergruppen*	Uropathogene in [%]			
	<i>E. coli</i>	Andere Enterobakterien**	<i>S. saprophyticus</i>	Andere Uropathogene***
1	80,7	12,5	2,5	4,3
2	79,6	11,9	4,8	3,7
3	81,2	11,2	3,3	4,3
4	87,8	5,6	4,6	2,0
5	80,5	10,1	4,7	4,7
6	66,1	26,6	2,8	4,6
7	70,2	20,6	2,3	6,9
Gesamt	79,5	12,7	3,6	4,2

*zusammengefasst aufgrund der niedrigen Patientenzahlen; 1: Deutschland, die Niederlande, Österreich; 2: Belgien, Frankreich, Luxemburg, die Schweiz; 3: Vereinigtes Königreich, Irland; 4: Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden; 5: Kanada; 6: Griechenland; 7: Portugal, Spanien; ***Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. und andere Enterobakterien; ***Enterokokken und *Pseudomonas* spp.

Die Haupterreger unterlagen einer geografischen Variabilität. *K. pneumonia* kam am häufigsten in Brasilien (6,1 %), Österreich und Italien (je 5,5 %) vor, während *S. saprophyticus* am häufigsten in den Niederlanden (5,6 %) und in Brasilien (4,9%) isoliert und in Ungarn und Italien gar nicht identifiziert wurde.

P. mirabilis wurde signifikant häufiger bei Frauen über 50 Jahre gefunden, während *S. saprophyticus* signifikant häufiger bei Frauen unter 30 Jahren isoliert wurde. Der Anteil von *E. coli* in den unterschiedlichen Patientengruppen fiel signifikant unterschiedlich aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Anteil der für HWI ursächlichen Uropathogene (zusammengestellt nach den Daten der ARESC-Studie)

Land	Uropathogene in [%]					
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	Andere Uropathogene*	Andere**
Brasilien	73,9	6,1	3,8	4,9	6,3	4,9
Deutschland	76,7	2,5	4,7	2,8	6,0	7,3
Frankreich	83,8	1,0	3,1	4,3	4,3	3,5
Italien	72,6	5,5	3,0	0	13,4	5,5
Niederlande	80,6	2,8	0	5,6	5,6	5,6
Österreich	68,1	5,5	3,3	2,2	13,2	7,7
Polen	75,6	2,5	3,4	4,2	5,0	9,2
Russland	72,6	4,6	2,4	3,6	11,1	5,8
Spanien	79,2	2,3	4,3	4,5	5,9	3,8
Ungarn	78,8	3,0	0	0	15,2	3,0
Gesamt	76,7	3,5	3,4	3,6	7,6	5,1

*Andere Enterobakterien wie *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pantoea* spp., *Salmonella* spp., *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*; ***S. aureus*, andere Koagulase-negative Staphylokokken als *S. saprophyticus*, *Streptococcus* spp.

4.5 Resistenzen bei Erregern von Harnwegsinfektionen

Gobernado et al. untersuchten innerhalb eines Ein-Jahres-Zeitraums (2003-2004) die *E. coli*-Empfindlichkeit anhand von 2.230 Urinisolaten in Spanien (Gobernado et al., 2007). Die höchsten Resistenzraten zeigten sich gegen Ampicillin (52,1 %), Cotrimoxazol (26,0 %), Ciprofloxacin (18,0 %) und Norfloxacin (18,2 %). 42,8 % der Stämme waren weiterhin gegenüber der definierten Schlüsselsubstanzen Ampicillin, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin empfindlich, eine Multiresistenz gegenüber alle drei Substanzen zeigten lediglich 9,2 % der Stämme. Die Subgruppenanalyse belegte statistisch signifikant höhere Resistenzraten gegenüber den drei Schlüsselsubstanzen in der Gruppe der Frauen über 65 Jahren im Vergleich zu Frauen unter 65 Jahren. Für Ciprofloxacin war die Resistenz bei den Über-65-Jährigen mehr als doppelt so hoch (28,8 % vs. 12,8 %). Weiterhin konnten die Autoren einen signifikanten Anstieg der Co- und Multiresistenzen mit steigendem Alter feststellen. So zeigte sich eine Coresistenz gegenüber Ciprofloxacin und Cotrimoxazol sowie gegenüber Ciprofloxacin und Amoxicillin signifikant doppelt bis dreifach häufiger bei Frauen über 65 Jahren. Auch die Multiresistenzraten gegenüber den drei Substanzen lagen in dieser Altersgruppe signifikant höher (14,8 % vs. 6,5 %, $p < 0,001$). Da die Fluorchinolonresistenz selten isoliert auftritt und als Indikator für Co- und Multiresistenzen gilt, befürchteten die Autoren, dass die steigenden Resistenzniveaus gegenüber dieser Substanzklasse die Entwicklung multiresistenter Stämme induzieren würden.

In allen Länderregionen der ECO-SENS-Studie (Kahlmeter et al., 2003a) zeigten sich die höchsten Resistenzniveaus bei Erregern von HWI gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Ampicillin, wobei diese am höchsten in Portugal und Spanien und am niedrigsten in den skandinavischen Ländern waren. Die Chinolonresistenz (ausgehend von der Resistenz gegenüber Nalidixinsäure und Ciprofloxacin) war generell niedrig, aber stark erhöht in Portugal und Spanien. Obwohl angenommen wurde, dass ein hoher Verbrauch einer Substanz bzw. Substanzklasse zu einem höheren Resistenzniveau führen müsste, konnten die Studienergebnisse diese Annahme nicht bestätigen. In Schweden, wo bei HWI vorwiegend Fluorchinolone und weniger Trimethoprim sowie keine Sulfonamide vergewendet werden, konnten keine erhöhten Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen festgestellt werden. Weiterhin zeigten sich in Frankreich und Belgien kaum Resisten-

zen gegen Fosfomycin, obwohl der Wirkstoff in diesen Ländern seit Jahren sehr häufig verordnet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 21: Resistenzraten bei *E. coli* (zusammengestellt nach den Daten der ECO-SENS-Studie)

Ländergruppen	Resistente Stämme von <i>E. coli</i> in [%] aller <i>E. coli</i> -Stämme pro Wirkstoff								
	AMP	AMX/CLV	CFD	TMP	TMP/SMX	NAL	CPF	NTF	FOS
1	27,0	1,8	2,2	14,6	13,7	4,4	2,2	0,9	0,0
2	23,1	0,9	1,3	15,0	13,7	6,4	2,0	1,3	0,4
3	41,1	3,7	1,6	16,7	15,0	2,0	1,2	0,0	0,4
4	16,8	2,9	4,0	11,0	8,7	2,9	0,0	1,2	0,6
5	30,8	2,5	1,7	10,8	11,7	0,8	0,0	1,7	0,8
6	22,2	1,4	4,2	13,9	12,5	6,9	2,8	2,8	1,4
7	54,3	0,0	3,3	33,7	34,8	35,9	19,6	5,4	0,0
Gesamt	29,9	2,1	2,3	15,6	14,6	6,4	2,9	1,4	0,4

1: Deutschland, die Niederlande, Österreich; 2: Belgien, Frankreich, Luxemburg, die Schweiz; 3: Vereinigtes Königreich, Irland; 4: Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden; 5: Kanada; 6: Griechenland; 7: Portugal, Spanien; AMP: Ampicillin; AMX-CLV: Amoxicillin/Clavulansäure; CFD: Cefadroxil; TMP: Trimethoprim; TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol; NAL: Nalidixinsäure; CPF: Ciprofloxacin; NTF: Nitrofurantoin; FOS: Fosfomycin

In einer weiteren Auswertung der Daten aus dem ECO-SENS-Projekt wurde 2003 eine signifikante Korrelation zwischen dem Verbrauch von Breitspektrum-Penicillinen und der Resistenz von *E. coli* gegen Ampicillin sowie zwischen dem Verbrauch von Fluorchinolonen und der Resistenz von *E. coli* gegen Nalidixinsäure und Ciprofloxacin demonstriert. Kahlmeter et al. verglichen den Verbrauch von Antibiotika anhand des Absatzes im ambulanten Bereich in 14 europäischen Ländern im Zeitraum 1997-2000 mit den Resistenzprofilen der *E. coli*-Stämme, die in den gleichen Ländern in den Jahren 1999 und 2000 bei Frauen mit einer HWI isoliert worden waren. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Verbrauch von Breitspektrum-Penicillinen und -Chinolonen im Zeitraum 1997-2000 und der Resistenzrate von *E. coli* gegen Ciprofloxacin ($p = 0,0005-0,0045$) und Nalidixinsäure ($p = 0,0013-0,0049$). Der Antibiotikagesamtverbrauch des Jah-

res 1997 korrelierte signifikant mit der Resistenz gegen Ciprofloxacin ($p = 0,0009$) und Nalidixinsäure ($p = 0,0018$) und es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Chinolon-Verbrauch in den Jahren 1999 und 2000 und der Resistenz gegen Gentamicin ($p = 0,0029-0,0043$). *E. coli*-Stämme mit multiplen Resistenzen gegen mehrere Antibiotika wurden in Ländern mit hohem Gesamtverbrauch häufiger isoliert (Kahlmeter et al., 2003b).

Das ECO-SENS-Projekt wurde durch eine 2012 publizierte Analyse komplettiert (Kahlmeter et al., 2012). Dafür wurden im Zeitraum 2007-2008 Urinproben von 1.697 Frauen aus Griechenland, Österreich, Portugal, Schweden und aus dem Vereinigten Königreich analysiert. Die Länder wurden als Regionen mit einem niedrigen *E. coli*-Resistenzniveau (Österreich, Schweden und das Vereinigte Königreich) und mit einem höheren *E. coli*-Resistenzniveau (Griechenland, Portugal) aus der initialen ECO-SENS-Erhebung ausgewählt. Die Resistenzraten von *E. coli*-Stämmen gegen Cefadroxil – als Indikator für Resistenzen gegen orale Cephalosporine – sowie gegen Nitrofurantoin, Fosfomycin, Cefotaxim und Ceftazidim lagen unter 2 %. Eine Ausnahme davon stellten die 2,9 %-ige Resistenzrate gegen Fosfomycin in Griechenland und die Cephalosporin-Resistenzraten in Österreich dar, die zwischen 2,7 % und 4,1 % lagen. Die Resistenzraten gegen Amoxicillin/Clavulansäure lagen bei 2,0 bis 8,9 %, gegen Ciprofloxacin bei 0,5 bis 7,6 % und gegen Ampicillin bei 21,2 bis 34,0 %. Gegen Trimethoprim zeigte sich ein Resistenzniveau von 14,9 bis 19,1 %, gegen die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol von 14,4 bis 18,2 %. Insgesamt wurde eine Zunahme der Resistenzen gegen Chinolone und Trimethoprim im Vergleich zur ersten Analyse der ersten ECO-SENS-Projekt-Daten aus den Jahren 1999-2000 festgestellt. Diese betrug bei Nalidixinsäure + 5,9 %, bei Ciprofloxacin + 2,8 % und bei Trimethoprim + 3,4 %.

In einer weiteren Auswertung (Kahlmeter et al., 2015) wurde der Anstieg der Resistenzen in Frankreich, Deutschland, Spanien, Schweden und im Vereinigten Königreich im Zeitraum 2000-2014 analysiert. In Deutschland zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Resistenz gegen Cefadroxil (+ 11,6 %), gegen Ciprofloxacin (+ 18,0 %) und gegen Trimethoprim (+ 14,3 %). Weiterhin wurde in Spanien eine signifikante Zunahme der Resistenz gegen Cefadroxil (+ 5,2 %), gegen Ciprofloxacin (+ 16,2 %) und gegen Trimethoprim (+ 12,2 %) und in Schweden eine signifikante

Zunahme der Resistenz gegen Ciprofloxacin (+ 7,3 %) und gegen Trimethoprim (+ 12,1 %) festgestellt. Im Vereinigten Königreich bestand ein signifikanter Anstieg der Resistenz gegen Ciprofloxacin (+ 14,7 %), Trimethoprim (+ 32,7 %) und Nitrofurantoin (+ 5,6 %).

In der ARES- Studie (Naber et al., 2008) zeigten sich die niedrigsten Resistenzraten der *E. coli*-Stämme gegen Fosfomycin (1,9 %), Mecillinam (4,2 %) (ein in Deutschland nicht verfügbares Breitspektrum-Penicillin), Nitrofurantoin (4,8 %) und Ciprofloxacin (8,3 %). Die höchsten Resistenzraten bestanden gegen Ampicillin (54,9 %) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (29,4 %). Etwa 20 % der *E. coli*-Stämme zeigten eine erniedrigte Empfindlichkeit gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim und Nalidixinsäure. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Von den 55 *E. coli*-Stämmen, die eine Resistenz gegenüber Cefuroxim als Maß für eine Cephalosporin-Resistenz zeigten, waren 39 Stämme ESBL-positiv. Eine Resistenz gegen einen antimikrobiellen Wirkstoff war mit dem Risiko einer erhöhten Resistenz gegen die anderen Wirkstoffe assoziiert. 19,8 % der Isolate zeigten eine Resistenz gegen einen Wirkstoff und 9,8 % der Isolate gegen zwei. Eine Multiresistenz gegen mindestens drei der verschiedenen Antibiotikaklassen zeigte sich in 10,3 % der Isolate. Bei Patienten mit rezidivierenden HWI fanden sich häufiger resistente Stämme als bei Patienten mit nicht rezidivierenden HWI.

Bei den Resistenzraten zeigten sich deutliche geographische Unterschiede. In Deutschland, Ungarn und in den Niederlanden waren über 90 % der *E. coli*-Stämme empfindlich gegen Fosfomycin, Mecillinam, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin. Die Empfindlichkeitsraten variierten zwischen 32,7 % und 65,5 % für Ampicillin, zwischen 51,9 % und 93,5 % für Amoxicillin/Clavulansäure, zwischen 73,0 % und 93,0 % für Cefuroxim und zwischen 54,5 % und 87,7 % für Trimethoprim/Sulfamethoxazol. In Italien, Spanien und Russland lagen die Resistenzraten gegen Ciprofloxacin bei über 10 %. In Italien und Spanien zeigten sich auch hohe Resistenzniveaus gegen Ampicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Amoxicillin/Clavulansäure.

Tabelle 22: Resistenzraten bei *E. coli* (zusammengestellt nach den Daten der ARESC-Studie)

Land	Resistente Stämme von <i>E. coli</i> in [%] aller <i>E. coli</i> -Stämme pro Wirkstoff							
	AMP	AMX	CFX	NAL	CPF	TMP/SMX	NTF	FOS
Brasilien	56,4	5,5	3,4	24,6	10,8	45,5	2,4	0,8
Deutschland	34,9	1,2	0,4	9,5	3,7	25,9	2,5	0,8
Frankreich	35,4	1,4	0,9	6,4	1,4	12,2	1,0	0,2
Italien	53,9	6,7	5,5	26,4	11,7	28,8	0	0
Niederlande	27,6	3,4	0	6,9	3,4	20,7	0	0
Österreich	48,3	1,6	1,6	8,1	1,6	29,0	0	0
Polen	40,0	3,3	2,2	15,6	6,6	20,0	4,4	0
Russland	43,4	3,9	3,3	17,2	12,9	30,6	1,3	0,3
Spanien	60,0	4,2	2,0	26,6	10,7	33,8	2,2	1,2
Ungarn	63,5	9,6	1,9	32,7	3,8	40,4	0	0

AMP: Ampicillin; AMX: Amoxicillin; CFX: Cefuroxim; NAL: Nalidixinsäure; CPF: Ciprofloxacin; TMP-SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol; NTF: Nitrofurantoin; FOS: Fosfomycin

Gegen *K. pneumonia*-Stämme, die eine intrinsische Resistenz gegenüber Ampicillin aufweisen, zeigten Amoxicillin/Clavulansäure und Ciprofloxacin eine hohe Wirksamkeit gegen mehr als 90 % der Stämme. Gegen Nitrofurantoin waren etwa 37,4 % der *K. pneumonia*-Stämme resistent.

Die höchsten Resistenzraten bei *P. mirabilis*-Stämmen bestanden gegen Nitrofurantoin und Ampicillin, die Resistenzrate gegen Nalidixinsäure war mehr als doppelt so hoch wie die gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Auch die Resistenzrate gegen Fosfomycin war höher als die gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammenfassend aufgeführt.

Tabelle 23: Resistenzraten anderer Uropathogene
(zusammengestellt nach den Daten der ARESC-Studie)

Wirkstoff	Resistente Stämme in [%] aller Stämme des Uropathogens		
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Ampicillin	99,1	32,7	36,4
Amoxicillin/Clavulansäure	2,8	1,9	0,0
Cefuroxim	6,5	4,8	1,9
Nalixidinsäure	17,8	21,2	-
Ciprofloxacin	4,7	6,7	0,9
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	23,3	7,5	10,2
Nitrofurantoin	37,4	42,3	0,9
Fosfomycin	5,6	9,7	-

Im Jahr 2012 wurde eine multizentrischen Beobachtungsstudie (Schmiemann et al., 2012) veröffentlicht, deren Ziel es war, die Resistenzsituation bei Erregern von HWI im ambulanten Bereich zu evaluieren, da dazu keine Surveillance-Daten verfügbar waren, die Leitlinienempfehlungen aber entsprechend der Resistenzentwicklung ausgesprochen wurden. Eingeschlossen wurden alle weiblichen Patientinnen mit HWI, die 18 Jahre oder älter waren. Ausschlusskriterium war nur eine Antibiotikaeinnahme in den vorausgegangenen zwei Wochen. In 40 Arztpraxen wurden im Jahr 2011 191 Patientinnen im Alter 18-96 (mittleres Alter 51,6 Jahre) mit einer HWI rekrutiert. Davon wurde jeweils eine Urinprobe in ein Labor zur Testung geschickt. Es erfolgte eine Identifikation des Erregers und eine Empfindlichkeitstestung, die die Antibiotika Trimethoprim, Nitrofurantoin, Fosfomycin und Ciprofloxacin berücksichtigte. Die HWI wurden zu 72,8 % von *E. coli*, zu 13,6 % von *Enterococcus faecalis*, zu 7,3 % von *K. pneumoniae* und zu 5,7 % von *P. mirabilis* verursacht. Nur 35 Patientinnen von 191 hatten in den vorausgegangenen sechs Monaten davor eine HWI gehabt, bei diesen zeigten sich bei *E. coli* die höchsten Resistenzraten gegenüber Trimethoprim und Ciprofloxacin mit 25 % bzw. 17 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Resistenzraten der Uropathogene (zusammengestellt nach den Daten von Schmiemann et al., 2012)

Uropathogene	Resistente Stämme in [%] aller Stämme des Uropathogens				
	Isolate n (%)	TMP n (%)	FOS n (%)	NTF n (%)	CPF n (%)
Alle	191 (100)				
<i>E. coli</i>	139 (72,7)	23 (17,5)	6 (4,5)	3 (2,2)	12 (8,7)
Andere Uropathogene	71 (37,2)	28 (50,0)	13 (21,7)	15 (23,8)	5 (8,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	26 (13,6)	14 (53,8)	6	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	14 (7,3)	1	4	3	1
<i>P. mirabilis</i>	11 (5,7)	8	0	10	0
<i>Streptococcus agalacticae</i>	8 (4,2)	3	0	0	2
andere Staphylokokken	5 (2,6)	2	0	0	0
<i>S. saprophyticus</i>	4 (2,1)	0	1	0	0
<i>S. aureus</i>	3 (1,6)	0	2	0	0

TMP: Trimethoprim; NTF: Nitrofurantoin; FOS: Fosfomycin; CPF: Ciprofloxacin

Diese ersten Daten aus dem hausärztlichen Bereich zeigten insbesondere, dass die Resistenzniveaus im ambulanten Bereich deutlich niedriger als im stationären Bereich sind. Den Erkenntnissen kann trotzdem nur eine limitierte Validität beigegeben werden, da u. a. Patientinnen komplizierter Infektionen nicht ausgeschlossen wurden. Weiterhin wurden die Patientinnen nicht randomisiert, sondern durch die Praxen ausgesucht, von denen die meisten in Nordwest-Deutschland waren. Darüber hinaus bemängelten die Autoren, dass gängige Antibiotika in manchen Laboren nicht getestet wurden, oder nur einzelne Substanzen wie z. B. nur Trimethoprim oder nur Trimethoprim/Sulfamethoxazol berücksichtigt wurden. Weiterhin stellten die Autoren die Validität und die Übertragbarkeit der von den Laboren berechneten Resistenzraten in Frage, da sie auf den Isolaten von Patientinnen basieren, bei denen eine Urinuntersuchung notwendig war, und dadurch nicht ausschließlich auf den Daten von Patientinnen mit akuten unkomplizierten HWI beruhten. Die eingeschickten Isolate stammten zudem meist aus dem fach-

ärztlichen Bereich, so dass diese Patientinnen nicht die typischen Patientinnen aus dem hausärztlichen Bereich repräsentierten.

PEG-Resistenzstudie

Die Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) erfassen seit 1975 die Resistenzsituation in Mitteleuropa (Deutschland, Schweiz, Österreich) bei Bakterien, die klinisch wichtige Infektionen verursachen. Durch die Bestimmung der In-vitro-Aktivität bestimmter Antibiotika soll die zeitliche Entwicklung der Resistenzen dargestellt werden.

Im dritten Quartal 2010 wurden im Rahmen der PEG-Resistenzstudie Isolate aus 25 Laboratorien in Deutschland untersucht (Kresken et al., 2013). Darunter waren auch 499 Urinisolate mit *E. coli*, bei 8 % dieser wurden *E. coli*-Bakterien mit dem Phänotyp für ESBL gefunden, die statistisch signifikant häufiger eine Resistenz gegen Ciprofloxacin (75 %) als Isolate ohne ESBL-Phänotyp (15 %) (95% KI 44,4-71,2) zeigten. Auch die Resistenzraten gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol und Trimethoprim waren bei den ESBL-Isolaten höher. Die Resistenzraten gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin waren etwa gleich bei Isolaten mit und ohne ESBL. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

In einem vorläufigen Bericht (Kresken et al., 2015) zeigte sich anhand der Daten aus dem Jahr 2013 eine Rückläufigkeit der Resistenzhäufigkeit bei den uropathogenen *E. coli* gegen Breitspektrumcephalosporine und Fluorchinolone: gegen Cefpodoxim von 8,6 % in 2010 auf 5,9 % in 2013 und gegen Ciprofloxacin von 19,8 % in 2010 auf 16 % in 2013. Weiterhin wurde im gleichen Zeitraum eine Abnahme der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp von 8 % auf 4,7 % beobachtet.

Tabelle 25: Resistenzraten der *E. coli*-Stämme (zusammengestellt nach den Daten von Kresken et al., 2013)

Wirkstoff	resistente <i>E. coli</i> -Stämme in [%]	Anteil der <i>E. coli</i> -Stämme mit ESBL-Phänotyp an den resistenten Stämmen in [%]
Amoxicillin	42,9	100,0
Amoxicillin/Clavulansäure	32,7	80,0
Cefixim	8,2	100,0
Cefpodoxim	8,6	100,0
Cefuroximaxetil	10,0	100,0
Ciprofloxacin	19,8	75,0
Cotrimoxazol	30,9	77,5
Fosfomycin	1,2	2,5
Levofloxacin	19,6	72,5
Nitrofurantoin	0,8	2,5
Norfloxacin	20,2	77,5
Ofloxacin	20,2	75,0
Trimethoprim	32,7	82,5

GERMAP

Die GERMAP-Berichte fassen die verfügbaren Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland zusammen. Die Daten zum ambulanten Antibiotikaverbrauch beruhen auf den Untersuchungen des WIdO. Für die bakteriellen Resistenzen werden Daten aus der Resistenzstudie der PEG, aus den Erhebungen des GENARS, aus dem SARI-Projekt und aus dem EARSS herangezogen. Auch die Daten aus den nationalen Referenzzentren zur Überwachung wichtiger Infektionserreger werden berücksichtigt sowie seit 2008 die Daten aus dem Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert-Koch-Instituts. Bis Juni 2015 sind drei Berichte erschienen.

GERMAP 2008

Bereits im ersten GERMAP-Bericht (Kresken et al., 2008) zeigten die verfügbaren Daten nur marginale Veränderungen der Resistenzsituation wichtiger Erreger von ambulanten Infektionen in den vorausgegangenen zehn bis 15 Jahren. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass für diesen Bereich wenig repräsentative Daten vorlagen. Damit wurden die Resistenzrends i. d. R. anhand der Resistenzraten von Erregern bei hospitalisierten Patienten abgeleitet. Zwischen 1995 und 2004 zeigten die Daten der PEG-Resistenzstudie einen Anstieg der Resistenz bei *E. coli* im Hospitalbereich gegen Ampicillin (von 35,8 % auf 50,7 %), gegen Cefuroxim (von 4,6 % auf 12,1 %), gegen Cotrimoxazol (von 22,7 % auf 32,9 %) und gegen Ciprofloxacin (von 5,2 % auf 21,9 %), sowie einen Anstieg des ESBL-Phänotyps (von 1,0 % auf 5,1 %). Der größte Anstieg der Resistenzrate gegen Fluorchinolone fand sich bei den Über-60-Jährigen wieder. In dieser Altersgruppe betrug sie 20,5 %, während in der Gruppe der 21- bis 60-Jährigen die Zunahme lediglich 14,3 % betrug. Bei den Patienten unter 20 Jahren zeigte sich mit dem Anstieg der Resistenz um 1,8 % keine wesentliche Änderung.

Die GENARS-Daten aus dem Zeitraum 2002-2006 bestätigten die Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie und zeigten, dass die Resistenzsituation von Krankenhaus zu Krankenhaus und auch von Region zu Region sehr unterschiedlich ausfallen kann. Auch Versorgungsschwerpunkte der Krankenhäuser machten sich in den gesammelten Daten bemerkbar. Die Häufigkeit der Antibiotikaresistenz in verschiedenen Probenmaterialien wie Urin, Blut oder Wundflüssigkeit differierte stark. So lag die Resistenzrate von *E. coli* gegen Ciprofloxacin in Urinisolaten bei 16 % und in Blutisolaten bei 23 %. Die Rate der gegen Cotrimoxazol resistenten *E. coli* war in Urinisolaten 31 % und in Blutisolaten 40 %. Die Resistenzentwicklung bei *E. coli* ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Resistenzentwicklung bei *E. coli* (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2008)

Datenquelle	Resistenz gegen in [%]			Zeitraum der Datenerhebung
	Aminopenicilline	Cotrimoxazol	Fluorchinolone (Ciprofloxacin)	
PEG-Resistenzstudie	+ 14,9	+ 10,2	+ 16,7	1995-2004
GENARS	+ 9,3	+ 7,8	+ 10,4	2002-2005
SARI	n. a.	n. a.	+ 12-14	2000-2007
EARSS	+ 15	n. a.	+ 18	2001-2006
n. a.: nicht angegeben				

Bei *K. pneumoniae* zeigte sich in den SARI-Daten eine Resistenzrate gegen Fluorchinolone, die im Zeitraum 2000-2007 zwischen 1 % und 13 % lag. Die Resistenzrate gegen Cephalosporine der Gruppe 3 betrug im gleichen Zeitraum zwischen 0 % und 17 %. Die EARSS belegte eine Resistenzrate gegen Fluorchinolone von 6 % im Jahr 2005 bzw. 12 % im Jahr 2006 und gegen Cephalosporine der Gruppe 3 7 % bzw. 14 %. Die Resistenzentwicklung bei *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* ist in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Resistenzentwicklung bei *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2008; PEG-Resistenzstudie 1995-2004)

Erreger	Resistenzratenentwicklung 1995-2004 in [%] (Anteil der resistenten Stämme an allen Stämmen des Uropathogens in 2004)		Anteil des ESBL-Phänotyp 1995-2004 (Anteil in 2004)
	Fluorchinolone	Cefotaxim	
<i>K. pneumoniae</i>	+ 1,6 (5,2)	+ 4,6 (5,6)	+ 3,2 (7,3)
<i>P. mirabilis</i>	+ 4,5 (8,2)	+ 1,1 (3,4)	+ 1,2 (1,9)

GERMAP 2010

Die Daten der PEG-Resistenzstudie belegten im GERMAP 2010 eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen diverse Antibiotikagruppen wie Breitspektrumpenicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone und Cotrimoxazol bei den *E. coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich. Auch der Anteil der ESBL-Stämme erhöhte sich deutlich und betrug 2007 9,9 %. Die Resistenzrate gegen Fluorchinolone lag bei 26,4 %. Auch zeigte sich ein Anstieg der Stämme mit Mehrfachresistenzen. Die Resistenzraten im ambulanten Bereich schätzten die Autoren als deutlich geringer ein. Die Resistenzentwicklung bei *E. coli* ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Resistenzentwicklung bei *E. coli* (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2010)

Datenquelle	Resistenzrate gegen in [%]			Zeitraum der Datenerhebung
	Aminopenicilline	Cotrimoxazol	Fluorchinolone (Ciprofloxacin)	
PEG-Resistenzstudie	+ 4,1	+ 1,5	+ 4,1	2004-2007
SARI	n.a.	n.a.	+ 15,9	2001-2008
EARSS	+ 9	n.a.	+ 12	2001-2008
n. a.: nicht angegeben				

Bei *E. coli* zeigte sich eine altersabhängige Dynamik der Resistenzentwicklung gegen Chinolone. Während im Zeitraum 2004-2007 die Resistenzrate bei jüngeren Patienten um mehr als 10 % Anstieg, änderte sie sich bei Patienten über 60 Jahren kaum, obwohl sie in dieser Patientengruppe initial deutlich höher lag. Als Grund dafür wurde eine Zunahme der Infektionen mit ESBL-bildenden Stämmen mit gleichzeitiger Chinolonresistenz angenommen. In der PEG-Blutkulturstudie (2006-2007) betrug die Resistenzrate von *E. coli* gegen Ampicillin 56,3 % und gegen Cotrimoxazol 40,6 %.

Im Rahmen von ARS wurde 2008 das GENARS-Projekt fortgeführt, indem eine Auswertung der Daten nach dem Versorgungsbereich (stationär vs. ambulant) bzw. nach der Versorgungsstufe der Krankenhäuser ermöglicht wurde. Das Resistenzniveau war bei den ambulanten Patienten deutlich niedriger als bei stationär

Behandelten, wobei die höchsten Resistenzraten bei Patienten auf den Intensivstationen beobachtet wurden. Es fanden sich weiterhin Unterschiede zwischen den Krankenhäusern, so dass für *E. coli* die höchsten Resistenzraten auf Krankenhäuser mit Maximalversorgung zurückzuführen waren. Ähnliche Unterschiede konnten auch im ambulanten Bereich gezeigt werden. Die Resistenzraten gegen bestimmte Antibiotika wie Ampicillin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Gentamicin waren bei Patienten in urologischen Fachambulanzen deutlich höher als in allgemeinmedizinischen Praxen und genau so hoch wie im Klinikbereich.

Die Resistenz gegen Cephalosporine und Ciprofloxacin stieg bei *K. pneumoniae* im Zeitraum 1995-2007 um das Dreifache, während bei *P. mirabilis* nur marginale Fluktuationen der Resistenzraten verzeichnet wurden. In der PEG-Blutkulturstudie aus den Jahren 2006 bis 2007 zeigten 14,6 % der *K. pneumoniae*-Isolate und auch 1,2 % der *P. mirabilis*-Isolate eine Resistenz gegen Cefotaxim, die als Marker für eine ESBL-Bildung galt. 25 % der *K. pneumoniae*-Isolate und ca. 10 % der *P. mirabilis*-Isolate waren gegen Ciprofloxacin resistent. Im EARS-Net (früher: EARSS) zeigte sich eine Resistenzhäufigkeit für Enterobakterien gegen Chinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 zwischen 6 % und 15 %.

Im GERMAP 2010 wurde erstmalig das Thema „Harnwegsinfektionen und Antibiotikaresistenz“ explizit behandelt, weil HWI zu den häufigsten Erkrankungen gehören, bei denen Erwachsene einen Arzt aufsuchen. Anhand der Ergebnisse der ARESC-Studie, bei der zwischen 2003 und 2006 Urinisolat von Patientinnen mit der Symptomatik einer unkomplizierten Zystitis untersucht worden waren, beschrieben die GERMAP-Autoren die von *E. coli*-Stämmen gezeigte geringste Resistenz und die höchste Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin. Der Anteil der Erst-Schritt-Resistenz-Mutationen, die phänotypisch durch eine Resistenz gegenüber Nalixidinsäure charakterisiert werden, lag in der Studie bei 9 %. Daher wurde die Empfehlung ausgesprochen, Fosfomycin und Nitrofurantoin als Mittel der Wahl bei der empirischen Therapie unkomplizierter HWI einzusetzen. Fluorchinolone wurden aufgrund der zunehmenden Resistenzselektion nicht mehr als Mittel der Wahl empfohlen. Auch Cotrimoxazol zeigte eine hohe Resistenzrate und wurde daher zur empirischen Therapie nicht mehr empfohlen. Als Strategiemeasures für eine differenzierte Antibiotikatherapie empfehlen die Autoren den Verzicht auf eine Antibiotikatherapie der asymptomati-

schen Bakteriurie (außer in der Schwangerschaft), die Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis mit Fosfomycin oder Nitrofurantoin und die Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis mit Fluorchinolonen in hoher Dosierung. Es wurde angemahnt, dass die zunehmende Antibiotikaresistenz bei den Uropathogenen veränderte Strategien bei der Antibiotikabehandlung nach sich ziehen müsse, da die Antibiotikaverordnungen bei HWI aufgrund der Häufigkeit dieser Infektionen sich signifikant auf das gesamte Resistenzniveau auswirken würden. Daher plädierten die Autoren für die vorrangige Anwendung von Antibiotika, die zwar gut wirksam sind, aber ein möglichst geringes Potential zur Resistenzselektion aufweisen.

GERMAP 2012

Der Bericht GERMAP 2012 beruhte auf Daten aus dem Zeitraum 2009-2011 (Kresken et al., 2012). Die beobachteten Trends aus den vorausgegangenen GERMAP-Berichten setzten sich auch in diesem Zeitraum fort: Breitspektrumantibiotika wurden verstärkt verordnet, regionale Unterschiede in der Verordnung waren weiterhin deutlich erkennbar. Ambulant wurden im Jahr 2011 am meisten Basispenicilline sowie Oralcephalosporine, gefolgt von Tetracyclinen, Makroliden und Chinolonen verordnet. Während im Zeitraum 2006 bis 2011 die verordnete Menge der Basispenicilline rückläufig war, verzeichneten die Chinolone eine 16,9 %-ige und die speziellen Harnwegstherapeutika (Nitrofurantoin, Nitroxolin und Fosfomycin) eine 34,8 %-ige Verordnungssteigerung (in DDD). Die Folsäureantagonisten wurden deutlich seltener verordnet (- 27,2 %, in DDD).

Bei den *E. coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich setzte sich die Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen diverse Antibiotikagruppen wie Breitspektrumpenicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone und Cotrimoxazol fort. Der Anteil der Stämme, die ESBL exprimieren, erhöhte sich deutlich und betrug im Jahr 2010 im Durchschnitt 17 %. Die Resistenzrate gegen die Fluorchinolone lag bei etwa 30 %. Die Resistenzraten im ambulanten Bereich wurden als deutlich geringer geschätzt, allerdings wurde auch in diesem Bereich eine Verbreitung der ESBL-bildenden Stämme und auch der Fluorchinolonresistenz beobachtet. Das wahre Ausmaß der Ausbreitung resistenter *E. coli* im ambulanten Bereich wurde durch die Daten aus

den Resistenz-Surveillance-Systemen nur unzureichend abgebildet. Hierbei stammte ein überproportional hoher Anteil der berücksichtigten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger wie z. B. eine antibiotische Vorbehandlung. Der Anteil der Besiedelung mit ESBL-bildenden *E. coli* in der Normalbevölkerung wurde auf bis zu 7 % geschätzt. Die Autoren plädierten aufgrund dieser Entwicklung für eine Senkung des ambulanten und stationären Verordnungsanteils der Cephalosporine und Fluorchinolone sowie für eine Reduktion der langen antibiotischen postoperativen Prophylaxe und des Antibiotikaeinsatzes bei Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich.

Anhand der Daten der PEG-Resistenzstudie wurde zwischen 1995 und 2010 im stationären Bereich ein Anstieg der Resistenzraten von *E. coli* gegen Ampicillin (von 35,8 % auf 58,4 %), Cephalosporine (Cefuroxim von unter 5 % auf 22,5 %, Cefotaxim von unter 1 % auf 17,4 %), Cotrimoxazol (von 22,7 % auf 33,0 %) und Ciprofloxacin (von 5,5 % auf 32,1 %) beobachtet. Auch der Anteil der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp erhöhte sich von 1 % auf 17,4 %.

Besonders deutlich zeigte sich die Gefahr der Resistenzentwicklung anhand des Anteils der Stämme mit Mehrfachresistenzen. So wurde eine Abnahme der Stämme, gegen die gleichzeitig fünf Antibiotika (Ampicillin, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Gentamicin) noch wirksam waren, von 56,4 % im Jahr 1995 auf 37,5 % im Jahr 2010 beobachtet. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen drei oder mehrere Wirkstoffe erhöhte sich im gleichen Zeitraum von 7,0 % auf 29,5 %. In einer Analyse von Daten aus Untersuchung der Urinisolate aus dem ambulanten Bereich zeigten sich deutlich erhöhte Resistenzraten von *E. coli* gegen Amoxicillin (42,9 %), gegen Cotrimoxazol (30,9 %) und gegen Ciprofloxacin (19,8 %), während die Resistenzraten gegen Fosfomycin und Nitrofurantoin lediglich 1,2 % bzw. 0,8 % betrug. Bei 8,0 % der Isolate wurde der ESBL-Phänotyp identifiziert.

Anhand der Resistenzdaten für Ciprofloxacin wurde eine altersabhängige Dynamik der Resistenzentwicklung gegen Chinolone aufgezeigt. Der Anteil der resistenten Stämme stieg im Zeitraum 1995-2010 insgesamt von 5,5 % auf 32,1 %. Während sich im Zeitraum 1995-2004 die Resistenzrate bei Patienten unter 21 Jahren kaum änderte, vollzog sich bei den Patienten über 60 Jahren eine Steigerung um circa

20 %. Danach wurde bis 2010 bei der jüngeren Altersgruppe ein Anstieg der Resistenzrate auf 19,7 % (+ 15,8 %) beobachtet, während dieser bei der Gruppe der über 60-Jährigen im gleichen Zeitraum lediglich 5,1 % betrug. Die höhere Resistenzrate bei den älteren Patienten wurde durch eine über die Jahre kumulierte Einnahme von Fluorchinolonen erklärt. Eine Rolle könnten aus Sicht der Autoren aber auch die unterschiedlichen Krankheitsbilder in den verschiedenen Altersgruppen gespielt haben. Als Grund für die Ausbreitung der Resistenz in der Gruppe der unter 21-Jährigen wurde eine Zunahme der Infektionen mit ESBL-bildenden Stämmen mit gleichzeitiger Chinolonresistenz angenommen.

Die ARS-Daten zeigten erneut, dass die höchsten Resistenzraten für *E. coli* bei Patienten in Krankenhäusern mit Maximalversorgung bestanden. Im ambulanten Bereich lagen die Resistenzraten niedriger als im Hospitalbereich. Die höchsten Raten wurden bei Patienten in urologischen Praxen gefunden, diese entsprachen z. T. dem Klinikniveau. Als ein Grund dafür wurde der besonders hohe Anteil von Personen mit urologischen Grunderkrankungen angegeben, die zu rezidivierenden HWI neigen und i. d. R. antibiotisch behandelt werden, da eine antibiotische Vorbehandlung als Risikofaktor für die Isolierung resistenter Erreger gilt. Aus Sicht der Autoren zeigten diese Daten deutlich, dass bei der Interpretation der Resistenzdaten ein grundsätzliches Problem besteht, so dass das wahre Ausmaß der Resistenzausbreitung nicht abgebildet werden kann.

Die SARI-Daten belegten eine *E. coli*-Resistenzrate gegen Chinolone von 25,5 % im Jahr 2012. Die Resistenzrate gegen Cephalosporine betrug im gleichen Jahr 13,5 %. Im EARS-Net bestand im Jahr 2011 eine Resistenzrate der *E. coli*-Stämme gegen Ampicillin von 52 %. Die Resistenzrate gegen Fluorchinolone lag 2007 bei 30 % und streute im Anschluss (bis 2011) zwischen 23 % und 25 %. Der Anteil der gegen Cephalosporine der Gruppe 3 resistenten Stämme betrug in den Jahren 2009-2011 8 %.

Bei *K. pneumoniae* zeigte sich im Zeitraum 2007 bis 2010 ein Anstieg der Resistenz gegen Cephalosporine und Ciprofloxacin um etwa 7-9 %, während bei *P. mirabilis* erneut nur marginale Fluktuationen verzeichnet wurden. Die Resistenzrate gegen Cotrimoxazol betrug 2010 bei *K. pneumoniae* 21,3 % und bei *P. mirabilis* 26,9 %. 19,1 % der *K. pneumoniae*-Isolate und 14,6 % der *P. mirabilis*-Isolate wa-

ren gegen Ciprofloxacin resistent. Der Anteil der ESBL-Stämme betrug 14,7 % bei *K. pneumoniae* und 3,1 % bei *P. mirabilis*. Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN erhöhte sich im Zeitraum 1995-2010 von 1,3 % auf 13,1 % bei *K. pneumoniae* und von 1,8 % auf 2,9 % bei *P. mirabilis*. Im EARS-Net zeigte sich im Zeitraum 2009 bis 2011 eine Resistenzhäufigkeit für *K. pneumoniae* gegen Chinolone von 14-15 % und gegen Cephalosporine der Gruppe 3 von 13 %.

Weitere Daten

Mit dem Monitoring System ARMIN wird die Resistenzentwicklung der klinisch relevanten Bakterien im stationären und ambulanten Bereich in Niedersachsen systematisch erfasst. Die verfügbaren Daten zeigen einen deutlichen Rückgang der Resistenzraten von *E. coli*-Stämmen aus dem ambulanten Bereich (ARMIN, 2015). Die ambulanten Resistenzraten bei *E. coli* sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Resistenzraten der *E. coli*-Stämme im ambulanten Bereich (zusammengestellt nach Daten aus ARMIN für 2014-2015)

Wirkstoff	Anteil der resistenten Stämme an allen <i>E. coli</i> -Stämmen in [%]	
	2014	2015
Ampicillin	48,0	41,7
Ampicillin/Sulbactam	32,6	25,7
Cefixim	11,5	7,4
Cefpodoxim	11,3	8,1
Cefuroxim	14,2	9,3
Ciprofloxacin	18,6	15,5
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	26,6	24,2
Fosfomycin	1,9	1,5
Levofloxacin	18,2	15,9
Nitrofurantoin	2,0	1,4

In der NAUTICA-Studie (Zhanel et al., 2005) wurde an 31 medizinischen Zentren in den USA und Kanada die Empfindlichkeit der Uropathogene bei unteren und oberen HWI sowie bei asymptomatischer Bakteriurie gegen gängige Antibiotika getestet. Dazu gehörten Ampicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin und Levofloxacin. Insgesamt wurden 1.990 Urinisolate von Männern und Frauen berücksichtigt. Der häufigste Keim war mit 57,5 % *E. coli*. Weitere 12,4 % entfielen auf *K. pneumonia*, 6,6 % auf *Enterococcus* spp. und sowie 5,4 % auf *P. mirabilis*. Es fanden sich weiterhin *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp. und *S. aureus* wieder. Gegen Ampicillin waren 45,9 % und gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol 20,4 % der Isolate resistent. Die Resistenzrate gegenüber den getesteten Fluorchinolonen lag mit 9,7 % für Ciprofloxacin und 8,1 % für Levofloxacin unter 10 %. Gegen Nitrofurantoin zeigte sich eine Resistenzrate von 14,3 %. Insgesamt waren die Resistenzraten in den kanadischen Regionen deutlich niedriger als in den US-amerikanischen.

5. Therapie der Harnwegsinfektionen

Unkomplizierte HWI sind sehr häufig und werden in der Regel mit Antibiotika behandelt, indem auf ihre Behandlung etwa 25 % aller Antibiotikaverordnungen entfallen (Hooton, 2012; Ong et al., 2008).

Zur Therapie der HWI existieren diverse Leitlinien und Empfehlungen dazu, wann und mit welchen Wirkstoffen eine antibiotische Therapie erfolgen sollte. Wenn eine akute unkomplizierte HWI auf die Blase beschränkt bleibt, muss nicht von weiteren gesundheitlichen Komplikationen ausgegangen werden. Die Therapie erfolgt vor allem, um die Symptomatik schneller abklingen zu lassen, so dass neben der antibiotischen Behandlung auch eine alleinige symptomatische Therapie eine vertretbare Alternative darstellen kann (DEGAM, 2009a). Eine akute Pyelonephritis sollte dagegen immer antibiotisch behandelt werden.

Eine antibiotische Therapie ist immer eine Gratwanderung zwischen dem individuellen Nutzen für den Patienten und den möglichen Auswirkungen unnötiger Verordnungen auf die Resistenzentwicklung in unserer Gesellschaft. Zu einem rationalen Umgang mit Antibiotika gehören daher die kritische Indikationsüberprüfung, die Auswahl der Substanz, der Dosis und der Behandlungsdauer und eine zurückhaltende Verordnung von Reservesubstanzen. Die Auswahl der antibiotischen Substanz richtet sich auch nach dem individuellen Patientenrisiko (Allergien, Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Sozialstatus, Vortherapie), dem Erregerspektrum und der Erregerempfindlichkeit gegenüber dem Antibiotikum, nach der Wirksamkeit (auch Effektivität genannt) der antibiotischen Substanz, den potentiellen UAW und nach den möglichen Auswirkungen auf die individuelle oder allgemeine Resistenzsituation. Dadurch sollten die sog. „Kollateralschäden“ von Antibiotika vermieden werden. „Kollateralschäden“ stellen die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes dar, die über die Schäden für den einzelnen Patienten im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hinausgehen. Dazu gehört vor allem die Resistenzentwicklung der Erreger gegen die eingesetzten Antibiotika mit der Folge, dass diese allgemein nicht mehr ausreichend wirken können. Dies ist besonders gefährlich, wenn die Substanzen einen hohen Stellenwert bei der Therapie schwerer Infektionen haben. Zudem ist zu befürchten, dass der unangemessene Einsatz einer antibiotischen Substanz einen Vorschub bei der Resistenzentwicklung ande-

rer Antibiotikaklassen leisten könnte. So können multiresistente Keime wie u. a. MRSA und VRE entstehen (Kern, 2014b).

5.1 Leitlinien

Anfang der 2000er-Jahre bestanden diverse nationale und internationale Leitlinien zur Therapie unkomplizierter HWI. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) empfahl eine Behandlung mit Trimethoprim oder Nitrofurantoin als Mittel der ersten Wahl, wenn der Nitrit- und der Leukozytentest positiv sind und klinische Symptome bestehen. Nach der niederländischen Leitlinie sollte eine Therapie erfolgen, wenn der Nitrit- und der Leukozytentests positiv sind oder wenn diese negativ ausfallen, aber eine entsprechend hohe Erregerzahl z. B. mikroskopisch nachgewiesen wird. Die empfohlenen Wirkstoffe waren Nitrofurantoin und Trimethoprim. In der Leitlinie aus Norwegen wurden Urinuntersuchungen nicht empfohlen, da bei bestehender Symptomatik eine empirische Behandlung mit Trimethoprim oder Nitrofurantoin stattfinden soll. Die Empfehlungen im Vereinigten Königreich sahen bei symptomatischen Infektionen und bei einem positiven Nitrit- oder Leukozytentest oder bei einem mikroskopischen Nachweis von Leukozyten oder Erregern eine Therapie mit Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Cefalexin vor. Die amerikanische und die amerikanisch-kanadische Leitlinie befürworteten eine antibiotische Behandlung symptomatischer Infektionen – auch nach einer telefonischen Beratung – mit Cotrimoxazol oder Trimethoprim (Hummers-Pradier et al., 2005).

Die extrem schnell steigenden Resistenzen bei Erregern von HWI, die vor allem durch den breiten Einsatz von Antibiotika induziert wurden, veranlassten diverse Anpassungen dieser Therapieempfehlungen (Schito et al., 2009). Die Antibiotikabehandlung rückte in den Fokus des öffentlichen Interesses, als die Gefahr nicht therapierbarer Infektionen präsent wurde. Im Kontext steigender Resistenzentwicklung kommt Leitlinien für eine rationale Antibiotikatherapie eine große Bedeutung zu. Dies ist besonders wichtig bei den HWI, da hierbei i. d. R. eine empirische Therapie erfolgt, bei der sich die Auswahl des Antibiotikums nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit und der erwarteten Resistenzsituation richtet, ohne dass

eine genaue Bestimmung der Erreger erfolgt. Aktuell bestehen zwei nationale und diverse internationale Leitlinien zur Therapie unkomplizierter HWI. Diese sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Leitlinien zur Therapie von HWI

Nationale Leitlinien
S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, 2011. (Wagenlehner et al., 2010)
DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1, Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte, 2009. (DEGAM, 2009a)
Internationale Leitlinien in englischer Sprache
Sign 88: Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults, 2011. (Sign 88, 2011)
International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women, Infectious Diseases Society of America (IDSA) & European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESMID), 2011. (Gupta et al., 2011)
Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology (EAU), 2013. (Grabe et al., 2013)

Nationale Leitlinien

S3-Leitlinie

Die S3-Leitlinie¹⁵ „Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, unkompliziert bakteriell ambulant erworben: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management“¹⁶ der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) wurde im Jahr 2010 veröffentlicht und galt bis 30.6.2015 (AWMF, 2010). Momentan (Stand: 01.05.2016) wird sie überarbeitet.

In dieser Leitlinie werden primär unterschiedliche Patientengruppen definiert: ansonsten gesunde nicht schwangere Frauen in der Prämenopause, ansonsten gesunde Frauen in der Postmenopause, Schwangere, Männer und Diabetiker. Da eine Schwangerschaft, das männliche Geschlecht und ein Diabetes mellitus als komplizierende Faktoren gelten, werden die Empfehlungen zu diesen Patientengruppen in der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet. Die HWI werden in der Leitlinie als akute unkomplizierte Zystitis, akute unkomplizierte Pyelonephritis und asymptomatische Bakteriurie klassifiziert.

Die Leitlinie stuft das Identifizieren einer HWI als eine schwierige diagnostische Aufgabe ein, da allein anhand klinischer Kriterien eine Fehlerquote von bis zu etwa 30 % zu erwarten ist. Eine Maximaldiagnostik anhand einer Urinkultur und einer Empfindlichkeitstestung der Erreger zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit, lehnen die Autoren als nicht ökonomisch und auch als nicht praktikabel ab und weisen auf die Symptome, die Befunde und die Risikofaktoren hin, die die diagnostische Sicherheit erhöhen. Die Prävalenz der HWI beschreibt die sog. Vor-

¹⁵ Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unterscheidet folgende Leitlinien: S1, S2, S3. Leitlinien der ersten Stufe (S1) werden im informellen Konsens erarbeitet und stellen Handlungsempfehlungen einer repräsentativen Expertengruppe dar. S2-Leitlinien werden durch eine Diskussion der Evidenz für die abgegebenen Aussagen und Empfehlungen erstellt und in einem formalen, evaluierten Konsensusprozess verabschiedet. S3 Leitlinien erfüllen nach AWMF alle Kriterien einer systematischen Erstellung (1. Formaler Konsensusprozess, 2. Logische Analyse (klinischer Algorithmus), 3. evidenzbasierte Medizin, 4. Entscheidungsanalyse, 5. Outcome-Analyse) (AWMF-Regelwerk, 2015).

¹⁶ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird diese als S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ bezeichnet.

testwahrscheinlichkeit fürs Vorliegen einer HWI, wenn Frauen mit typischer Symptomatik beim Arzt vorstellig werden. Diese beträgt 53 bis 80 %. Die Leitlinie führt einige Faktoren auf, die diese Vortestwahrscheinlichkeit erhöhen und zu einer höheren Nachtestwahrscheinlichkeit führen, so dass eine Diagnosestellung erfolgen kann. Den größten Einfluss wird den typischen Symptomen Dysurie und Pollakisurie ohne Fluor vaginalis beigemessen. Die Faktoren und Symptome, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HWI beeinflussen, sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Faktoren und Symptome, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HWI beeinflussen (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“)

Faktoren und Symptome, die die Wahrscheinlichkeit für eine HWI erhöhen	Faktoren und Symptome, die die Wahrscheinlichkeit für eine HWI senken
Dysurie, Algurie, Pollakisurie, Nykturie	pathologischer Fluor vaginalis oder vaginale Irritation
Inkontinenz (vorhanden oder verstärkt); Imperativer Harndrang;	
Makrohämurie	
suprapubischer Schmerz	
Geruch oder Trübung des Urins	
frühere HWI	
Geschlechtsverkehr	
Anwendung von Diaphragmen und Spermiziden	
Verhütung mit Depot-Medroxyprogesteronacetat	
anatomische Anomalien oder Funktionsstörungen durch vesikoureteralen Reflux, neuropathische Blase, mechanische oder funktionelle Obstruktion, Restharn	
Antibiotika-Einnahme in den letzten 2-4 Wochen	

Bei prämenopausalen Frauen werden in der Leitlinie keine weiteren Untersuchungen empfohlen, wenn anhand der klinischen Symptomatik und der Anamnese eine Pyelonephritis ausgeschlossen werden kann. Eine Urinuntersuchung soll nur in Ausnahmefällen erfolgen, z. B. bei unbekanntem Patientinnen oder beim erstmaligen Auftreten der Beschwerden. Falls anhand der Symptomatik eine Pyelonephritis vermutet wird, werden weitere Untersuchungen als notwendig erachtet: eine körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung einschließlich Urinkultur sowie ggf. eine Sonographie, um komplizierende Faktoren auszuschließen. Ein routinemäßiges Screening auf asymptomatische Bakteriurie wird in dieser Patientengruppe für nicht erforderlich gehalten, da es sich um gesunde Frauen handelt. Für Frauen in der Postmenopause finden die Autoren keine Belege dafür, dass zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie Urinuntersuchung oder Urinkultur erforderlich sind. Die Aussagekraft von Teststreifen nimmt in dieser Patientengruppe ab, da die Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie deutlich zunimmt. Auch die Symptomatik kann sich mit zunehmendem Alter atypisch präsentieren. Eine Urinkultur wird deswegen bei diagnostischen Unsicherheiten als mögliche Maßnahme empfohlen. Diese Empfehlung gilt auch bei einer Pyelonephritis. Bei Verdacht auf Harntransportstörungen wie z. B. vermehrter Restharn sollen weitere Untersuchungen wie eine sonographische Abklärung durchgeführt werden. Auch für diese Patientengruppe wird kein routinemäßiges Screening auf asymptomatische Bakteriurie empfohlen.

Eine Urinuntersuchung soll aus Sicht der Autoren helfen, eine Kontamination bzw. Besiedelung von einer tatsächlichen Infektion zu unterscheiden. Es wird vorausgesetzt, dass Patientinnen mit einer akuten Pyelonephritis deutlich höhere Erregerzahlen im Urin aufweisen als bei einer asymptomatischen Bakteriurie. Die Autoren ziehen den allgemeinen Standard für eine signifikante Bakteriurie von 10^5 KBE/ml heran, weisen aber darauf hin, dass es sich dabei um keine starre absolute diagnostische Grenze handelt, da bei entsprechender Symptomatik bereits niedrigere Erregerzahlen klinisch relevant werden können, wenn es sich um Reinkulturen (nur eine Bakterienart) typischer Uropathogene handelt.

Die Präsentation typischer Symptomatik wie Dysurie, Pollakisurie und imperativer Harndrang stufen die Autoren als eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

einer HWI ein, die durch eine Teststreifen-Untersuchung nur geringfügig erhöht wird. Eine Teststreifenuntersuchung wird empfohlen, wenn die Symptomatik nicht eindeutig ist (z. B. Pollakisurie, aber keine Dysurie), um die Diagnosewahrscheinlichkeit zu verbessern. Es wird aber darauf hingewiesen, dass der Teststreifen-Einsatz bei gewissen Patientengruppen wie älteren Menschen durch eine hohe Prävalenz asymptomatischer Bakteriurie limitiert ist und dass ein vollständiger Ausschluss einer HWI auch durch die Kombination von klinischen Symptomen und Teststreifenuntersuchung nicht möglich ist.

Desweiteren führen die Autoren mögliche Faktoren auf, die zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen bei den Teststreifenuntersuchungen führen und dadurch die diagnostische Sicherheit beeinflussen können. Eine Beeinflussung des Leukozyten-Tests kann über andere Genitalinfektionen wie Kolpitis (falsch positives Ergebnis) oder z. B. durch Borsäure als Bestandteil von Urinentnahmebestecken (falsch negatives Ergebnis) erfolgen. Für den Nitrit-Test muss eine entsprechend hohe Bakterienanzahl vorhanden sein, die erst nach einer Verweilzeit in der Blase von mehr als vier Stunden entstehen kann. Eine kürzere Verweildauer des Urins, möglicherweise durch Pollakisurie bedingt, kann zu falsch negativen Befunden führen (Tabelle 32).

Der Urinmikroskopie messen die Autoren aufgrund der heterogenen Datenlage dazu keinen abschließenden diagnostischen Stellenwert bei. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer entsprechenden Erfahrung der Untersucher dadurch eine HWI weitgehend ausgeschlossen werden könnte.

Die Durchführung einer Urinkultur, zu der die Erregerquantifizierung, die Differenzierung und die Empfindlichkeitsbestimmung gehören, ist für die Autoren nur bei bestimmten Indikationen bzw. Risikokonstellationen begründet. Dazu gehören bei asymptomatischen Patienten eine Leukozyturie, eine Hämaturie oder der positive Nitrit-Nachweis bei Risikopatienten (z. B. nach Nierentransplantation oder mit vesikoureteraler Reflux) sowie die Kontrolle nach einer Antibiose bei Schwangeren, nach einer Pyelonephritis oder einer komplizierten HWI.

Tabelle 32: Faktoren, die die Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung beeinflussen können (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“)

Einfluss	Leukozytetest	Nitrittest
falsch positiv	<ul style="list-style-type: none"> • Kontamination mit Vaginalflüssigkeit • Antibiotika (Meropenem, Imipenem, Clavulansäure) • Formaldehyd 	<ul style="list-style-type: none"> • langes Stehenlassen der Urinproben • Farbstoffe im Urin (z. B. durch rote Beete)
falsch negativ	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin C • Überdeckung der Reaktionsfarbe durch hohe Konzentrationen an Bilirubin oder Nitrofurantoin • Abschwächung der Reaktionsfarbe durch Eiweißausscheidung (> 5g/l) oder Glucoseausscheidung (> 20g/l) • Borsäure • Antibiotika (Cefalexin, Doxycyclin, Gentamicin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Luftexposition • ungenügende Blasenverweilzeit • stark verdünnter Urin • sehr saurer Urin • hohe Konzentrationen an Urobilinogen • nitritarme Kost • Vitamin C • fehlende Nitratreduktase beim Erreger

Bei symptomatischen Patienten kann demnach die Urinkultur bei klinischen HWI, Anzeichen rezidivierender HWI, nosokomialen HWI, einem Symptomfortbestehen unter/nach einer Antibiose, Fieber oder Sepsis gerechtfertigt sein. Des Weiteren wird die Urinkultur bei speziellen klinischen Indikationen vor und nach Interventionen an den Harnwegen, in der Schwangerschaft, bei Immunsuppression oder bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen sowie bei unklaren Abdominal- oder Flankenschmerzen befürwortet. Die Diagnosestellung einer HWI anhand der Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung ist in Tabelle 33 beschrieben.

Tabelle 33: Diagnosestellung einer HWI anhand der Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“)

Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung	Diagnose HWI
Nitrit positiv, Leukozytenesterase positiv oder Nitrit positiv, Leukozytenesterase negativ oder Leukozytenesterase positiv, Blut positiv	eine HWI wird angenommen, keine weitere Diagnostik empfohlen
Nitrit negativ, Leukozytenesterase positiv	HWI wahrscheinlich
Nitrit negativ, Leukozytenesterase negativ	HWI weniger wahrscheinlich

Bei der Erstmanifestation einer akuten HWI oder bei einer Erstpräsentation der Patientin beim Arzt sollte nach der Leitlinie immer eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urinuntersuchung (ggf. inkl. Mikroskopie) erfolgen. Urinkulturen haben vor allem bei komplizierten und rezidivierenden HWI einen hohen Stellenwert, um eine gezielte Therapie einleiten zu können und somit auch einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Zur weiteren Abklärung komplizierender Faktoren bei einer HWI kann eine sonographische Untersuchung der Nieren und Harnwege erfolgen. Eine Zystoskopie wird bei ansonsten gesunden Frauen nicht routinemäßig empfohlen.

Die Autoren der Leitlinie betonen, dass bei einer Begrenzung einer unkomplizierten HWI auf die Blase, auch wenn rezidivierende Infektionen vorliegen, keine gravierenden gesundheitlichen Komplikationen erwartet werden, da bei unkomplizierten HWI in den verfügbaren Studien über hohe Spontanheilungsraten nach einer Woche von 30 % bis 50 % berichtet wurde. Als Ziel der Therapie wird daher definiert, vor allem klinische Symptome schneller abklingen zu lassen und somit die

Morbidität zu senken. Da dies in placebokontrollierten Studien schneller unter Verum als unter Placebo erfolgte, empfiehlt die Leitlinie bei akuten HWI eine antibiotische Therapie. Es wird aber darauf hingewiesen, dass die DEGAM hierzu ein Minderheitsvotum abgab. Die DEGAM stimmt zwar zu, dass die antibiotische Therapie nachgewiesenermaßen zu einem schnelleren Abklingen der Symptome bei einer akuten, unkomplizierten HWI führt, kann daraus aber keine zwingende allgemeine Empfehlung für eine antibiotische Therapie ableiten, insbesondere weil der Verzicht auf Antibiose keine gesundheitliche Gefährdung darstellt. Daher spricht sich die DEGAM dafür aus, eine symptomatische Therapie oder auch den Einsatz alternativer Methoden als eine vertretbare Alternative bei einer akuten unkomplizierten Zystitis zu erwägen.

In Abbildung 7 ist der Algorithmus (sogenannter „Entscheidungsbaum“) zur Diagnostik und Therapie einer HWI der S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“ dargestellt. Die Autoren sehen die Eignung eines Antibiotikums zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei einer Empfindlichkeitsrate von *E. coli*, die unter 80 % liegt, als nicht mehr gegeben an. Für die akute unkomplizierte Pyelonephritis sollte die Empfindlichkeit von *E. coli* über 90 % liegen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass in placebokontrollierten Studien unter Placebo keine erhöhte Rate einer Pyelonephritis nach einer akuten unkomplizierten Zystitis auftrat. Bei einer akuten Pyelonephritis sollte eine Antibiotika-Therapie dagegen immer erfolgen, um Nierenschäden vorzubeugen. Ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie empfiehlt die Leitlinie für Schwangere oder für Patienten, bei denen eine möglicherweise schleimhauttraumatisierende Intervention im Harntrakt durchgeführt werden soll.

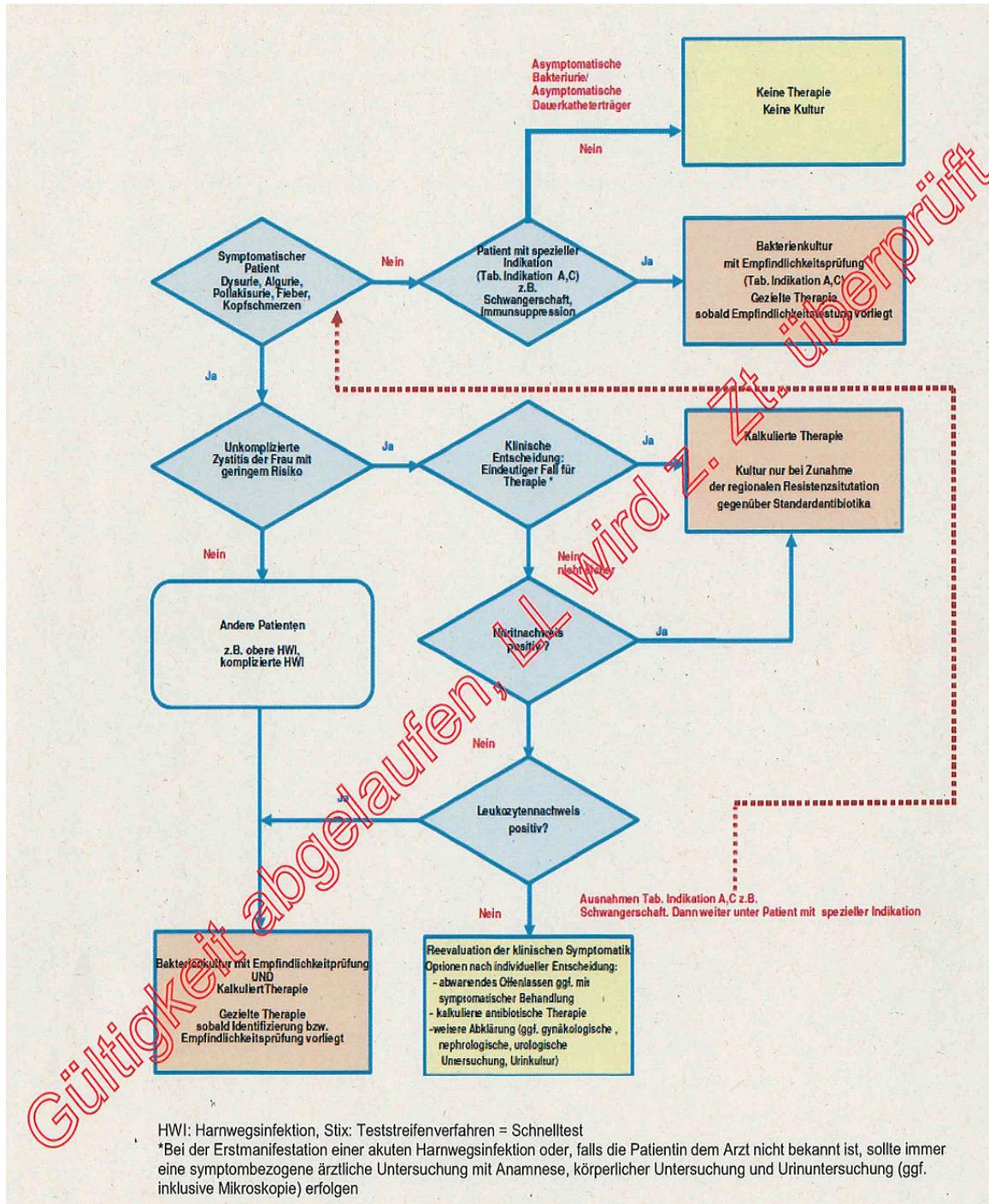


Abbildung 7: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von HWI bei symptomatischen Patienten (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“¹⁷)

¹⁷ HWI: Harnwegsinfektion, Stix: Teststreifen-Verfahren

Präferiert wird eine kurzzeitige orale Therapie (1-3 Tage bei der unkomplizierten akuten Zystitis), da diese die Adhärenz fördern, das Auftreten von UAW reduzieren, den Selektionsdruck für Resistenzentwicklung in der periurethalen, vaginalen und fäkalen Standortflora vermindern und auch die Identifikation von Risikofaktoren ermöglichen soll. Die Auswahl der antibiotischen Substanz soll sich nach dem individuellen Patientenrisiko richten, wobei vorliegende Allergien, das Alter, das Geschlecht, eine bestehende Schwangerschaft, der Sozialstatus und die Vortherapie zu berücksichtigen sind, sowie nach dem Erregerspektrum und der Erregerempfindlichkeit gegenüber Antibiotika, der Wirksamkeit (Effektivität) der antibiotischen Substanz, nach den UAW und nach den möglichen Auswirkungen auf die individuelle oder allgemeine Resistenzsituation richten. Es wird empfohlen, dass sich Ärzte, die die Therapie von HWI durchführen, über das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in ihrer Region regelmäßig informieren.

Unter den Antibiotika, die bei HWI eingesetzt werden, wie Fosfomycin, Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol, Aminopenicilline ggf. mit einem Betalactamaseinhibitor, Cephalosporine der 2. und 3. Generation und Fluorchinolone, wird das größte Risiko für Kollateralschäden hinsichtlich der Selektion von Resistenzen und der *C. difficile*-assoziierten Colitis der Gruppe der Fluorchinolone und der Cephalosporine beigemessen. Da solche Kollateralschäden aufgrund des Einsatzes der Substanzen bei schweren Infektionen klinisch relevant sind, empfiehlt die Leitlinie, diese bei HWI nur als Mittel der Reserve einzusetzen, solange therapeutische Alternativen mit vergleichbarer Wirksamkeit und akzeptablen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen.

Die Empfehlungen der Leitlinie zu den antibiotischen Wirkstoffen basieren auf den aus der Literaturrecherche berücksichtigten Studien, die mit den Empfindlichkeitsdaten der ARESC-Studie und ECO.SENS-Studie verknüpft wurden. Die Empfindlichkeiten der nicht getesteten Antibiotika wurden von den bekannten Empfindlichkeitsraten anderer (verwandter) antibiotischer Substanzen abgeleitet: für Trimethoprim von Cotrimoxazol, für die Fluorchinolone von Ciprofloxacin, für Amoxicillin von Ampicillin bzw. für Ampicillin/Sulbactam von Amoxicillin/Clavulansäure und für die oralen Cephalosporine von Cefuroxim. Die Autoren bemängeln die Studienlage zur Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis, die aus ihrer Sicht insgesamt nicht ausreichend ist, da zu wenig prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien

verfügbar sind und die vorhandenen Daten im Wesentlichen nur Cotrimoxazol und Fluorchinolone einbeziehen. Auch direkte Äquivalenzvergleiche zwischen den einzelnen Substanzen fehlen weitestgehend. Die Leitlinie berücksichtigt nur orale Therapien, da diese bei unkomplizierten HWI im Regelfall ausreichend sind.

Das methodische Konzept der Leitlinienerstellung beinhaltete eine systematische Literaturrecherche. Die ausgewählte Literatur wurde systematisch nach einem einheitlichen Klassifikationsschema zur Evidenz in Anlehnung an das Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) von den Autoren bewertet und in Empfehlungsgrade umgewandelt (Tabelle 34).

Aufgrund hoher Resistenzraten bzw. niedriger Empfindlichkeitsraten der HWI-Erreger sprechen die Autoren keine Empfehlung für die Aminopenicilline als empirische Therapie (A-IIa) aus. Gegen die Kombinationen mit Betalaktamaseinhibitoren (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) besteht aus Sicht der Autoren eine bessere Empfindlichkeit der Erreger, die Kombinationen werden aber als nicht geeignet für eine kurzzeitige Therapie gesehen, da sie in klinischen Studien Ciprofloxacin unterlegen waren.

Die Leitlinie spricht keine Empfehlung für Cephalosporine zur Anwendung als Mittel der ersten Wahl zur empirischen Therapie unkomplizierter HWI (B-V) aus und begründet dies mit den fehlenden Daten für den Einsatz oraler Cephalosporine. Cefpodoxim (2 x 100 mg tägl. für 3 Tage¹⁸) war in Studien bei der unkomplizierten Zystitis Cotrimoxazol (für 3 Tage) zwar nicht unterlegen, gilt aber aufgrund des Potentials für Kollateralschäden nur als Alternative, wenn andere Wirkstoffe nicht in Frage kommen (B-Ib). Bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis war Cefpodoxim (2 x 200 mg tägl. für 10 Tage) Ciprofloxacin klinisch äquivalent, wobei keine mikrobiologische Äquivalenz gezeigt werden konnte. Daher wird es auch nur als Alternative eingestuft, wenn andere Wirkstoffe nicht in Frage kommen (C-Ib). Dies begründen die Autoren mit der Abnahme der intrinsischen Aktivität gegen *E. coli* und der Wirksamkeit gegen gram-positive Kokken wie Staphylokokken in den Gruppen der oralen Cephalosporine (Gruppe 1 Cefalexin und Cefadroxil, Gruppe 2 Cefuroximaxetil, Gruppe 3 Cefpodoximproxetil, Cefixim, Ceftibuten). Die hohen Empfindlichkeitsraten gegenüber Cefuroxim in Deutschland in der ARESC-Studie,

¹⁸ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird bei Angaben zur Dosierung und Dauer der Einnahme auf die übliche Schreibung der Zahlen 1-12 in Buchstaben verzichtet.

die bei etwa 90 % fürs gesamte Spektrum lagen, werden in Frage gestellt, da die in der Studie für die perorale Form verwendeten Grenzwerte nur für die parenterale Form gelten. Gegen dieses Vorgehen spricht aus Sicht der Autoren die sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit, die bei einer parenteralen Gabe etwa sechs bis zwölf Mal höher als nach peroraler Gabe ist. Die in Deutschland festgelegten Grenzwerte sind etwa um den Faktor vier niedriger, so dass die Validität der Studienaussagen in Frage gestellt wird.

Tabelle 34: Evidenz- und Empfehlungsgrade der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“

Evidenzgrad	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Ia	Systematische Übersicht über kontrollierte Studien (RCT)	A Starke Empfehlung
Ib	Eine geeignet geplante RCT (mit engem Konfidenzintervall)	
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip	
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien	B Empfehlung
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität	
IIc	Wirkungs- und Erfolgsstudien, pharmakoökonomische und ökologische Studien	
IIIa	Systematische Übersicht gut geplanter Fall-Kontrollstudien	C Empfehlung offen
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie	
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung	D Keine Aussage

Aus den Daten der ARES- Studie, in der die Resistenzraten gegenüber Nalidixinsäure der sog. „Erst-Schritt“-Mutanten mit einer einzigen Mutation untersucht wurden, leiten die Autoren ab, dass in Deutschland etwa 10 % der Erreger unkomplizierter HWI bereits Chinolon-Resistenzgene aufweisen, die leichter zu weiteren Mutationen führen und so eine klinisch relevante Resistenz begünstigen könnten. Als Stellvertreter für alle Chinolone, die zur Therapie von HWI eingesetzt werden – Enoxacin, Levofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin – wird Ciprofloxacin herangezogen, da bei dieser Substanz immer eine Parallelresistenz vorliegt. In der Drei-Tages-Therapie der akuten Zystitis werden alle Fluorchinolone als gut wirksam eingestuft (Ib) und lediglich in ihrer Verträglichkeit differenziert. Fluorchinolone sind laut der Leitlinie nicht als Mittel der ersten Wahl bei akuter Zystitis anzusehen, da sie Breitspektrumantibiotika darstellen und somit auch bei anderen infektiösen Erkrankungen zur Verfügung stehen sollten (B-V). Daher gelten sie als Alternative. Bei akuter Pyelonephritis werden sie als Mittel der ersten Wahl eingestuft, wenn die lokale *E. coli*-Resistenzrate unter 10 % liegt (A-V): Ciprofloxacin (2 x 500-750mg tägl.) oder Levofloxacin (1 x 500-750mg tägl.) (Ib).

Aus Sicht der Autoren korreliert die niedrige Resistenzrate gegenüber Fosfomycin nicht mit dem Verbrauch dieser Substanz, weil bei der kurzen Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der hohe bakterizide Wirkstoffspiegel im Urin die Selektion resistenter Erreger verhindert. Fosfomycin wird als genauso gut wirksam wie Trimethoprim und Nitrofurantoin eingestuft, es wird aber auf die höhere Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Nitrofurantoin und Norfloxacin hingewiesen. Vor allem aufgrund der guten Resistenzlage und des niedrigen Risikos für Kollateralschäden wird Fosfomycin als Mittel der ersten Wahl bei akuter Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen (A-Ib) empfohlen. Bei der Pyelonephritis kann es aufgrund fehlender Indikation und Zulassung nicht eingesetzt werden.

Für die Autoren der Leitlinie gilt auch Nitrofurantoin aufgrund der niedrigen Resistenzrate und des niedrigen Risikos für Kollateralschäden als Mittel der Wahl bei unkomplizierter Zystitis. Retardiertes Nitrofurantoin (2 x 100mg tägl. für 5 Tage) war in klinischen Studien genauso effektiv wie Cotrimoxazol (Ib), die Behandlungen für 5 bis 7 Tage waren effektiver als eine Drei-Tages-Therapie (A-IIb). Es wird aber darauf hingewiesen, dass in Deutschland Nitrofurantoin laut seiner Fachinformation nur dann eingesetzt werden darf, wenn effektivere und risikoärmere An-

tibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind. Die Autoren vermögen keine Aussage darüber zu treffen, in wie weit die schweren, aber sehr seltenen UAW von Nitrofurantoin wie z. B. Lungenfibrose bei einer Kurzzeittherapie klinisch relevant sind. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die Substanz ausschließlich zur Therapie der unkomplizierten Zystitis und zur Prophylaxe rezidivierender HWI zugelassen ist und daher bei der Pyelonephritis nicht eingesetzt werden kann.

Pivmecillinam wird in der Leitlinie berücksichtigt, obwohl es in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung nicht verfügbar war. Pivmecillinam (2 x 400 mg tägl. für 3 Tage) war in klinischen Studien in der empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis klinisch, nicht aber mikrobiologisch genauso effektiv wie eine Drei-Tages-Therapie mit Norfloxacin (Ib), Pivmecillinam (2 x 200 mg tägl. für 7 Tage) war wirksamer als eine Drei-Tages-Therapie mit Pivmecillinam (2 x 400 mg tägl.) (Ib). Aufgrund der niedrigen Resistenzraten und der geringen Kollateralschäden wird Pivmecillinam als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis eingestuft (A-Ib).

Obwohl die Drei-Tages-Behandlung mit Cotrimoxazol jahrelang als Mittel der Wahl zur Therapie der akuten Zystitis galt, rechnen die Autoren auf Grund der in der ARESC-Studie gezeigten Resistenzraten mit einem häufigeren Therapieversagen (IIb) und empfehlen diesen Wirkstoff daher nicht mehr als Mittel der ersten Wahl. Es wird darauf hingewiesen, dass die DEGAM hierzu ein Minderheitsvotum einlegte, da ihre Experten trotz der Resistenzraten annehmen, dass bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten eine Monotherapie mit Trimethoprim erfolgreich ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt Cotrimoxazol nur dann, wenn eine Empfindlichkeitstestung stattgefunden hat. Da jedoch bei HWI in der Regel, vor allem bei der unkomplizierten Pyelonephritis, eine schnelle empirische Behandlung indiziert ist, werden Cotrimoxazol und Trimethoprim als geeignet nur zur Folgetherapie bei der Deeskalation eingestuft, wenn eine initiale Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis mit einem (parenteralen) Breitspektrumantibiotikum begonnen wurde. Als Voraussetzung dafür wird eine Empfindlichkeitstestung anhand einer Urinkultur angesehen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ zur antibiotischen Therapie von HWI sind in Tabelle 35 zusammengefasst.

Generell empfiehlt die S3-Leitlinie bei HWI die antibiotische Kurzzeittherapie. Wenn eine klinische Besserung innerhalb von drei Tagen und eine Heilung innerhalb einer Woche eingetreten ist, kann eindeutig von einer unkomplizierten HWI ausgegangen werden, so dass eine Therapiekontrolle als nicht erforderlich eingestuft wird. Bei einem Therapieversagen empfiehlt die Leitlinie Faktoren wie mangelnde Adhärenz, resistente Erreger und nicht erkannte Risikofaktoren zu berücksichtigen und eine Urinuntersuchung und -kultur, einen Antibiotikawechsel und eine konventionelle Therapie über 7 bis 10 Tage vorzunehmen. Tabelle 36 beinhaltet die Empfehlungen zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis.

Für die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen spricht die Leitlinie die gleichen Therapieempfehlungen bei unkomplizierter Zystitis wie für die Frauen in der Prämenopause aus. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass die Kurzzeittherapie für diese Patientengruppe zwar nicht so gut etabliert ist, aber neuere Studien Hinweise liefern, dass diese durchaus erfolgreich sein kann. Da in den Studien i.°d. R. keine Unterscheidung zwischen akuter Zystitis und akuter Pyelonephritis erfolgt, wird auch bei der akuten Pyelonephritis das gleiche Vorgehen wie bei Frauen in der Prämenopause empfohlen.

Zu der akuten unkomplizierten Pyelonephritis kann die Leitlinie keine epidemiologischen Studien heranziehen. Anhand der Daten aus den klinischen Studien wird angenommen, dass das Erregerspektrum dem der akuten unkomplizierten Zystitis entspricht, so dass die Leitlinienautoren dafür die Ergebnisse der ARESC-Studie heranziehen. Milde und mittelschwere Formen der Pyelonephritis können aus Sicht der Autoren peroral antibiotisch therapiert werden. Bei schweren Formen mit systemischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufinstabilität wird eine initiale hochdosierte parenterale Therapie mit Antibiotika empfohlen, die nach klinischer Besserung auf eine perorale Therapie umgestellt werden kann. Die initiale Therapie soll in der Regel stationär erfolgen. Anhand bildgebender Untersuchungen sollen komplizierende Faktoren ausgeschlossen werden. Eine zweiwöchige Therapie wird bei milden und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritiden als ausreichend angesehen. Mit Fluorchinolonen kann aus Sicht der Autoren die Therapiedauer auf 7 bis 10 Tage, bei hohen Dosen wie z. B. Levofloxacin (1 x 750 mg tägl.) sogar auf 5 Tage reduziert werden. Bei schweren Verläufen richtet sich die Therapiedauer nach dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 35: Zusammenfassung der Empfehlungen der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ zur antibiotischen Therapie von HWI

Wirkstoff bzw. Kombination von Wirkstoffen	Empfehlung (Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad)
Aminopenicilline (in Kombination mit Betalaktamasen-inhibitoren)	ZY: keine erste Wahl (A-Ib) PY: unzureichend untersucht (D)
Cephalosporine	ZY: nur als Alternative, wenn andere Wirkstoffe nicht in Frage kommen Cefpodoxim (2 x 100 mg tägl. für 3 Tage) (B-Ib) PY: Cefpodoxim (2 x 200 mg tägl. für 10 Tage) (C-Ib)
Fluorchinolone	ZY: gut wirksam (Ib), aber Reserveantibiotika, daher nicht Mittel der ersten Wahl (B-V) PY: Mittel der ersten Wahl, wenn die lokale <i>E. coli</i> –Resistenzrate unter 10 % liegt (A-V): Ciprofloxacin (2 x 500-750mg tägl.) oder Levofloxacin (1 x 500-750mg tägl.) (Ib)
Fosfomycin	ZY: Mittel der ersten Wahl (A-Ib) PY: Keine Zulassung
Nitrofurantoin	ZY: Mittel der ersten Wahl (2 x 100mg tägl. für 5 Tage) (A-Ib), Drei-Tages-Therapie (A-IIb) PY: Keine Zulassung
Pivmecillinam	ZY: Mittel der Wahl (A-Ib).
Trimethoprim als Monotherapie oder in Kombination mit einem Sulfonamid	ZY/PY: Kein Mittel der ersten Wahl, Einsatz nur nach Empfindlichkeitstestung
ZY: Zystitis; PY: Pyelonephritis	

Tabelle 36: Empfehlungen der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

Substanz	Tagesdosierung	Dauer der Behandlung
<i>Mittel der ersten Wahl*:</i>		
Fosfomycin	1 x 3.000 mg	1 Tag
Nitrofurantoin	4 x 50 mg	7 Tage
Nitrofurantoin Retard	2 x 100 mg	5 Tage
<i>Mittel der zweiten Wahl:</i>		
Ciprofloxacin	2 x 250 mg	3 Tage
Ciprofloxacin Retard	1 x 500 mg	3 Tage
Levofloxacin	1 x 250 mg	3 Tage
Norfloxacin	2 x 400 mg	3 Tage
Ofloxacin	2 x 200 mg	3 Tage
Cefpodoxim	2 x 100 mg	3 Tage
<i>Bei Kenntnis der Resistenzlage geeignet (E. coli-Resistenzrate unter 20 %)</i>		
Cotrimoxazol	2 x 160/840 mg	3 Tage
Trimethoprim	2 x 200 mg	5 Tage
*Pivmecillinam als Mittel der ersten Wahl, in Deutschland zum Zeitpunkt der Empfehlung nicht verfügbar		

Als Mittel der ersten Wahl werden die Fluorchinolone eingestuft, wenn die lokale Resistenzrate bei *E. coli* unter 10 % liegt. Zur Behandlung der akuten Pyelonephritis mit Betalactam-Antibiotika wie Ampicillin und Amoxicillin finden die Autoren keine Evidenz. Cefpodoxim wird als Alternative erwogen, wenn Fluorchinolone nicht angewendet werden können, z. B. in der Schwangerschaft. Cotrimoxazol wird nicht mehr als empirische Therapie, sondern lediglich als Folgetherapie bei der Deeskalation empfohlen, wenn eine initiale Therapie mit einem parenteralen Breitspektrumantibiotikum begonnen wurde. Für den Einsatz von Cotrimoxazol wird eine Empfindlichkeitstestung anhand einer Urinkultur vorausgesetzt. Zum Einsatz von Trimethoprim als Monosubstanz machen die Autoren keine Angaben.

Abweichend von den zugelassenen Dosierungen empfehlen die Autoren einen hochdosierten Einsatz der Fluorchinolone, um Resistenzentwicklungen zu verhindern. Als geeignet dafür werden Ciprofloxacin (2 x 500-750 mg tägl.) und Levofloxacin (1 x 500-750 mg tägl.) angesehen. Die anderen Chinolone werden nur zur Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen. Zur initialen parenteralen Thera-

pie werden auch Aminopenicilline oder Acylaminopenicilline in Kombination mit Betalactamaseinhibitoren, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Carbapeneme und Aminoglykoside empfohlen. In Abbildung 8 ist das klinische Vorgehen bei akuter Pyelonephritis dargestellt.

Die Empfehlungen zur oralen empirischen Therapie sowie zur initialen parenteralen Therapie der akuten Pyelonephritis sind in Tabelle 37 und Tabelle 38 zusammengefasst.

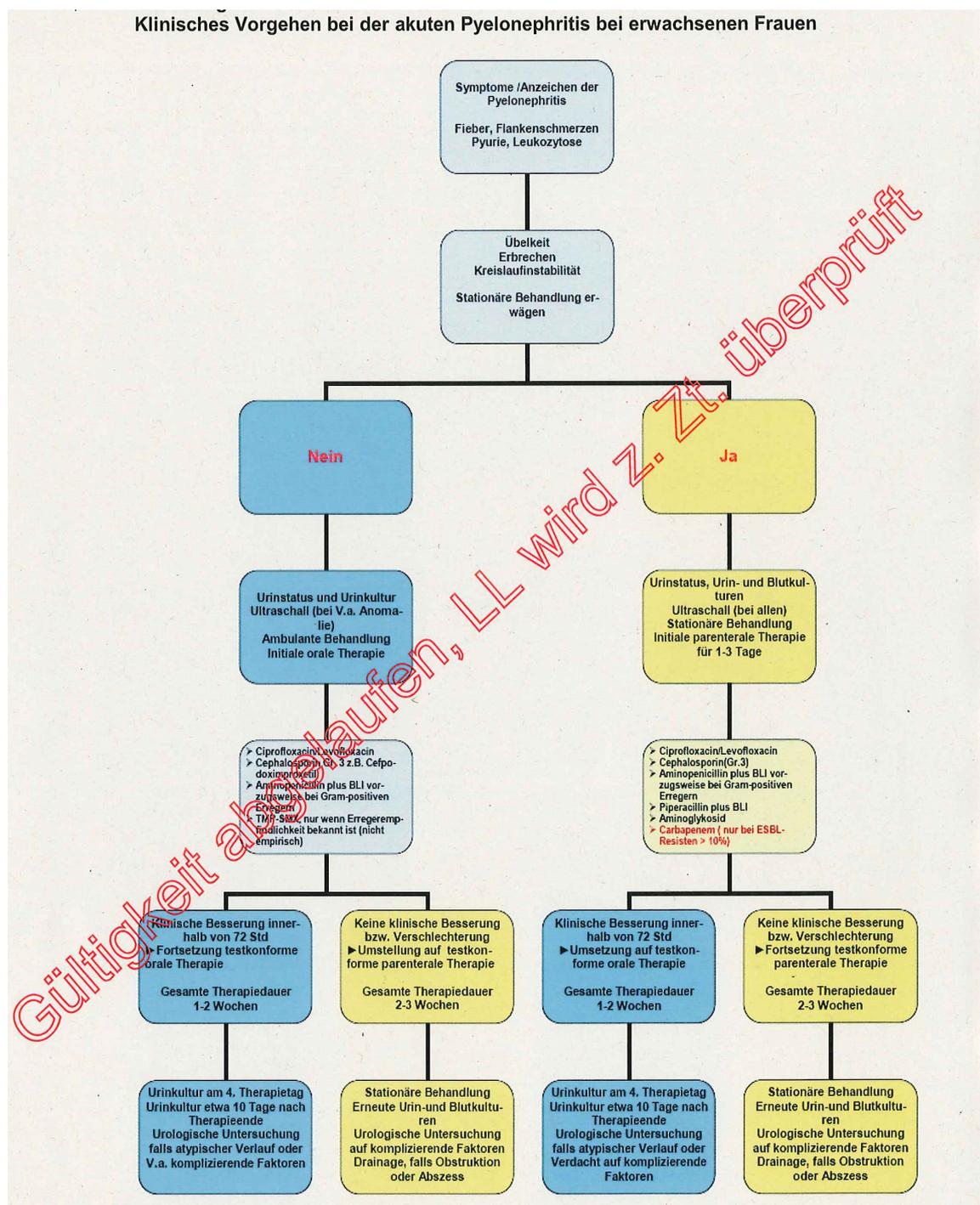


Abbildung 8: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“) ¹⁹

¹⁹ BLI: Betalactamase-Inhibitor; TMP: Trimethoprim; SMX: Sulfamethoxazol

Tabelle 37: Perorale empirische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis (leichte bis moderate Verlaufsformen) der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“

Substanz	Tagesdosierung	Dauer der Behandlung
<i>Mittel der ersten Wahl¹:</i>		
Ciprofloxacin ^{**}	2 x 500-750 mg	7-10 Tage
Ciprofloxacin Retard	1x 1.000 mg	7-10 Tage
Levofloxacin ^{**}	1 x 250-500 mg	7-10 Tage
Levofloxacin ^{**}	1 x 750 mg	5 Tage
<i>Mittel der zweiten Wahl: (klinisch gleich effektiv, aber nicht mikrobiologisch gleichwertig mit den Fluorchinolonen)</i>		
Cefpodoxim	2 x 200 mg	10 Tage
Ceftibuten	1 x 400 mg	10 Tage
<i>Bei Kenntnis der Empfindlichkeit der Erreger</i>		
Cotrimoxazol	2 x 160/840 mg	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure	2 x 875/125 mg 3 x 500/125 mg	14 Tage 14 Tage
*falls die <i>E. coli</i> -Resistenzrate < 10 %; **Die Empfehlung für die höhere Dosierung basiert nicht auf Studiendaten, sondern auf Expertenempfehlungen.		

Tabelle 38: Initiale parenterale Therapie bei schweren Formen der unkomplizierten akuten Pyelonephritis der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“

Substanz	Tagesdosierung
<i>Mittel der ersten Wahl²:</i>	
Ciprofloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin ¹	1 x 250-500 mg
Levofloxacin ¹	1 x 750 mg
<i>Mittel der zweiten Wahl:</i>	
Cefepim ^{1,4}	2 x 1-2 g
Ceftazidim ⁷	3 x 1-2 g
Ceftriaxon ^{1,4}	1 x 1-2 g
Cefotaxim ⁷	3 x 2 g
Amoxicillin/Clavulansäure ^{3,7}	3 x 1/0,2 g
Ampicillin/Sulbactam ^{3,7}	3 x 1/0,5 g
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4}	3 x 2/0,5-4/0,5 g
Amikacin	1 x 15 mg /kg
Gentamicin	1 x 5 mg / kg
Doripenem ^{4,5}	3 x 0,5 g
Ertapenem ^{4,5}	1 x 1 g
Imipenem/Cilastatin ^{4,5}	3 x 0,5/ 0,5 g
Meropenem ^{4,5,6}	3 x 1 g
¹ Die Empfehlung für die höhere Dosierung basiert nicht auf Studiendaten, sondern auf Expertenempfehlungen; ² falls die <i>E. coli</i> -Resistenzrate < 10 %; ³ vorzugsweise bei grampositiven Keimen; ⁴ gleiches Studienprotokoll für unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierte HWI, Stratifikation nicht immer möglich; ⁵ nur bei ESBL-Resistenzen > 10 %; ⁶ nur hohe Dosierung untersucht; ⁷ nicht bei unkomplizierter akuter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht	

DEGAM-Leitlinie

Die DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ wurde 2009 mit dem Ziel erstellt, die qualitativ hochwertige hausärztliche Versorgung von Patienten mit „Beschwerden beim Wasserlassen“ sicherzustellen. Damit sollen Beschwerden, die für eine HWI sprechen, anhand einer sinnvollen Diagnostik wirksam, angemessen und kostengünstig therapiert werden können. Die Autoren weisen darauf hin, dass es sich dabei um eine Anwenderversion der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“, die aber diverse Abweichungen von der S3-Leitlinie beinhaltet. Diese werden mit der besonderen Situation der hausärztlichen Versorgung und mit einer unterschiedlichen Bewertung der verfügbaren Evidenz begründet (DEGAM, 2009a).

Die Kernaussagen der S3-Leitlinie wurden in die DEGAM-Leitlinie aufgenommen, um die besondere Verbindung zwischen ihr und der Anwenderversion der DEGAM zu betonen. So wird zugestimmt, dass eine HWI unkompliziert ist, wenn im Harntrakt keine funktionellen oder anatomischen Anomalien und keine Nierenfunktionsstörungen sowie keine Begleiterkrankungen vorliegen, die die HWI komplizieren. Eine untere HWI, eine Zystitis, besteht, wenn die Symptome sich auf den unteren Harntrakt beschränken. Dazu gehören Schmerzen beim Wasserlassen, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse. Eine obere HWI, eine Pyelonephritis, besteht, wenn sich auch Flankenschmerzen, ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) manifestieren. Weiterhin wird die Urinkultur als der Goldstandard der Diagnostik von HWI bestätigt. Es wird darauf hingewiesen, dass wenn die typische klinische Symptomatik für eine akute HWI spricht, und eine Pyelonephritis und eine komplizierte HWI ausgeschlossen werden können, eine Urinuntersuchung sowie weitere Diagnostik nicht erforderlich sind.

Der Empfehlung für eine antibiotische Behandlung einer unkomplizierten HWI wird nur bedingt gefolgt. Aus Sicht der Autoren kann zwar eine antibiotische Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis zu einer schnelleren Heilung und Beschwerdelinderung führen, deswegen kann aber keine generelle Forderung nach einer allgemein indizierten antibiotischen Therapie aller Patienten aufgestellt werden. Da der Verzicht auf eine antibiotische Behandlung nicht mit einer Gefährdung einhergeht, stufen die Autoren die rein symptomatische Therapie oder den Einsatz alternativer Methoden als gleichwertige Optionen ein. Eine Kurzzeittherapie mit

Antibiotika soll bevorzugt werden und die Auswahl der Substanz soll sich nach dem individuellen Patientenrisiko, dem Erregerspektrum, der Antibiotikaempfindlichkeit, der Antibiotikaeffektivität, den epidemiologischen Auswirkungen und nach den Nebenwirkungen richten.

Zur Kennzeichnung der Evidenzgrade und der Empfehlungsstärken benutzen die Autoren analog dem DEGAM-Manual und der S3-Leitlinie die römischen Zahlen I-V und die Buchstaben A (starke Empfehlung), B (Empfehlung) und C (Empfehlung offen).

Die Autoren empfehlen folgende nicht medikamentöse Behandlungsmaßnahmen bei unkomplizierten HWI:

- ausreichende Trinkmenge (mind. 2 Liter am Tag) (IV) (Kontraindikationen beachten, z. B. Herzinsuffizienz)
- vollständige, regelmäßige Entleerung der Blase (IV)
- Miktion nach dem Geschlechtsverkehr (IV)
- ggf. Behandlung einer Obstipation
- keine übertriebene „Genitalhygiene“, welche die körpereigene Vaginalflora zerstört (Vermeidung von „Intimsprays“ u. ä.) (III)
- ggf. Wechsel der kontrazeptiven Methode (Vermeiden von Scheidendia-phragmen, Spermiziden) (III)
- Wärmeapplikation bei Schmerzen (IV)
- eine Abwischtechnik nach dem Stuhlgang von vorne nach hinten (III)

Phytopharmaka und alternative Therapien, die traditionell bei z. B. Blasenreiz oder HWI angewendet werden, werden zwar von den Autoren vorgestellt, allerdings kann für keines der verfügbaren Präparate ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

Als Mittel der ersten Wahl zur empirischen antibiotischen Behandlung werden Trimethoprim (2 x 100 mg bis 2 x 200 mg täglich für 3 Tage) oder Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 3 bis 5 Tage) empfohlen. Die Autoren weisen darauf hin, dass dies diversen nationalen und internationalen Empfehlungen entspricht: u. a. den

Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), des British National Formulary, der niederländischen und schwedischen Leitlinien für Hausärzte. Beide Substanzen werden als geeignet für die Kurzzeittherapie und auch als gut verträglich und preisgünstig eingestuft. Auch Nitrofurantoin soll laut der Autoren eine gute Verträglichkeit aufweisen, da die schweren UAW wie interstitielle Pneumonie, Hepatitis und Polyneuropathie extrem selten und auch nicht häufiger als bei Trimethoprim auftreten. Die Autoren weisen auf die im Ausland beobachteten zunehmenden Resistenzen gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol und auf die fehlenden Daten dazu in Deutschland zu diesem Zeitpunkt hin. Die verfügbaren Daten aus dem Krankenhausbereich sind aus Sicht der Autoren nicht kritiklos auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar, so dass von einer ausreichenden Wirksamkeit bei Trimethoprim ausgegangen werden kann.

Zu den Medikamenten der ferneren Wahl zählen die Autoren die Cephalosporine der 1. Generation, Cotrimoxazol, Amoxicillin, Fluorchinolone und Fosfomycin. Cephalosporine werden lediglich für Schwangere empfohlen, da sie als Breitspektrumantibiotika die physiologische Vaginalflora schädigen und eine Kolonisation mit Enterobakterien und *Candida albicans* begünstigen und zur Kurzzeittherapie nicht geeignet sind. Als Mittel der Wahl unter den Cephalosporinen wird dabei Cefaclor angegeben. Oralcephalosporine der 3. Generation werden insbesondere aufgrund ihres hohen Preises als verzichtbar eingestuft. Cotrimoxazol bietet aus Sicht der Autoren keine Vorteile im Vergleich zu der Monosubstanz Trimethoprim, so dass beide Medikamente als gleich wirksam bewertet werden (Ib). Der Kombination wird aber ein höheres Risiko für UAW wie allergische Hautreaktionen, Hypoglykämien oder Lyell-Syndrom sowie ein höheres Selektionsrisiko für resistente Keime beigemessen. Daher wird Cotrimoxazol nur zur Therapie der Pyelonephritis empfohlen. Amoxicillin wird mit Verweis auf die Resistenzsituation nicht zur empirischen Therapie der HWI empfohlen. Gegen den routinemäßigen Einsatz von Fluorchinolonen sprechen für die Autoren ihr Status als Reserve-Antibiotika sowie die potentiellen UAW wie phototoxische Reaktionen, Sehenschäden und zentralnervöse Störungen und die hohen Therapiekosten.

Fosfomycin als Einmaldosistherapie wird als wirksam und gut verträglich, aber auch als besonders kostenintensiv eingestuft. Da keine direkten Vergleiche hinsichtlich der Wirksamkeit und der Rezidivrate mit den etablierten Drei-Tages-

Therapien vorlagen, sprechen sich die Autoren für den Einsatz von Fosfomycin als Alternative zu Trimethoprim und Nitrofurantoin aus (I B).

Als Mittel der Wahl zur Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis empfehlen die Autoren Cotrimoxazol für 14 Tage und als Alternative die Fluorchinolone. Eine Antibiotikabehandlung soll so früh wie möglich initiiert werden, bei milden und mäßigen Verläufen soll die perorale Therapie bevorzugt eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen mit Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufinstabilität soll eine initiale parenterale Therapie erfolgen. Fluorchinolone in hoher Dosierung (Ciprofloxacin 2 x 500 mg bis 750 mg täglich oder Levofloxacin 1 x 500 mg bis 750 mg täglich für 7-10 Tage) gelten hierbei als Mittel der ersten Wahl.

Internationale Empfehlungen

SIGN 88

Die schottische Leitlinie “Sign 88: Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults” wurde im Juli 2012 zum letzten Mal aktualisiert (SIGN 88, 2012). Die Klassifikation der HWI erfolgt hier analog der auch in Deutschland gültigen Kriterien. Eine untere HWI soll danach vorliegen, wenn sich die klassischen Symptome einer Zystitis wie Dysurie oder häufiger Harndrang ohne Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen im Rückenbereich präsentieren. Wenn weniger als zwei der Symptome vorhanden sind, wird eine milde Form der HWI angenommen, ab drei Symptomen geht man von einer schweren Form aus. Eine obere HWI manifestiert sich durch Rücken- oder Flankenschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost. Eine signifikante Bakteriurie besteht allgemein ab 10^4 KBE/ml, wobei diese Grenze für besondere Patientengruppen wie z. B. Frauen mit der Symptomatik einer HWI auf $\geq 10^2$ KBE/ml angepasst wurde.

Die Maßnahmen zum Management von HWI bei erwachsenen Frauen, die in der Leitlinie empfohlen werden, umfassen die Diagnostik und Therapie dieser Infektionen und sind anhand ihres Evidenzniveaus charakterisiert. Dabei richtet sich der Empfehlungsgrad nach der Evidenzstärke (Tabelle 39).

Die Autoren empfehlen, bei Patientinnen mit HWI-Symptomatik eine Pyelonephritis in Betracht zu ziehen, wenn anamnestisch Fieber oder Rückenschmerzen be-

kannt sind (D). Die Urinteststreifen sollen bei gesunden Frauen im Alter unter 65 Jahre nur dann als diagnostische Maßnahme benutzt werden, wenn eine milde Symptomatik mit zwei oder weniger Symptomen für eine HWI vorliegt (B).

Die Prätest-Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriurie bei Patientinnen, die sich mit Symptomen einer akuten HWI präsentieren, wird auf 50 % bis 80 % geschätzt (2++). Wenn eine Dysurie und ein imperativer Harndrang bestehen, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine HWI auf über 90 %, so dass hierbei eine empirische Therapie mit Antibiotika als indiziert angesehen wird (2++). Die Entscheidung für eine Antibiose soll sich aus Sicht der Autoren nach der Anzahl der Symptome richten. Eine empirische antibiotische Therapie bei gesunden Frauen im Alter unter 65 Jahre wird empfohlen, wenn diese sich mit mäßiger Symptomatik und drei oder weniger Symptomen präsentieren (D). Nicht schwangere Frauen mit einer akuten unteren HWI sollten für drei Tage mit Trimethoprim oder Nitrofurantoin therapiert werden (B), wobei das höhere Risiko für UAW bei älteren Patientinnen berücksichtigt werden sollte.

Tabelle 39: Evidenzgrad und -stärke der Empfehlungen der SIGN 88

Evidenzniveau	
1 ⁺⁺	Methodisch hochqualitative Metaanalysen, systematische Reviews von RCT oder RCT mit sehr niedrigem Biasrisiko
1 ⁺	Metaanalysen, systematische Reviews oder RCT mit sehr niedrigem Biasrisiko
1 ⁻	Metaanalysen, systematische Reviews oder RCT mit hohem Biasrisiko
2 ⁺⁺	Methodisch hochqualitative systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien Methodisch hochqualitative Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien mit niedrigem Risiko für Confounding oder Bias und hoher Wahrscheinlichkeit für Kausalität
2 ⁺	Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien mit niedrigem Risiko für Confounding oder Bias und mäßiger Wahrscheinlichkeit für Kausalität
2 ⁻	Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien mit hohem Risiko für Confounding oder Bias und einem signifikanten Risiko für Nicht-Kausalität
3	Nicht analytische Studien, Fallberichte
4	Expertenmeinung
Empfehlungsgrad	
A	Mindestens eine Metaanalyse, ein systematischer Review oder eine RCT mit 1 ⁺⁺ -Evidenzniveau und Validität für die Zielpopulation oder Evidenz aus Studien mit 1 ⁺ -Evidenzniveau mit Validität für die Zielpopulation und konstanten Ergebnissen
B	Evidenz aus Studien mit 2 ⁺⁺ - Evidenzniveau mit Validität für die Zielpopulation und konstanten Ergebnissen oder Evidenz, abgeleitet von Studien mit 1 ⁺⁺ oder 1 ⁺ - Evidenzniveau
C	Evidenz aus Studien mit 2 ⁺ - Evidenzniveau mit Validität für die Zielpopulation und konstanten Ergebnissen oder Evidenz, abgeleitet von Studien mit 2 ⁺⁺ - Evidenzniveau
D	Evidenzniveau 3 oder 4 oder Evidenz, abgeleitet von Studien mit 2 ⁺ - Evidenzniveau

Nicht schwangere Frauen mit einer akuten oberen HWI sollen eine Behandlung für sieben Tage mit Ciprofloxacin oder für 14 Tage mit Amoxicillin/Clavulansäure erhalten (D). Frauen jeden Alters mit asymptomatischer Bakteriurie sollten keine Antibiose erhalten (A). Bei Frauen, die vaginalen Juckreiz und Ausfluss aufweisen, sollen mögliche Differenzialdiagnosen erwogen werden.

Die Leitlinie hat das erklärte Ziel, eine Reduktion des Verbrauchs von Cephalosporinen, Chinolonen und Amoxicillin/Clavulansäure zu induzieren und somit das erhöhte Risiko für *Clostridium difficile*-Infektionen, für die Selektion von MRSA und von resistenten Erregern von HWI (v. a. *E. coli*) zu minimieren. Dazu soll der Einsatz von Schmalspektrumantibiotika wie Trimethoprim und Nitrofurantoin beitragen.

Die Autoren weisen darauf hin, dass bei unteren HWI zwar Unterschiede in den mikrobiologischen Ergebnissen je nach Therapiedauer von drei, fünf oder zehn Tagen bestehen können, die klinischen Ergebnisse aber durch diesen Parameter nicht nachteilig beeinflusst werden (1++). Daher wird eine kürzere Therapiedauer bevorzugt. Die Autoren empfehlen für die Behandlung unterer HWI trotz der besseren Evidenz für die Drei-Tages-Therapie mit Cotrimoxazol Trimethoprim als Monosubstanz, da beide Substanzen aus ihrer Sicht als gleichwertig einzustufen sind (4). Die Drei-Tages-Therapie mit Nitrofurantoin gilt bei unteren HWI als gut wirksam (1++). Eine Therapiedauer von drei bis sechs Tagen bei unkomplizierten unteren HWI bei Frauen im Alter über 65 Jahren wird als genauso effektiv wie eine Behandlung von sieben bis vierzehn Tagen gesehen (1++). Desweiteren wird empfohlen, dass Frauen, die Nitrofurantoin einnehmen, keine harnalkalisierenden Substanzen wie z. B. Kaliumcitrat bzw. Natriumhydrogencitrat oder Natriumhydrogencarbonat einnehmen sollen (D), da der pH-Wert des Urins die Aktivität von Nitrofurantoin beeinflusst und die höchste Aktivität des Wirkstoffs im Bereich zwischen 5,5 und 7 besteht.

Aufgrund des Anstiegs der Resistenzen bei Uropathogenen gegen alle Antibiotika vermögen die Autoren der Leitlinie keine klare Empfehlung für eine Alternative zu Trimethoprim oder Nitrofurantoin auszusprechen (1+). Fosfomycin wird zwar als effektiv in der Behandlung von HWI angesehen, da diese Substanz aber zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie im Vereinigten Königreich nicht verfügbar

war, wurde sie nicht berücksichtigt (1++).

Bei oberen HWI soll eine Urinkultur angelegt werden und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung zu erzielen ist, sollen die Patientinnen zu einer stationären Behandlung überwiesen werden (D). Für die ambulante empirische Therapie empfiehlt die Leitlinie Ciprofloxacin für 7 Tage oder Amoxicillin/Clavulansäure für 14 Tage (D). Diese stellen zwar Breitspektrumantibiotika dar und erhöhen das Risiko für *Clostridium difficile*-Infektionen sowie den Selektionsdruck für Resistenzen, ihr Einsatz ist aber aus Sicht der Autoren begründet, da es sich bei einer Pyelonephritis um eine schwere Infektion handelt, die bei einem Versagen der antibiotischen Therapie auch lebensgefährlich werden kann.

Nitrofurantoin kann für die Therapie oberer HWI nicht empfohlen werden, da es keinen ausreichenden systemischen Blutspiegel aufbauen kann. Die Resistenzen gegen Trimethoprim werden als zu hoch eingestuft, so dass keine Empfehlung für eine empirische Therapie der Pyelonephritis abgegeben werden kann. Eine vierzehn-Tages-Therapie mit Trimethoprim kann aus Sicht der Autoren in Erwägung gezogen werden, wenn die Empfindlichkeit der Erreger bekannt ist.

Aus Sicht der Autoren besteht keine Evidenz dafür, dass eine Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie bei erwachsenen Frauen das Risiko für symptomatische HWI signifikant reduziert (1++). Dies gilt für Frauen ohne Komorbiditäten sowie für Frauen mit Diabetes mellitus oder mit hypertrophischer Leberzirrhose (1+). Auch bei älteren Patientinnen über 65 Jahren führt eine Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie nicht zu einer signifikanten Senkung der Mortalität oder der symptomatischen HWI (1++).

IDSA-Leitlinie

Auf Basis der Zusammenarbeit von Infectious Diseases Society of America (IDSA) und European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) entstand 1999 die Leitlinie „International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women“²⁰, die aufgrund der Zunahme bakterieller Resistenzen 2010 überarbeitet wurde (Gupta et al., 2011). Sie adressiert die Therapie prämenopausaler, nicht schwangerer Frauen, die keine bekannten urologischen Abnormalitäten oder Komorbiditäten aufweisen und unter einer akuten unkomplizierten Zystitis oder einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis leiden. Weiterhin stufen die Autoren auch HWI bei postmenopausalen Frauen und bei gut eingestellten Diabetikerinnen als unkompliziert ein.

Das Niveau der Evidenzqualität wurde anhand verfügbarer Daten aus randomisierten klinischen Studien bestimmt. Der Empfehlungsgrad berücksichtigt die Wirksamkeit der Wirkstoffe in klinischen Studien, die In-vitro-Resistenz der Uropathogene und das Potential der Wirkstoffe für Kollateralschäden und UAW (Tabelle 40). So wurden z. B. Fosfomycin und Pivmecillinam als mit Nitrofurantoin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol gleichwertige Therapieoptionen der ersten Wahl eingestuft, da erstere zwar schlechter wirksam sind, aber ein geringeres Potential für Kollateralschäden aufweisen. Als größte Limitation dieser Empfehlungen sehen die Autoren die fehlenden direkten Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffen.

Die Empfehlungen der Autoren basieren auf der Vorgängerversion der Leitlinie (Warren et al., 1999), in der Trimethoprim/Sulfamethoxazol als Mittel der ersten Wahl galt. Für die Kombination führen die Autoren vier randomisierte klinische Studien an, die die Wirkstoffkombination mit Ciprofloxacin, Norfloxacin, Nitrofurantoin und Cefpodoxim proxetil im Zeitraum 1998-2008 verglichen haben. Anhand dieser Studiendaten stufen die Autoren Trimethoprim/Sulfamethoxazol als eine gut wirksame Therapiealternative bei unkomplizierter Zystitis ein, sofern die Resistenzrate der Uropathogene unter 20 % liegt.

²⁰ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit als „IDSA-Leitlinie“ bezeichnet.

Tabelle 40: Stärke der Empfehlungen und Qualität der Evidenz der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011)

Empfehlungsgrad	Definition
A	Gute Evidenz, die die Empfehlung für oder gegen einen Wirkstoff unterstützt
B	Mittelmäßige Evidenz, die die Empfehlung für oder gegen einen Wirkstoff unterstützt
C	Schwache Evidenz für eine Empfehlung
Evidenzqualität	Definition
I	Evidenz aus einer oder mehreren gut randomisierten, kontrollierten Studien
II	Evidenz aus einer oder mehreren klinischen Studien mit gutem Studiendesign, ohne Randomisierung; oder aus Kohortenstudien bzw. Fall-Kontroll-Studien oder Versuchsreihen
III	Evidenz aus Expertenmeinungen, auf klinischer Erfahrung basierend, aus deskriptiven Studien oder Expertenkomitees

Im gleichen Zeitraum wurden vier Studien publiziert, die die Autoren der Leitlinie für die Beurteilung von Nitrofurantoin berücksichtigen. Diese unterstützen die Bewertung der Autoren, dass Nitrofurantoin (als Fünf- oder Sieben- Tages-Therapie) eine gut wirksame Alternative bei unkomplizierter Zystitis darstellt, die sehr niedrige Resistenzraten und ein niedriges Risiko für Kollateralschäden aufweist. Die herangezogenen Studien mit Direktvergleichen einzelner Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen in der IDSA-Leitlinie sind in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 41: Herangezogene Studien mit Direktvergleichen einzelner Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen in der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011)

Studie		Therapie	
Iravani et al., 1999	TMP/SMX 2 x 160/800 mg täglich für 7 Tage	Nitrofurantoin 2 x 100 mg täglich für 7 Tage	Ciprofloxacin 2 x 100 mg täglich für 3 Tage
Klinische Heilung (%)	165/174 (95)	166/179 (93)	160/168 (95)
Mikrobiologische Heilung (%)	161/174 (93)	153/177 (86)	153/168 (88)
UAW, %	38	34	28
Arrendondo-Garcia et al., 2004	TMP/SMX 2 x 160/800 mg täglich für 7 Tage	Norfloxacin 1 x 400 mg täglich für 7 Tage	Ciprofloxacin 2 x 250 mg täglich für 3 Tage
Klinische Heilung (%)	70/81 (86)	90/107 (84)	86/97 (89)
Mikrobiologische Heilung (%)	69/81 (85)	93/107 (87)	89/97 (92)
UAW, %	8,7	3,9	4,0
Kavatha et al., 2003	TMP/SMX 2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage	Cefpodoxim* 2 x 100 mg täglich für 3 Tage	
Klinische Heilung (%)	70/70 (100)	62/63 (98,4)	
Mikrobiologische Heilung (%)	70/70 (100)	62/63 (98,4)	
UAW, %	1,4	1,6	
Gupta et al., 2007	TMP/SMX 2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage	Nitrofurantoin 2 x 100 mg täglich für 5 Tage	
Klinische Heilung (%)	133/148 (90)	144/160 (90)	
Mikrobiologische Heilung (%)	131/144 (91)	141/154 (92)	
UAW, %	31	28	
TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol; *Cefpodoxim proxetil			

Für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis empfiehlt die Leitlinie als erste Wahl eine Therapie mit Nitrofurantoin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin oder Pivmecillinam. Letztere Substanz ist in Deutschland erst seit März 2016 verfügbar.

Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 5 Tage) eignet aus Sicht der Autoren besonders gut aufgrund der geringen Resistenzraten der Uropathogene und des geringen Potentials für Kollateralschäden. Die Substanz ist genauso effektiv wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol in der Drei-Tages-Therapie.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage) gilt als geeignete Therapie, wenn die lokale Resistenzrate der Uropathogene 20 % nicht übersteigt oder wenn die Bakterien als empfindlich bekannt sind oder getestet wurden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die 20 %-Grenze für die Resistenzrate auf Expertenmeinungen beruht, indem aber auch Daten aus klinischen Studien, aus In-vitro-Versuchen und aus mathematischen Modellen herangezogen wurden. Obwohl in manchen Ländern und Regionen Trimethoprim als Monotherapie empfohlen wird, da sie als gleichwertig mit der Kombinationstherapie mit Sulfamethoxazol gilt, empfiehlt die IDSA-Leitlinie ausschließlich die Kombinationstherapie.

Fosfomycin trometamol in einer Einzelgabe von 3.000 mg eignet sich aus Sicht der Autoren als Mittel der ersten Wahl aufgrund der geringen Resistenzrate der Uropathogene und des geringen Potentials für Kollateralschäden. Die Substanz zeigt aber eine geringere Effektivität als andere kurzzeitige Standardtherapien. Das gleiche gilt für Pivmecillinam (2 x 400 mg täglich für 3-7 Tage). Die Fluorchinolone Ofloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin werden als Mittel der zweiten Wahl empfohlen, da sie Reserveantibiotika darstellen und ein hohes Risiko für Kollateralschäden bergen. Die Betalactam-Antibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure und die Cephalosporine Cefdinir, Cefaclor und Cefpodoxim sollen nur dann angewendet werden, wenn andere Mittel nicht in Frage kommen, da besser wirksame und verträgliche Alternativen zur Verfügung stehen. Amoxicillin und Ampicillin als Monotherapie sollten aus Sicht der Autoren nicht mehr bei HWI angewendet werden, da sie schlecht wirksam sind und die Uropathogene hohe Resistenzraten dagegen aufweisen.

Die Empfehlungen der IDSA-Leitlinie zur Therapie der akuten Zystitis sind in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Evidenzstärke der Empfehlungen und Evidenzqualität der IDSA-Leitlinie zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

Wirkstoff/Wirkstoffkombination	Stärke der Empfehlungen und Evidenzqualität
Nitrofurantoin, 2 x 100 mg täglich für 5 Tage	A-I
Trimethoprim/Sulfamethoxazol, 2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage	A-I
Fosfomycin trometamol, einmalig 3 g	A-I
Pivmecillinam, 2 x 400 mg täglich für 3-7 Tage	A-I
Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, für 3 Tage	A-I (A-III*)
Betalactam-Antibiotika: Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalosporine: Cefdinir, Cefaclor, Cefpodoxim, für 3-7 Tage Andere Betalactam-Antibiotika (z. B. Cephalexin)	B-I B-III
*Aufgrund des Potentials für Kollateralschäden	

Für Fosfomycin trometamol konnten die Autoren neue Studiendaten heranziehen. Fosfomycin zeigte in klinischen Studien (Stein et al., 1999; Minassian et al., 1998) gleichwertige klinische Heilung wie Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 7 Tage) und Trimethoprim (2 x 100 mg täglich für 5 Tage). Lediglich die mikrobiologische Heilungsrate fiel bei Fosfomycin etwas niedriger als bei Nitrofurantoin aus (78 % vs. 86 %). Die Autoren gehen anhand der Studiendaten von niedrigeren mikrobiologischen Heilungsraten unter Fosfomycin als unter Nitrofurantoin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und den Fluorchinolonen aus, attestieren der Substanz aber aufgrund der gleichen klinischen Heilungsraten wie der anderen Alternativen ausreichende Wirksamkeit bei HWI. Die immer noch nicht publizierten Studiendaten für Fosfomycin sowie seine unklare Rolle zur Therapie von Infektionen mit multiresistenten Keimen und den unbekanntem Effekt auf die physiologische Intestinalflora werden von den Autoren bemängelt.

Für die Therapie von unkomplizierter Zystitis mit Fluorchinolonen identifizierten die Autoren zwölf randomisierte Studien, die vorwiegend die einzelnen Wirkstoffe untereinander oder unterschiedliche Therapieregime verglichen. So zeigten z. B. 500 mg retardiertes Ciprofloxacin einmal täglich und 250 mg Ciprofloxacin zweimal täglich (Fourcroy et al., 2005; Henry et al., 2002) die gleiche klinische Heilungsra-

te. Nur drei Studien verglichen die Fluorchinolone mit anderen Substanzklassen und demonstrierten eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Betalactam-Antibiotika wie Pivmecillinam und Amoxicillin/Clavulansäure (Nicolle et al., 2002; Hooton et al., 2005) sowie eine Äquivalenz mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Nitrofurantoin hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit (Iravani et al., 1999). Insgesamt stufen die Autoren die Fluorchinolone als eine hocheffektive Therapiealternative bei unkomplizierter Zystitis ein, die aber durch die Gefahr der Selektion von Resistenzen unter den Uropathogenen sowie unter den Erregern anderer schwerwiegender Infektionen limitiert wird. Des Weiteren weist die Leitlinie auf die starke Assoziation zwischen der Anwendung von Fluorchinolonen und dem Auftreten von MRSA hin, so dass nur dann eine Gabe dieser Substanzen befürwortet wird, wenn andere Wirkstoffe nicht in Frage kommen.

Für die Bewertung der Betalactam-Antibiotika berücksichtigen die Autoren fünf Studien. Anhand dieser stellen die Autoren fest, dass die Evidenz für die Anwendung dieser Substanzen sich seit der Vorgängerversion der Leitlinien nicht geändert hat. Die Betalactam-Antibiotika sind bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis weiterhin den Fluorchinolonen unterlegen. Cefpodoxim proxetil konnte die gleichen klinischen Heilungsraten wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol erzielen (Kavatha et al., 2003). Die Anwendung v. a. von Breitspektrumcephalosporinen wird aber durch die steigende Rate an ESBL-produzierenden Uropathogenen sowie durch das Potential für weitere Kollateralschäden limitiert. Die Schmalspektrumcephalosporine werden von den Autoren aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Abbildung 9 stellt den Algorithmus zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis der IDSA-Leitlinie dar.

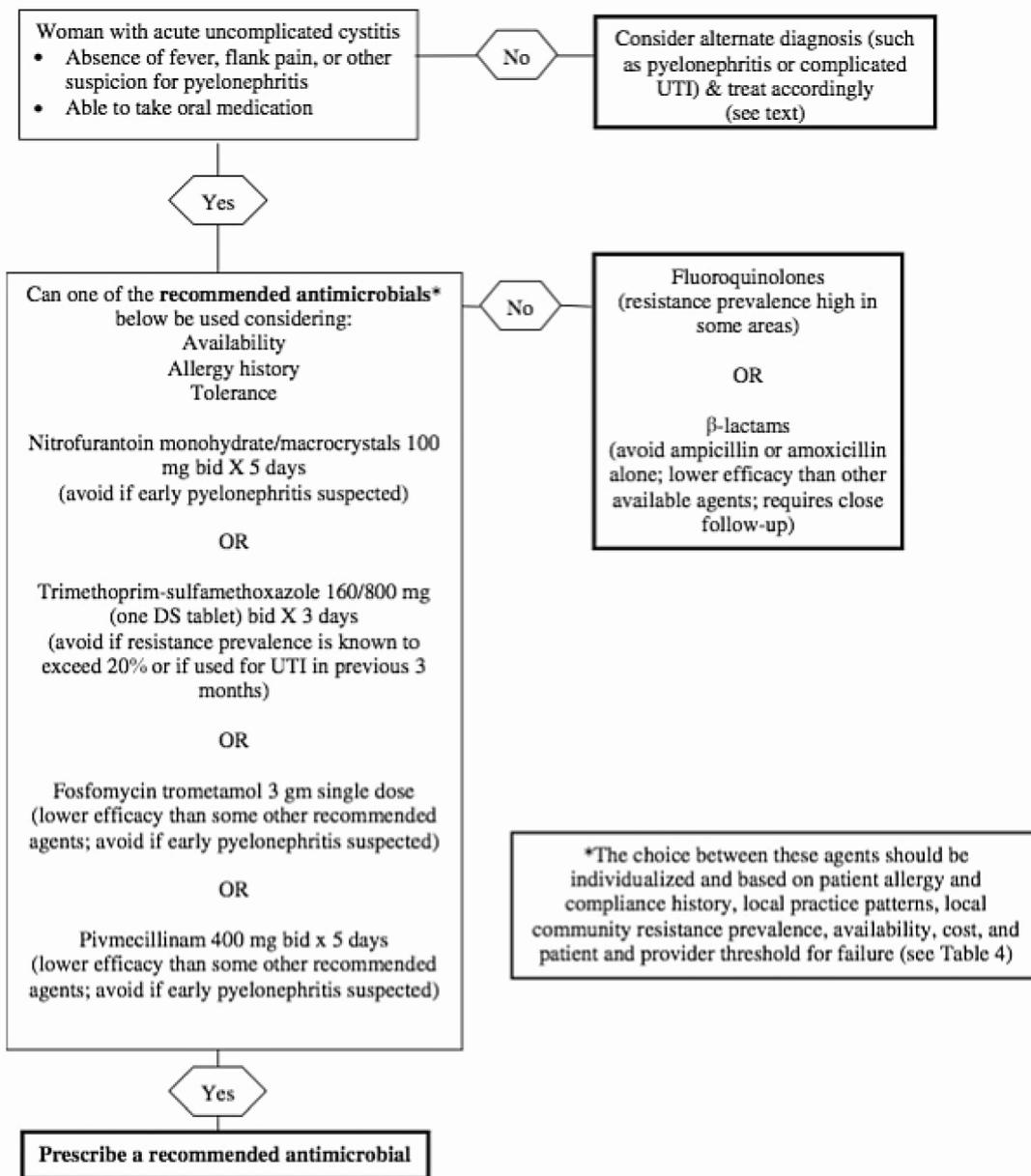


Abbildung 9: Algorithmus zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011)

Für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis identifizierten die Autoren sechs neue Studien, von denen aber nur eine berücksichtigt wird. In dieser zeigte Ciprofloxacin (2 x 500 mg täglich für 7 Tage) im Vergleich mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg täglich für 14 Tage) signifikant höhere klinische und mikrobiologische Heilungsraten. Die mikrobiologischen Heilungsra-

ten unter Trimethoprim/Sulfamethoxazol können aber durch eine initiale parenterale Therapie mit Ceftriaxon signifikant verbessert werden (Talan et al., 2000).

Für Patientinnen mit einer akuten Pyelonephritis empfiehlt die Leitlinie eine obligate Urinkultur mit entsprechender Empfindlichkeitstestung. Die initiale Antibiotikabehandlung soll sich nach den erwarteten Uropathogenen richten. Als Mittel der ersten Wahl wird Ciprofloxacin (perorale Gabe, 2 x 500 mg täglich für 7 Tage, ggf. mit einer i. v.-Initialdosis von 400 mg Ciprofloxacin) empfohlen, wenn die lokale Resistenzrate bei den Uropathogenen im ambulanten Bereich nicht 10 % übersteigt (A-I). Als parenterale Initialdosis werden auch Ceftriaxon oder Aminoglykoside empfohlen (B-III), insbesondere wenn die lokale Resistenzrate der Uropathogene gegen die Fluorchinolone über 10 % liegt. Als weitere Möglichkeit wird die Therapie mit einer täglichen Gabe eines Flurchinolons (z. B. retardiertes Ciprofloxacin 1 x 1.000 mg täglich für 7 Tage oder 1 x 750 mg Levofloxacin täglich für 5 Tage) aufgeführt, allerdings nur wenn die lokale Resistenzrate 10 % nicht übersteigt (B-II). Andernfalls soll eine parenterale Initialdosis mit Ceftriaxon (B-III) oder Aminoglykosiden (B-III) erwogen werden.

Die perorale Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg täglich für 14 Tage) wird bei einer Pyelonephritis nur dann empfohlen, wenn die Empfindlichkeit der verursachenden Bakterienstämme bekannt ist (A-I). Wenn die Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol ohne Empfindlichkeitstestung erfolgt, soll vorab immer eine parenterale Initialdosis mit Ceftriaxon (B-II) oder Aminoglykosiden (B-III) gegeben werden. Orale Betalactam-Antibiotika werden als weniger effektiv als andere verfügbare Antibiotika in der Therapie der Pyelonephritis eingestuft (B-III). Wenn sie angewendet werden, soll vorab immer eine i. v.-Initialdosis mit Ceftriaxon (B-II) oder Aminoglykosiden (B-III) gegeben werden.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Empfindlichkeit der Uropathogene gegenüber Antibiotika einer geografischen Variabilität unterliegt und die Resistenzraten in klinischen Studien in den USA höher als in Kanada oder in Portugal und Spanien höher als in anderen europäischen Ländern lagen. Da die lokalen Resistenzraten nicht immer bekannt sind und sich ändern können, sollen individuelle Prädiktivfaktoren für eine mikrobielle Resistenz herangezogen werden, die die Auswahl der empirischen antibiotischen Therapie unterstützen. Aus Sicht der Au-

toren stellt (basierend auf Brown et al., 2002) der Gebrauch von Trimethoprim/Sulfamethoxazol in den vorausgegangenen drei bis sechs Monaten einen unabhängigen Risikofaktor für eine Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei Frauen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis dar. Des Weiteren beziehen sich die Autoren auf die Nebeneffekte der antimikrobiellen Therapie wie z. B. die Selektion mikrobieller Resistenzen sowie die Kolonisation oder die Infektion mit multiresistenten Keimen. Das Risiko dafür wird mit dem Gebrauch von Breitspektrumcephalosporinen und Fluorchinolonen assoziiert. Aus Sicht der Autoren besteht ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Breitspektrumcephalosporinen und darauffolgenden Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken, mit ESBL-Stämmen von *K. pneumoniae*, mit Beta-lactam-resistenten *Acinetobacter* spp. und *C. difficile*. Die Anwendung von Breitspektrumfluorchinolonen steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von MRSA-Infektionen sowie mit der steigenden Resistenz gramnegativer Bakterien wie *P. aeruginosa* gegen die Fluorchinolone (Patterson et al., 2004). Da *E. coli* auch nach Jahren geringe Resistenzen gegenüber Nitrofurantoin, Fosfomycin und Mecillinam zeigt, ziehen die Autoren den Rückschluss, dass diese Antibiotika ein geringes Potential für Kollateralschäden bergen. Als einer der möglichen Gründe dafür wird der im Vergleich zu Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fluorchinolonen und Ampicillin geringere Einfluss auf die fäkale Flora gesehen.

Bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis müssen aus Sicht der Autoren die möglichen Kollateralschäden aus zwei Gründen berücksichtigt werden. Erstens bei diesen HWI besteht ein geringes Risiko für eine Krankheitsprogression oder eine Sepsis. Studiendaten belegen, dass bei einer akuten Zystitis mit Placebo Heilungsraten von 25 % bis 42 % erreicht wurden (Christiaens et al., 2002; Ferry et al., 2007) und unter Placebo nur eine von 38 Frauen eine Erkrankungsprogression zu einer akuten Pyelonephritis erlitt (Christiaens et al., 2002). Zweitens: unkomplizierte HWI stellen eine der häufigsten Indikationen dar, die zu einer Antibiotikaaanwendung bei ansonsten gesunden Frauen führen. Daher befürchten die Autoren, dass auch kleine Risiken additiv ein erhöhtes Potential für das Auftreten von Kollateralschäden bedingen könnten.

EAU-Leitlinie

In der Leitlinie „Guidelines on Urological Infections“²¹ der European Association of Urology wird von einer Erregerhäufigkeit bei HWI von 70 % bis 95 % für *E. coli* und 5 % bis 10 % für *S. saprophyticus* sowie von gelegentlichen Infektionen mit *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp. ausgegangen. Eine antibiotische Behandlung unkomplizierter HWI wird generell empfohlen, da in klinischen Studien die klinische Heilungsrate im Antibiotika-Arm signifikant häufiger als im Placebo-Arm war (Grabe et al., 2013). Als Mittel der ersten Wahl werden Fosfomycin (3 g, einmalig), Pivmecillinam (1 x 400 mg täglich für 3 Tage) und Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 5 Tage) empfohlen. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage) oder Trimethoprim (2 x 200 mg täglich für 5 Tage) sollen nur dann als Mittel der ersten Wahl erwogen werden, wenn die lokale Resistenzrate bei *E. coli* unter 20 % liegt. Als Alternative gelten die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin (Tabelle 43).

Tabelle 43: Empfohlene Therapie der unkomplizierten Zystitis bei gesunden, prämenopausalen Frauen in der EAU-Leitlinie (Garbe et al., 2009)

Wirkstoff	Dosierung	Dauer der Behandlung
<i>Mittel der ersten Wahl:</i>		
Fosfomycin	3 g einmalig	1 Tag
Nitrofurantoin	4 x 50 mg täglich	7 Tage
Nitrofurantoin	2 x 100 mg täglich	5-7 Tage
Pivmecillinam	2 x 400 mg täglich	3 Tage
Pivmecillinam	2 x 200 mg täglich	7 Tage
<i>Alternativen:</i>		
Ciprofloxacin	2 x 250 mg täglich	3 Tage
Levofloxacin	1 x 250 mg täglich	3 Tage
Norfloxacin	2 x 400 mg täglich	3 Tage
Ofloxacin	2 x 200 mg täglich	3 Tage
Cefpodoxim	2 x 100 mg täglich	3 Tage
<i>Wenn die Resistenzsituation bekannt ist:</i>		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	2 x 160/800mg täglich	3 Tage
Trimethoprim	2 x 200 mg täglich	5 Tage

²¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit als „EAU-Leitlinie“ bezeichnet.

Für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis wird eine antibiotische Thera-
piedauer von 10 bis 14 Tagen empfohlen. Die Flurochinolone gelten dafür als Mit-
tel der ersten Wahl, wenn die lokale Resistenzrate von *E. coli* unter 10 % liegt,
wobei mit einer Dosiserhöhung die Therapie auf 5 Tage verkürzt werden kann.

Bei höheren Resistenzraten empfehlen die Autoren orale Cephalosporine der 3.
Generation wie Cefpodoxim und Ceftributen, obwohl diese zwar die gleiche klini-
sche Wirksamkeit, nicht aber die gleiche mikrobiologische Heilung in Studien zeig-
ten. Trimethoprim/Sulfamethoxazol wird aufgrund der Resistenzsituation als nicht
mehr für die empirische Therapie geeignet eingestuft, kann aber nach einer Emp-
findlichkeitstestung angewendet werden. Wenn die lokale Resistenzrate der Uro-
pathogene gegen die Fluorchinolone oder die Rate der ESBL-bildenden *E. coli*-
Stämme über 10 % liegt, empfehlen die Autoren eine initiale empirische Therapie
mit einem Aminoglykosid oder Carbapenem. Eine parenterale Initialtherapie mit
Fluorchinolonen oder Cephalosporinen der 3. Generation wird auch für die Fälle
schwerer Pyelonephritis mit Übelkeit und Erbrechen empfohlen (Tabelle 44).

**Tabelle 44: Empfohlene Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden,
prämenopausalen Frauen in der EAU-Leitlinie (Garbe et al., 2009)**

Wirkstoff	Dosierung	Dauer der Behandlung
<i>Mittel der ersten Wahl:</i>		
Ciprofloxacin	2 x 500-750 mg täglich	7-10 Tage
Levofloxacin	2 x 250-500 mg täglich	7-10 Tage
Levofloxacin	1 x 750 mg täglich	5 Tage
<i>Alternativen:</i>		
Cefpodoxim	2 x 200 mg täglich	10 Tage
Ceftibuten	1 x 400 mg täglich	10 Tage
<i>Wenn die Resistenzsituation bekannt ist:</i>		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	2 x 160/800mg täglich	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 500/125 mg täglich	14 Tage

Zusammenfassung

In Tabelle 45 sind die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien zu Therapie unkomplizierter HWI unter besonderer Berücksichtigung der Mittel der ersten Wahl zusammengefasst.

Tabelle 45: Empfehlungen zur Therapie unkomplizierter HWI der nationalen und internationalen Leitlinien

Leitlinie	Therapie der Zystitis	Therapie der Pyelonephritis
S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam <i>Alternativen:</i> Fluorchinolone, Cotrimoxazol, Trimethoprim	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Ciprofloxacin, Levofloxacin <i>Alternativen:</i> Cefpodoxim, Ceftributen
DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Trimethoprim, Nitrofurantoin, Fosfomycin	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Ciprofloxacin
IDSA-Leitlinie	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Nitrofurantoin, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Pivmecillinam <i>Alternativen:</i> Fluorchinolone, Betalactam- Antibiotika	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Ciprofloxacin, Levofloxacin <i>Alternativen:</i> Cotrimoxazol
EAU-Leitlinie	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam <i>Alternativen:</i> Fluorchinolone, Cefpodoxim	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Ciprofloxacin, Levofloxacin <i>Alternativen:</i> Cefpodoxim, Ceftributen
SIGN 88	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Trimethoprim, Nitrofurantoin	<u>Mittel der ersten Wahl:</u> Ciprofloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure

5.2 Weitere Empfehlungen

Wirkstoff AKTUELL

Eine Empfehlung zur rationalen Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen wurde 2012 von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herausgegeben. Als Erstlinientherapie der akuten Zystitis bei Erwachsenen gilt Fosfomycin. Als Therapiealternativen werden die Fluorchinolone, bevorzugt Norfloxacin, Cephalosporine der 2. und 3. Generation und Nitrofurantoin empfohlen. Wenn die Erreger als sensibel getestet wurden, ist auch eine Therapie mit Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol vertretbar. Bei der unkomplizierten Pyelonephritis gelten als Mittel der ersten Wahl Ciprofloxacin und Levofloxacin und als weitere Alternativen die Cephalosporine der 3. Generation, Aminopenicilline in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren oder u. U. auch Cotrimoxazol (Tabelle 46) (KBV, 2012).

Tabelle 46: Therapieempfehlungen für die rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen (KBV, 2012)

Diagnose und Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie	Erreger	Wirkstoffe (Dauer der Therapie)
<i>Akute Zystitis</i>		
Antibiotische Therapie, wenn Symptomatik mit Dysurie, Algurie und Schmerzen Asymptomatische Bakteriurie: keine antibiotische Therapie	<i>E. coli</i> (80 bis 90 %) <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. Staphylokokken	<i>Erstlinientherapie:</i> Fosfomycin (einmalig) Nitrofurantoin (5-7 Tage) <i>Alternativen:</i> Trimethoprim* (5 Tage) Cotrimoxazol* (3 Tage) Fluorchinolone (Norfloxacin bevorzugt) (3 Tage) Cephalosporine der 2./3. Generation (3 Tage)
<i>Akute Pyelonephritis</i>		
Antibiotikatherapie ist immer indiziert	<i>E. coli</i> (80 bis 90 %) <i>Proteus</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. Staphylokokken Enterobakter	<i>Erstlinientherapie:</i> Ciprofloxacin Levofloxacin <i>Alternativen:</i> Cephalosporine der 2./3. Generation Aminopenicilline/Betalactamaseinhibitoren Cotrimoxazol* (7-14 Tage)
*nur nach Antibiogramm oder bei guter Resistenzlage		

arznei-telegramm

Das arznei-telegramm (a-t, 2011) sieht Trimethoprim (2 x 200 mg täglich für 3 Tage) als Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis. Als Alternative wird retardiertes Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 5 Tage) empfohlen, das aufgrund der Resistenzentwicklung sogar als möglicherweise besser wirksam als Trimethoprim eingestuft wird. Aufgrund der z. T. schweren UAW soll es aber erst dann angewendet werden, wenn Trimethoprim nicht in Frage kommt. Da Fosfomycin auch intravenös bei schweren Infektionen angewendet wird, wird der perorale Einsatz nur als Alternative zu den beiden anderen Wirkstoffen befürwortet, da die Autoren befürchten, dass durch eine breite ambulante Anwendung einer Resistenzentwicklung Vorschub geleistet werden könnte.

Das Arzneimittelkursbuch, das von der A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin herausgegeben wird, bietet evidenzbasierte Bewertungen und Kommentare zu vielen verfügbaren Arzneimitteln sowie umfangreiche Angaben zu Anwendungsbereichen und Dosierungen, Risiken, Pharmakokinetik, Kosten u.a. Die aktuelle Version ist 2010 erschienen (AKB, 2010). Diese beinhaltet eine Bewertung der Wirkstoffe, die bei HWI eingesetzt werden (Tabelle 47).

Der Einsatz der Fluorchinolone bei unkomplizierten HWI wird als unzweckmäßig bewertet. Lediglich Ciprofloxacin kann aus Sicht der Autoren als Mittel der Reserve zum Einsatz kommen, wenn Cotrimoxazol und Betalaktamantibiotika nicht wirken, während Ofloxacin, Enoxacin und Levofloxacin als Varianten ohne besonderen Stellenwert gelten. Aufgrund der sehr schnellen Resistenzentwicklung bei den Fluorchinolonen empfehlen die Autoren diese nur als Alternative bei ambulanten Infektionen, wenn Standardtherapien wie Amoxicillin, Doxycyclin und Cotrimoxazol nicht wirksam sind. Als Mittel der Reserve gelten die Chinolone auch aufgrund ihrer schweren UAW wie zentralnervöse Störungen, immunallergische Erkrankungen, Blutbildstörungen, Herzrhythmusstörungen, Lebertoxizität, Gelenk- und Sehenschäden. Die Autoren argumentieren, dass aufgrund schwerer UAW mehr Gyrasehemmer vom Markt genommen worden sind, als sie noch angeboten werden. Norfloxacin gilt für die Autoren als umstrittenes Therapieprinzip. Die 2008 in Europa und 2009 in Deutschland zurückgenommene Indikation „komplizierte Pyelonephritis“ aufgrund nicht ausreichender Wirksamkeitsbelege spricht aus Sicht der

Autoren gegen den Einsatz dieses Wirkstoffes. Ofloxacin wird- als Variante ohne besonderen Stellenwert bewertet, da es in seinen Eigenschaften Ciprofloxacin entspricht. Ciprofloxacin wird weiterhin als Mittel der ersten Wahl bei Pyelonephritis eingestuft.

Die Gabe von Fosfomycin, Nitrofurantoin und der nicht mehr erhältlichen Pipemidinsäure wird als umstrittenes Therapieprinzip und der Einsatz von Nitroxolin als zweifelhaftes Therapieprinzip eingestuft, da keine aussagekräftigen Studiendaten verfügbar sind, die den Nutzen belegen würden. Des Weiteren wird auf die chemische Ähnlichkeit von Nitroxolin mit halogenierten Hydroxychinolinen hingewiesen, die für Fälle subakuter myeloptischer Neuropathie (SMON) verantwortlich gemacht werden. Fosfomycin wird als umstrittenes Therapieprinzip bei unkomplizierten HWI bewertet, da die Gefahr der Resistenzentwicklung befürchtet wird, indem der Einsatz den Nutzen bei schweren Infektionen gefährden könnte. Die Autoren weisen darauf hin, dass das Risiko für UAW durch Nitrofurantoin bei älteren Menschen möglicherweise erhöht ist.

Während Amoxicillin als Mittel der Wahl bei Infektionen der Atemwege, Weichteile und Harnwege bewertet wird, gilt Ampicillin als Variante ohne besonderen Stellenwert, da es peroral schlechter bioverfügbar ist und häufiger gastrointestinale Störungen als Amoxicillin verursacht. Sultamicillin wird als Mittel der Reserve bei HWI eingestuft, wenn eine Resistenz gegenüber Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol vorliegt. Den Einsatz von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure bewerten die Autoren als umstrittenes Therapieprinzip, da Clavulansäure zwar das Wirkspektrum von Amoxicillin erweitert, aber auch eine nicht unerhebliche Hepatotoxizität aufweist. Den Bewertern ist keine Indikation bekannt, bei der die Kombination unverzichtbar wäre.

Tabelle 47: Bewertung der Wirkstoffe, die bei HWI eingesetzt werden (AKB, 2010)

Wirkstoff	Bewertung	Einsatz bei uHWI	Bemerkung
Ampicillin	B	schlechter p.o.-verfügbar als Amoxicillin	gastrointestinale UAW häufiger als bei Amoxicillin
Amoxicillin	A	Mittel der Wahl	gastrointestinale UAW
Amoxicillin/ Clavulansäure	D	Keine Indikation, bei der es unverzichtbar wäre.	Hepatotoxizität
Sultamicillin	C	Alternative bei HWI, wenn hohe Resistenz gegen TMP und TMP/SMX vorliegt	gastrointestinale UAW
Cefalexin	B	-	gastrointestinale UAW
Cefadroxil	C	keine Zulassung bei HWI als perorale Gabe	gastrointestinale UAW
Cefuroxim	A	keine erste Wahl bei HWI, nur als Reservemittel	gastrointestinale UAW
Cefaclor	C	nur als Alternative, zu Standard-AB	gastrointestinale UAW
Cefixim	D	nicht geeignet bei HWI	gastrointestinale UAW
Cefpodoxim	D		
Ceftibuten	D		
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	A	bevorzugt TMP als Monotherapie, TMP/SMX als gute Alternative	Resistenzzunahme, schwere UAW
Trimethoprim	A	Mittel der Wahl	Resistenzzunahme
Norfloxacin	D	nur wenn TMP/SMX u. Betalactam-AB nicht wirken, sonst unzumutbar	zentralnervöse UAW
Ofloxacin	B		
Enoxacin	B		
Ciprofloxacin	C	nur wenn TMP/SMX u. Betalactam-AB nicht wirken, sonst unzumutbar	Mittel der ersten Wahl bei PY; zentralnervöse UAW: Panik, Wahn, Halluzinationen
Levofloxacin	B	nur wenn TMP/SMX u. Betalactam-AB nicht wirken, sonst unzumutbar	zentralnervöse UAW
Nitrofurantoin	D	nur als Kurzzeittherapie	schwere UAW wie Pneumonie, Polyneuropathie, Leberschäden
Nitroxolin	E	-	Nutzen nicht belegt, gastrointestinale UAW
Fosfomycin	D	kein Mittel der ersten Wahl	Gefahr der Resistenzentwicklung

A: Mittel der Wahl; B: Variante ohne besonderen Stellenwert; C: Mittel der Reserve; D: Umstrittenes Therapieprinzip; E: Zweifelhafte Therapieprinzip;
 AB: Antibiotika; TMP: Trimethoprim; TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol; uHWI: unkomplizierte Harnwegsinfektionen; ZY: Zystitis; PY: Pyelonephritis; p.o.: peroral; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung;

Unter den peroral einsetzbaren Cephalosporinen gilt aus Sicht der Autoren Cefuroxim als Mittel der Wahl, während Cefaclor als Mittel der Reserve und Cefadroxil und Cefalexin als Varianten ohne besonderen Stellenwert eingestuft werden. Cefixim, Cefpodoxim und Ceftributen bewerten die Autoren als umstrittenes Therapieprinzip. Cefixim wird als nicht geeignet bei Infektionen der Harnwege bewertet, da es unzureichend wirksam gegenüber grampositiven Kokken ist. Die perorale Einnahme ist bei diesen Infektionen aufgrund der niedrigen Serumspiegel nicht ausreichend. Nach Einschätzung der Autoren kommen in der Praxis die nosokomialen Infektionen durch gramnegative Keime nicht vor, für die das Arzneimittel indiziert wäre. Diese Bewertung gilt auch Cefpodoxim und Ceftributen. Die perorale Gabe von Cephalosporinen gilt nicht als erste Wahl bei Infektionen der Harnwege, sondern nur als Reservemittel, da Amoxicillin als geeigneter angesehen wird. Als häufige UAW werden Hypersensitivitätsreaktionen wie Urtikaria, Fieber, Anaphylaxie, Kreuzallergie zu Penicillinen und gastrointestinale Störungen angegeben.

Trimethoprim als Monotherapie und die Kombination mit Sulfamethoxazol werden als Mittel der Wahl bewertet, wobei bei unkomplizierten HWI Trimethoprim als Monotherapie aufgrund der besseren Verträglichkeit bevorzugt eingesetzt werden soll. Die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol wird weiterhin als gute Alternative bei komplizierten HWI eingestuft. Die Autoren weisen auf die zunehmenden Resistenzen bei Erregern von HWI wie Enterokokken und Staphylokokken hin und empfehlen, die lokale Resistenzsituation besonders zu berücksichtigen.

Weitere Empfehlungen

Im „Ratgeber für die rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich“ (NLGA, 2013), der als wichtiger Eckpfeiler in der Niedersächsischen Antibiotika-Minimalstrategie dienen und eine Entscheidungshilfe für die Ärzte im niedergelassenen Bereich darstellen soll, werden u. a. auch Empfehlungen für die Therapie von HWI ausgesprochen. Diese beruhen auf der Resistenzsituation in Niedersachsen, die anhand des ARMIN-Projektes evaluiert wird, und weichen daher teilweise von den Leitlinienempfehlungen ab.

Anhand der ARMIN-Daten aus dem Jahr 2012 führen die Autoren folgende Resistenzraten für den niedergelassenen Bereich an: eine Resistenz besteht bei etwa

50 % der *E. coli*-Stämme gegen Ampicillin und Amoxicillin, bei etwa 29 % gegen die Kombination Aminopenicillin/Betalactamase-Inhibitor, bei 23 % gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Trimethoprim, bei 7 % gegen die Fluorchinolone, bei 4 % gegen Cefpodoxim proxetil, bei 2 % gegen Nitrofurantoin und bei 1 % gegen Fosfomycin. Daher werden als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der unkomplizierten Zystitis Nitrofurantoin (retardiert, 2 x 100 mg täglich für 3-5 Tage), Fosfomycin (einmalige Gabe), Trimethoprim (2 x 200 mg täglich für 3 Tage, bis 7 Tage bei Älteren) und Cefpodoxim (2 x 100 mg täglich für 3 Tage, in der Stillzeit Mittel der ersten Wahl) empfohlen. Weiterhin wird auf die Aussage der DEGAM-Leitlinie verwiesen, dass die symptomatische schmerzlindernde Therapie eine vertretbare Alternative zur Sofortantibiose darstellt.

Bei der akuten Pyelonephritis gehen die Autoren von der gleichen Resistenzsituation aus, empfehlen aber immer einen Erregernachweis einschließlich eines Antibiogramms durchzuführen. Eine Therapieempfehlung für Frauen unter 50 Jahren wird für Ciprofloxacin (2 x 500 mg oder 750 mg täglich für 7-10 Tage), Cefpodoxim (2 x 200 mg täglich für 10 Tage) oder Ceftibuten (1 x 400 mg täglich für 10 Tage) ausgesprochen. Die Gabe von Sultamicillin (2 x 375 mg täglich für 14 Tage) wird nur nach der Durchführung eines Antibiogramms befürwortet, da die Resistenzrate der *E. coli*-Stämme bei etwa 29 % liegt (ARMIN-Daten). Bei der Therapie von Frauen über 50 Jahren sollen Cefpodoxim (2 x 200 mg täglich für 10 Tage) oder Ceftibuten (1 x 400 mg täglich für 10 Tage) eingesetzt werden. Die Gabe von Ciprofloxacin (2 x 500 mg oder 750 mg täglich für 7-10 Tage) kann auch erfolgen, wobei die Resistenzrate von *E. coli* in dieser Altersgruppe von 19 % zu berücksichtigen ist. Sultamicillin (2 x 375 mg täglich für 14 Tage) soll aus Sicht der Autoren auch in dieser Gruppe nur nach einem Antibiogramm gegeben werden, da die Resistenzrate der *E. coli*-Stämme 34 % betrug.

Bei asymptomatischen Bakteriurien wird keine antibiotische Therapie empfohlen. Eine Ausnahme davon bilden aus Sicht der Autoren Schwangere und Patienten in besonderen Situationen z. B. nach einer Chemotherapie, nach einer Nierentransplantation sowie vor schleimhautverletzenden Eingriffen. Bei Trägern von Urinkathetern ist weder ein Screening auf Bakteriurie noch eine Antibiose bei asymptomatischer Bakteriurie indiziert. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass der Nachweis von Leukozyten oder Bakterien im Urin ohne klinische Symptomatik

nicht ausreichend für die Diagnose einer HWI ist.

Bei HWI mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen (MRGN) oder ESBL-bildenden Bakterien (v. a. *E. coli* und *K. pneumoniae*) soll berücksichtigt werden, dass sich auch hier besondere Resistenzsituationen zeigen können. So haben etwa 6 % der *E. coli*-Stämme bei Frauen den ESBL-Phänotyp. Gegen Fosfomycin beträgt der Resistenzrate der ESBL-bildenden *E. coli* etwa 4 %, gegen Nitrofurantoin etwa 13 %. 69 % der ESBL-bildenden *E. coli*-Bakterien sind resistent gegen Ciprofloxacin, 67 % gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Trimethoprim.

5.3 Therapiestrategien und Problemfelder

Steigende Resistenzen gegen Antibiotika und insbesondere gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol, die Betalactam-Antibiotika und die Fluorchinolone sowie die steigende Zahl der Multi-Drug-Resistenzen (MDR) erschweren seit Jahren die Therapie von HWI (Ram et al., 2002; Gupta et al., 2001 und 2003; Nicolle et al., 2002; Hooton et al., 2004).

Bereits im Jahr 2004 wiesen Miller et al. darauf hin, dass es aufgrund der Resistenzen insbesondere gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol immer schwieriger wird, die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Therapie von HWI zu befolgen. Bei Patienten, die eine HWI durch einen Trimethoprim/Sulfamethoxazol-resistenten Keim haben, zeigte sich kein zufriedenstellender Therapieerfolg, wenn diese mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol behandelt wurden, da die klinische Heilungsrate unter 60 % lag. Weiterhin bemängelten die Autoren, dass Antibiogramme häufig die Resistenzen überschätzen, da sie vorwiegend bei komplizierten HWI und im stationären Bereich erfolgen.

Aufgrund der erhöhten Resistenzraten gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurde im Bundesstaat Colorado in den USA im Jahr 1999 Levofloxacin als Mittel der ersten Wahl bei HWI empfohlen. Johnson et al. evaluierten sechs Jahre später die Entwicklung der Levofloxacin-Verordnungen und der Resistenzen von *E. coli* gegen Levofloxacin. Im Zeitraum 1998-2005 erhöhte sich der Levofloxacin-Verbrauch von 3,1 auf 12,7 Verordnungen pro 1.000 Arztbesuche und gleichzeitig auch die Resistenzrate gegen Levofloxacin von 1 % auf 9 %. Obwohl sich die Verordnungsmenge von Sulfonamiden in dieser Zeit um die Hälfte verringert hatte, stieg die Resistenzrate gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol von 26,1 % auf 29,6 %. Levofloxacin-resistente *E. coli* waren häufiger resistent gegenüber anderen Antibiotika als solche, die keine Levofloxacin-Resistenz aufwiesen (90 % vs. 43 %, $p < 0,0001$). Als Risikofaktor für eine Levofloxacin-Resistenz galten Krankenhausaufenthalte (OR 2,0 für jede Woche im Krankenhaus) sowie eine vorausgegangene Levofloxacin-Einnahme (OR 5,6).

In einer englischen prospektiven Kohortenstudie wurde überprüft, ob Patienten mit ambulant erworbenen unkomplizierten HWI, deren Urinkultur eine Resistenz gegen Trimethoprim gezeigt hat, schlechtere klinische Outcomes nach einer empiri-

schen Therapie mit Trimethoprim (2 x 200 mg täglich für 3 Tage) aufwiesen, als solche Patienten, deren Uropathogene nicht resistent waren (McNulty et al., 2006). Eingeschlossen wurden 497 Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahre, die sich mit mindestens zwei Symptomen einer akuten unkomplizierten HWI beim Hausarzt präsentierten. 75 % zeigten eine signifikante Bakteriurie mit $\geq 10^4$ KBE/ml und in 13,9 % der Urinisolat waren die Erreger resistent gegen Trimethoprim. Patientinnen mit einer Resistenz hatten schlechtere klinische Ergebnisse, die Zeit bis zur Symptombefreiheit lag mit im Mittel sieben Tagen höher im Vergleich zu im Mittel vier bei den Patientinnen ohne Resistenz ($p = 0,0002$). Weiterhin benötigten sie häufiger eine zweite antibiotische Behandlung in der ersten Woche danach (36 % vs. 4 %, $p < 0,0001$) und hatten ein höheres Risiko für eine signifikante Bakteriurie nach einem Monat (42 % vs. 20 %, $p = 0,04$). Trotz dieser Ergebnisse lag die ermittelte Resistenz für Trimethoprim deutlich unter dem durch Laboruntersuchungen prognostizierten Niveau. Aus den Daten leiteten die Autoren ab, dass bei 23 Frauen mit vermuteter HWI eine Urinkultur mit Empfindlichkeitstestung durchgeführt werden müsste, um einer Patienten einen erneuten Arztkontakt aufgrund Therapieversagen zu ersparen.

2008 wurden in Frankreich aufgrund steigender Resistenzen neue Empfehlungen zur Therapie von HWI veröffentlicht. Als Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierten HWI wurden die einmalige Gabe von Fosfomycin sowie die Fünf-Tages-Therapie mit Nitrofurantoin (3 x 100 mg täglich) empfohlen. Als Anfang 2011 die französischen Behörden eine dringliche Arzneimittelinformation zur schweren Hepato- und Nephrotoxizität von Nitrofurantoin publizierten, wurden die Leitlinien erneut geändert. Demnach konnte Nitrofurantoin nicht mehr zur empirischen Therapie der Zystitis empfohlen werden, es durfte nur dann angewendet werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung standen und durfte nicht mehr zur Rezidivprophylaxe gegeben werden. Dies führte zu einem schnellen Rückgang der Verordnungen, aus dem sich vor allem ein Anstieg der Fluorchinolon-Verordnungen (Lomefloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin) ergab (Slekovec et al., 2014).

In einer deutschen Studie evaluierten Hummers-Pradier et al. 2005 das Management der HWI bei Frauen in den hausärztlichen Praxen in Deutschland. In 36 Arztpraxen, die als Lehrpraxen der Universität Göttingen akkreditiert waren, wurden zwischen November 2000 und Februar 2001 insgesamt 585 Patientinnen mit

einer vermuteten HWI eingeschlossen. Die Diagnostik und die Therapie wurden standardisiert dokumentiert und es wurde eine Urinkulturuntersuchung durchgeführt. 45 % der Patientinnen waren jünger als 50 Jahre und etwa 9 % wiesen komplizierende Faktoren auf. Es konnte gezeigt werden, dass Ärzte HWI vor allem anhand der klinischen Symptomatik und der Teststäbchenuntersuchung diagnostizieren, indem die Diagnostik in 91,6 % der Fälle mit einer Teststäbchenuntersuchung erfolgte und eine HWI in 64 % diagnostiziert wurde. Daraus resultierte ein niedriger prädiktiver Wert für positive und negative Ergebnisse im Vergleich zur Urinkultur, so dass die Autoren darauf hinwiesen, dass Teststäbchen dazu geeignet sind, eine HWI zu bestätigen, bei der Identifizierung von Frauen, die keine Bakterien im Urin haben, aber versagen. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit unkomplizierten HWI im hausärztlichen Setting häufig zu lange therapiert werden und auch, dass ein großer Teil der verordneten Substanzen nicht die Mittel der Wahl, sondern eher die Second-line-Therapie darstellen. Die mediane Therapiedauer lag bei fünf Tagen, 70 % der jungen Frauen bekamen eine Behandlung für länger als drei Tage. 19,3 % der Patientinnen mit einer HWI bekamen keine antibiotische Therapie. Am häufigsten wurden Cotrimoxazol (56 %) und Fluorchinolone (46 %) verordnet. Eine HWI wurde anhand einer Urinkultur mit dem Grenzwert von $\geq 10^3$ KBE/ml bei 65,6 % der Isolate diagnostiziert, das Uropathogen war in zwei Drittel der Fälle *E. coli*. 42,9 % der Frauen mit einer Antibiotikabehandlung hatten einen sterilen Urin, in 24 % war das Pathogen resistent gegen den verordneten Wirkstoff. Insgesamt wurde nur etwa ein Drittel der Patienten adäquat behandelt. Bei der Hälfte der Patienten war entweder die Entscheidung für eine Antibiose oder die ausgewählte antibiotische Substanz unangemessen. Auch die Therapiedauer war bei jungen Frauen mit unkomplizierten HWI häufig länger als empfohlen. In einem Drittel der Fälle wählten die Allgemeinärzte Fluorchinolone zur Therapie aus. Die Autoren leiteten davon eine hohe Non-Adhärenz zu den Leitlinienempfehlungen ab, die vor allem durch die längere Dauer der Therapie und den hohen Verordnungsanteil von Zweitliniensubstanzen bedingt war.

497 Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren, die sich in Großbritannien beim Hausarzt mit mindestens einem Symptom einer unkomplizierten Zystitis präsentierten, wurden zwischen Oktober 2000 und Oktober 2003 in eine Kohortenstudie eingeschlossen und mit Trimethoprim (2 x 200 mg täglich für 3 Tage) behandelt

(McNulty et al., 2006). Gleichzeitig wurde eine Urinkultur angelegt und eine Empfindlichkeitstestung durchgeführt. 75 % (334/448) der Patientinnen hatten eine signifikante Bakteriurie mit $\geq 10^4$ KBE/ml. *E. coli* war der Erreger in 86 % der Isolate. Eine Resistenz gegen Trimethoprim wiesen 13,9 % (44/317) der Isolate auf. Patientinnen mit resistenten Isolaten hatten im Vergleich zu Patientinnen ohne Resistenz eine signifikant längere Symptombdauer (7 vs. 4 Tage, $p = 0,0002$), eine höhere Rate einer erneuten Arztkonsultation in der ersten Woche (39 % vs. 6 %, $p < 0,0001$), häufiger eine erneute Antibiotikaverordnung in der ersten Woche (36 % vs. 4 %, $p < 0,0001$) und eine signifikant höhere Bakteriurierate nach einem Monat (42 % vs. 20 %, $p = 0,04$). Die Autoren weisen darauf hin, dass zwar Patientinnen mit einem gegen Trimethoprim resistenten Uropathogen eine signifikant schlechtere klinische Heilung mit dieser Substanz aufwiesen, aber insgesamt die Resistenzrate gegen Trimethoprim deutlich niedriger als die anhand routinemäßiger Laboruntersuchungen kalkulierte Rate war. Sie berechnen, dass 23 Frauen eine Urinkulturuntersuchung bekommen müssten, um einen Fall einer erneuten Arztkonsultation aufgrund von Therapieversagen durch resistente Keime zu verhindern. Daher empfahlen die Autoren weiterhin die empirische Therapie mit Trimethoprim bei unkomplizierten Zystitiden als Mittel der ersten Wahl.

Milo et al. führten ein systematisches Review durch, in dem 32 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 9.605 Patienten eingeschlossen wurden. Verglichen wurde die perorale Drei-Tages-Therapie mit längeren antibiotischen Therapien für 5 bis 10 Tage bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis im Alter von 18 bis 65 Jahren. Schwangere Frauen oder Frauen mit der Symptomatik einer oberen HWI wie Fieber, Flankenschmerz oder Übelkeit wurden ausgeschlossen. Insgesamt zeigte sich bei der klinischen Heilungsrate kein Unterschied zwischen dem kurzen und den längeren Therapieregime, während die längere Therapie eine bessere mikrobielle Heilung erzielte, aber auch gleichzeitig mehr UAW verursachte. Die Autoren stellen in Frage, ob die bessere mikrobielle Heilung tatsächlich auch die patientenrelevanten Endpunkte verbessert, so dass sie zum Ergebnis kommen, dass für die meisten Frauen eine Drei-Tages-Therapie ausreichend ist. Es fand sich kein Hinweis darauf, dass eines der Therapieregime eine Resistenzentwicklung stärker fördern würde (Milo et al., 2005).

Goettsch et al. evaluierten das Therapieversagen nach einer antimikrobiellen Therapie von HWI bei Frauen. Eingeschlossen wurden 16.703 Frauen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren aus den Niederlanden, die im Zeitraum 1992-1997 Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Norfloxacin verordnet bekommen hatten. Ein Therapieversagen lag vor, wenn eine erneute Verordnung für einen dieser Wirkstoffe oder für Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Amoxicillin, Ciprofloxacin oder Ofloxacin innerhalb von 31 Tagen nach dem Ende der Erstverordnung stattgefunden hatte. Die Rate des Therapieversagens lag bei 14,4 % bei für Trimethoprim und Nitrofurantoin und bei 9,6 % für Norfloxacin. Anhand einer Multivariatenanalyse konnte gezeigt werden, dass die längeren Therapieregime mit fünf oder sieben Tagen bei Nitrofurantoin (Fünf-Tages-Therapie: Nitrofurantoin RR 0,67 (95 % KI 0,53-0,82), Trimethoprim RR 0,82 (95 % KI 0,73-0,91); Sieben-Tages-Therapie: Nitrofurantoin: RR 0,64 (95 % KI 0,53-0,77), Trimethoprim: RR 0,85 (95 % KI 0,71-1,02) besser wirksam waren als die Drei-Tages-Therapie. Weitere Faktoren, die das Risiko für ein Therapieversagen erhöhten, waren das Alter und vorausgegangene Krankenhausaufenthalte (Goettsch et al., 2004).

In einem Cochrane-Review wurde 2010 die Wirksamkeit, die Resistenzentwicklung und die Sicherheit der einzelnen antibiotischen Wirkstoffe zur Therapie der unkomplizierten Zystitis evaluiert (Zalmanovici Trestioreanu et al., 2010). Es wurden insgesamt 21 randomisierte kontrollierte Studien mit 6.016 Patientinnen eingeschlossen. Trimethoprim/Sulfamethoxazol zeigte sich gleich wirksam mit den Fluorchinolonen in der kurzen Therapie (RR 1,00, 95 % KI 0,97-1,03) und in der längeren Therapie (RR 0,99, 95 % KI 0,94-1,05). Die Betalactam-Antibiotika zeigten die gleichen Heilungsraten wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol in der kurzen Therapie (RR 0,95, 95 % KI 0,81-1,12) sowie in der längeren Therapie (RR 1,06, 95 % KI 0,93-1,21). Nitrofurantoin war ähnlich wirksam wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol in der Kurztherapie (RR 0,99, 95 % KI 0,95-1,04) und in der Langtherapie (RR 1,01, 95 % KI 0,94-1,09). Die Fluorchinolone zeigten eine bessere mikrobiologische Heilungsrate als die Betalactam-Antibiotika (RR 1,22, 95 % KI 1,13- 1,31). Die Autoren schlussfolgern, dass insgesamt keine Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffe bei der Therapie unkomplizierter Zystitiden bestehen.

In einer Metaanalyse verglichen Knottnerus et al. 2012 die Wirksamkeit der antibiotischen Substanzen bei HWI. Da für viele der in der Praxis verordneten Wirkstoffe keine direkten Vergleiche vorlagen, versuchten die Autoren über eine logistische Regression der verfügbaren Daten aus Vergleichsstudien eine Art Netzwerk zwischen den einzelnen Substanzen darzustellen, um einen indirekten Vergleich der Wirksamkeit zu ermöglichen. Es wurden zehn Studien und damit insgesamt neun Wirkstoffe in die Bewertung eingeschlossen. In der Kurzzeittherapie war Amoxicillin/Clavulansäure hinsichtlich der klinischen Heilung allen anderen Wirkstoffen unterlegen. Hinsichtlich der mikrobiologischen Heilung waren Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Nitrofurantoin, Amoxicillin/Clavulansäure und Fosfomycin signifikant schlechter wirksam als Ciprofloxacin und Gatifloxacin. Für die längere Therapiedauer bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen hinsichtlich der mikrobiologischen Heilung und der aufgetretenen UAW. Fosfomycin war in der kürzeren Therapiedauer hinsichtlich der mikrobiologischen Heilung schlechter wirksam als alle anderen Substanzen.

In einem Evidenz-Review evaluierten Grigoryan et al. im Jahr 2014 die optimale Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie akuter Zystitis im ambulanten Bereich. Es wurden 27 randomisierte klinische Studien mit 6.463 Patienten sowie sechs systematische Reviews und elf Beobachtungsstudien mit 252.934 Patienten eingeschlossen, die bis Juli 2014 in englischer Sprache publiziert wurden. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine unkomplizierte Zystitis anhand der Symptomatik sogar ohne persönliche Arztkonsultation diagnostiziert werden kann, und stufte Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg täglich für 3 Tage), Nitrofurantoin (2 x 100 mg täglich für 5-7 Tage) und Fosfomycin trometamol (3 g als Einmalgabe) als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der unkomplizierten Zystitis ein. Die Fluorchinolone wurden als wirksam eingestuft, die Autoren sprachen sich aber für einen Einsatz dieser nur bei invasiven Infektionen aus. Die Betalactam-Antibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure und die Cephalosporine wie Cefpodoxim wurden als schlechter wirksam als die Mittel der ersten Wahl bewertet. Die Autoren präferierten eine sofortige antibiotische Therapie statt der verzögerten Therapie mit Antibiotika oder der symptomatischen Therapie mit Ibuprofen. Des Weiteren empfahlen die Autoren, dass Diabetikerinnen genauso wie Frauen ohne Diabetes therapiert werden sollen, wobei diese Empfehlung auf lediglich einer Studie

und Expertenmeinungen basierte.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Effektivität der Implementierung bestimmter Maßnahmen, die das Management von u.a. unkomplizierten HWI verbessern sollten, evaluiert (Flottorp et al., 2002). Dafür wurden in 72 von 142 Hausarztpraxen in Norwegen Leitlinien zur Therapie unkomplizierter HWI anhand von Schulungsmaterialien und Patienteninformationen in schriftlicher und elektronischer Form eingeführt, deren Hauptempfehlung die antibiotische Behandlung ohne die Durchführung jeglicher Tests bei Frauen im Alter zwischen 16 und 55 Jahren mit typischer Symptomatik war. Weiterhin wurden computergestützte Entscheidungshilfen und Erinnerungen sowie eine erhöhte Vergütung für telefonische Konsultationen und interaktive Schulungen für die Ärzte und das Praxispersonal benutzt. Als primäre Outcomes galten die Änderungen des Antibiotikaverbrauchs, der Verwendung von Labortests und der telefonischen Konsultationen, die anhand von insgesamt 9.887 Arztkontakten für vermutete HWI evaluiert wurden. Bei Frauen in der Interventionsgruppe wurden um 5,1 % seltener Labortests durchgeführt. Weiterhin verringerte sich in dieser Gruppe der Antibiotikaverbrauch um 0,2 %, während dieser in der Kontrollgruppe in der gleichen Zeit um 0,2 % anstieg. Aus Sicht der Autoren konnte dadurch belegt werden, dass evidenzbasierte Leitlinien allein als passives Instrument nur marginale Veränderungen der Verschreibungspraxis herbeiführen können.

In einer niederländischen Studie wurden die Schwierigkeiten für die Implementierung einer Leitlinie zur Therapie von HWI im hausärztlichen Setting sowie die möglichen Maßnahmen zur Überwindung von Implementierungsproblemen evaluiert (Lugtenberg et al., 2010). Hierfür wurde eine Gruppe von 13 niedergelassenen Hausärzten ausgewählt, denen die Empfehlungen der Leitlinien vorgestellt wurden. Des Weiteren wurden mit ihnen die möglichen Ursachen für nicht leitlinienkonforme Verordnungen diskutiert. Als Grund zur Abweichung von den diagnostischen Empfehlungen wurden der Mangel an Einverständnis mit den Empfehlungen, nicht verfügbare oder unbequeme Materialien (z. B. Teststäbchen) und organisatorische Probleme angegeben. Als Gründe für die Nicht-Implementierung der therapeutischen Empfehlungen galten Probleme bei der Anwendbarkeit sowie organisatorische Faktoren wie die Verfügbarkeit bestimmter Wirkstoffe in den Apotheken. Als Maßnahmen für die bessere Implementierung von Leitlinienempfeh-

lungen eignen sich aus Sicht der Autoren Schulungen der Ärzte und des Praxispersonals, die Verbesserung der Organisation und Koordination der ärztlichen Betreuung außerhalb der Praxiszeiten, die Verbesserung der Verfügbarkeit der empfohlenen Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe sowie die regionale Evaluation der Leitlinienempfehlungen.

In Rahmen einer Befragung von niedergelassenen, hausärztlich tätigen Ärzten für Allgemeinmedizin wurde 2011 evaluiert, warum diese bei unkomplizierten unteren HWI am häufigsten Chinolone verordneten, obwohl die Leitlinien Trimethoprim als Mittel der ersten Wahl empfehlen. Die Ärzte gaben an, dass sie subjektiv von einer hohen Rate an Therapieversagen unter Trimethoprim ausgehen und deswegen die Leitlinienempfehlungen ablehnen. In einem anschließenden Praxisselbsttest verordneten sechs Hausärzte drei Monate ausschließlich Trimethoprim bei unkomplizierten HWI und erzielten damit eine Heilungsrate von 94 %. Diese Ergebnisse zusammen mit der Selbstreflexion der Gründe für eine Ablehnung von Trimethoprim konnten die Verordnungspraxis zugunsten dieser Substanz ändern (Kuehle et al., 2011).

In einem Health Technology Assessment (HTA) aus dem Jahr 2010 wurden die diagnostischen Maßnahmen wie die Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und die Anwendung von Urinteststäbchen evaluiert sowie klinische Scores entwickelt und validiert. Weiterhin wurden diverse Strategien zur Diagnostik und Therapie verglichen und eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden 309 Frauen mit einer ambulant vermuteten HWI im Alter zwischen 17 und 70 Jahren, die auf fünf mögliche Managementstrategien randomisiert wurden: 1) empirische Antibiotikagabe; 2) verzögerte empirische Antibiotikagabe nach einer Wartezeit von 48 Stunden; 3) antibiotische Therapie anhand des Symptomscores mit zwei oder mehreren Symptomen wie Urintrübung, Uringeruch, Nykturie oder Dysurie; 4) antibiotische Therapie anhand der Teststäbchenergebnisse mit einer positiven Testung von Nitrit oder Leukozyten und von Blut im Urin und 5) antibiotische Therapie anhand einer positiven Urinkultur. Analysiert wurden der Antibiotikaverbrauch, die Häufigkeit der Urinkultur, die Raten erneuter ärztlicher Konsultation und die Dauer sowie die Stärke der Symptomatik am zweiten und am vierten Tag nach dem Einschluss. Im Studienarm zur Validierung der klinischen Diagnostik (ggf. mit Teststäbchen) wurde bei 62,5 % der Frauen eine HWI diag-

nostiziert. Als zuverlässige Prädiktoren galten nur die positiven Nitrit- und Leukozytentests sowie die Hämaturie. Dabei war die benutzte Regel für eine Diagnose anhand der positiven Testung von Nitrit oder von Leukozyten und Blut im Urin nur mäßig sensitiv (77 %) und mäßig spezifisch (70 %) mit einem positiven Vorhersagewert von 81 % und einem negativen Vorhersagewert von 65 %. Die Diagnostik basierend auf mindestens zwei klinischen Kriterien wie Urintrübung, Uringeruch, Dysurie oder Nykturie war weniger sensitiv (65 %) und spezifisch (69 %) mit einem positiven Vorhersagewert von 77 % sowie mit einem negativen Vorhersagewert von 54 %. Im Studienarm zur Validierung der Scores wurde bei 66 % der Frauen eine HWI diagnostiziert. Der Vorhersagewert der positiven Nitrit- und Leukozytentests sowie der Hämaturie wurde bestätigt. Die Teststäbchen-Regel war nur mäßig sensitiv (75 %) und wenig spezifisch (66 %) mit einem positiven Vorhersagewert von 81 % und einem negativen Vorhersagewert von 57 %. Die beobachtete Symptomentwicklung einer HWI zeigte, dass die Symptome im Durchschnitt etwa 3,5 Tage andauerten, wenn die antibiotische Therapie sofort begonnen wurde, und 4,8 Tage, wenn diese um eine Wartezeit von 48 Stunden verzögert wurde. Die Dauer der Symptomatik war kürzer, wenn der behandelnde Arzt sich positiv über die Prognose der Patientin geäußert hatte, und länger, wenn anamnestisch frühere HWI bekannt waren und die Symptome stärker waren. Während sich in der Dauer und in der Stärke der Symptome zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede fanden, die mittlere Häufigkeit (auf einer Skala von 0 bis 6) lag zwischen 1,74 und 2,15, differierte der Antibiotikagebrauch in den einzelnen Gruppen: 97 % in der Gruppe der Soforttherapie (1), 90 % in der Gruppe des Symptomscores (3), 81 % in der Gruppe der Urinkultur (5), 80 % in der Gruppe der Teststäbchen (4) und 77 % in der Gruppe der verzögerten Antibiotikagabe (2). Die Patientinnen in der Gruppe der verzögerten Therapie (2) hatten die niedrigste Rate erneuter Arztkonsultationen (HR 0,57, 95 % KI 0,36-0,89, $p = 0,014$), aber die Dauer der Symptome in dieser Gruppe war im Durchschnitt 37 % länger als in den anderen Gruppen mit einer sofortigen Antibiotikatherapie (Little et al., 2010). In der Gruppe der Patientinnen mit einer Urinkultur (5) wurde bei 66 % eine HWI bestätigt. Die wichtigsten Gründe für eine ärztliche Konsultation waren die Angst vor einer aufsteigenden Infektion in die Nieren, Blut im Urin und die Auswirkung der Symptomatik auf die berufliche Tätigkeit und auf die Freizeitaktivität. Die Autoren sahen alle fünf Strategien als gleichwertig an, um eine Symptomkontrolle zu errei-

chen. Eine Urinkultur brachte keine Vorteile und die Strategie der Urinteststäbchen mit einer Reserveverordnung für Antibiotika sowie die Strategie für eine verzögerte empirische Therapie mit Antibiotika konnten den Antibiotikagebrauch reduzieren. Die beste Strategie, um gleichzeitig eine Symptomkontrolle zu erreichen und den Gebrauch von Antibiotika zu reduzieren, war aus Sicht der Autoren entweder eine Wartezeit von 48 Stunden vor der Antibiotikagabe oder einen sofortigen Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der Urinanalyse mittels Teststäbchen, wenn eine positive Testung von Nitrit oder Leukozyten und von Blut im Urin erfolgt ist (Little et al., 2010).

In einer Kohortenstudie konnten Knottnerus et al. 2013 zeigen, dass viele Frauen mit den Symptomen einer HWI bereit sind, auf eine sofortige antibiotische Therapie zu verzichten oder diese zu verzögern. Zwischen April 2006 und Oktober 2008 wurden in Amsterdam 176 Frauen mit den Symptomen einer HWI in 20 Allgemeinarztpraxen rekrutiert. 137 wurden von ihrem Arzt gefragt, ob sie bereit seien, den Beginn der antibiotischen Therapie zu verzögern. Nach sieben Tagen erfolgte eine Evaluation der Symptomatik. 37 % (51/137) der gefragten Frauen akzeptierten die vorgeschlagene Vorgehensweise. Nach einer Woche hatten 55 % (28/51) von ihnen keine Antibiotika bekommen, 71 % (20/28) berichteten von einer spontanen Heilung oder einer Verbesserung der Symptome. Keine der Frauen ohne sofortige antibiotische Therapie entwickelte eine Pyelonephritis.

Über Abweichungen von Leitlinienempfehlungen und über den häufigen Gebrauch von Reservesubstanzen sowie über eine deutlich längere Therapiedauer als empfohlen wurde bereits Ende der 1990er Jahre berichtet (Hummers-Pradier et al., 1999; Denig et al., 2002). Die Verordnungspraxis der Ärzteschaft wurde in Studien häufig als durch ein Gewohnheitsverhalten dominiert beschrieben (Hummers-Pradier et al., 1999a; Christiaens et al., 2004). Insbesondere das Arzt-Patient-Verhältnis scheint die Verordnungsauswahl bei Antibiotika stark zu beeinflussen (Petursson, 2004; Bjorkman et al., 2011). Ärzte geben häufig an, den patientenspezifischen Faktoren und Aspekten größere Bedeutung als der Resistenzentwicklung bei Bakterien beizumessen (Simpson et al., 2007; Flach et al., 2003). Diese Mediziner neigen bei HWI häufiger dazu, zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie eine Urinkultur einzusetzen, Kontrolluntersuchungen durchzuführen und die Therapiedauer mit Antibiotika zu verlängern (Flach et al., 2003). Die bak-

terielle Resistenzentwicklung wird von Ärzten häufig als ein nationales, möglicherweise behördliches Problem eingestuft, von dem die eigene persönliche ärztliche Praxis nicht betroffen ist (Giblin et al., 2004).

Eine belgische Studie analysierte die Frage, ob die Leitlinienadhärenz der Ärzte bei der Therapie der unteren HWI verbessert werden kann (Willems et al., 2012). Dafür wurden zwei Regionen ausgesucht, in denen der ärztliche Notdienst während der Wochenenden und der gesetzlichen Feiertage durch Haus- und Allgemeinärzte bedient wurde. In der Interventionsregion wurden die Ärzte über die aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen sowie über das Ziel der Studie informiert. Vor jedem Notdienst wurde eine Erinnerungs-E-Mail an die Ärzte verschickt und während des Notdienstes wurden ihnen Informationen über die regionale Resistenzsituation sowie über die Mittel der ersten Wahl der nationalen belgischen Leitlinie Nitrofurantoin und Trimethoprim (als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfamethoxazol) vorgestellt. Weiterhin wurden in den Aufenthaltsräumen der Ärzte Poster aufgehängt und Merkblätter ausgelegt, die über die rationale Antibiotikatherapie sowie über die Kernaussagen der belgischen Leitlinie informierten. Am Ende der Intervention nach 16 Wochen wurde eine abschliessende E-Mail an die Ärzte verschickt, um erneut auf die aktuellen Therapieempfehlungen hinzuweisen. In der Kontrollregion wurden im gleichen Zeitraum keine Interventionen vorgenommen. Beide Regionen wurden nach fünf und nach 17 Monaten evaluiert, indem die Inzidenz der unteren HWI bei gesunden Frauen sowie das Verhältnis der adäquaten Therapie mit Nitrofurantoin und Trimethoprim (als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfamethoxazol) und der inadäquaten Antibiotikatherapie (Fluorchinolone oder andere inadäquate Antibiotika wie Amoxicillin ggf. mit Clavulansäure, Fosfomycin, Cephalosporine, Azithromycin, Doxycyclin, Itraconazol oder Fluconazol) erfasst wurden. In beiden Regionen zeigte sich vor und während der Intervention etwa die gleiche Inzidenz der HWI, die zwischen 2,0 % und 2,8 % rangierte. Nach der Intervention war die Inzidenz in beiden Gruppen insgesamt niedriger und lag zwischen 1,0 % und 2,1 %. Der Anteil der Verordnungen für Chinolone bzw. für andere inadäquate Antibiotika lag in der Interventionsgruppe vor der Intervention bei 43,3 % bzw. 29,8 % und in der Kontrollgruppe bei 40,7 % bzw. 11,8 %. Während der Interventionsphase sank die inadäquate Medikation mit Fluorchinolonen bzw. anderen inadäquaten Antibiotika in der Interventionsgruppe auf

21,3 % bzw. 2,8 %. Obwohl sich in der Beobachtungsphase ein Anstieg der inadäquaten Medikation mit Fluorchinolonen bzw. anderen inadäquaten Antibiotika abzeichnete, lagen die Anteile am Studienende mit 32,9 % bzw. 18,4 % deutlich unter dem Anfangsniveau. In der gleichen Zeit sank insgesamt der Anteil der adäquaten Medikation, während der Anteil der anderen inadäquaten sich erhöhte. Insgesamt zeigte die Studie, dass einfache Maßnahmen durchaus geeignet sind, um die ärztliche Adhärenz an Leitlinienempfehlungen zu verbessern, aber auch, dass der Effekt nur kurzfristig ist, so dass die Autoren eine Strategie der repetitiven Informationsmaßnahmen empfehlen.

In einer nationalen Querschnittserhebung bei niedergelassenen Ärzten in Deutschland gaben 2008 60 % an, täglich Entscheidungen über die Einleitung einer Antibioika-Therapie zu treffen, wobei unkomplizierte HWI die häufigste Indikation dazu waren (Velasco et al., 2012). Davon waren 65 % Allgemeinmediziner und 21 % Gynäkologen. In 61 % der Fälle entfiel die i. d. R. bei unkomplizierten HWI getätigte Verordnung auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol, in 21 % auf Fluorchinolonen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Praxisstandort in den neuen Bundesländern und der Präferenz für die Verordnung von Fluorchinolonen (OR 2,01, 95 % KI 1,16-3,46). Gynäkologen verordneten seltener Fluorchinolone als andere Facharztgruppen. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Assoziation bei der Verordnung von Fluorchinolonen, wenn eine Verlaufsuntersuchung wegen eines langen Anfahrtswegs erschwert war.

In einer bundesweiten Befragung von Ärzten (Velasco et al., 2011) gaben 66,1 % an, dass sie jeden Tag die Entscheidung treffen, eine Antibiotikatherapie zu beginnen. Für 90,8 % aller Befragten traf dies mindestens wöchentlich zu. Ärzte im stationären und im ambulanten Bereich entscheiden ähnlich häufig, täglich eine Antibiotikatherapie zu beginnen: 69,2 % bzw. 63,2 %. Über 77 % aller Befragten hielten die Problematik der Antibiotika-Resistenz für ihren Arbeitsplatz für relevant, wobei der Anteil mit 87,5 % im stationären Bereich höher als im ambulanten Bereich (66,7 %) lag. 52,7 % aller Befragten gaben an zu denken, dass ihr Verordnungsverhalten Einfluss auf die Antibiotika-Resistenz-Situation in ihrer Region hat, wobei eine deutliche Diskrepanz zwischen den stationär Tätigen (69,6 %) und den ambulant Tätigen (35,8 %) bestand. Fast 73 % der Befragten (67,1 % der ambu-

lant Tätigen und 77,9 % der stationär Tätigen) fühlten sich gut informiert über Antibiotika und über die Aspekte, die bei der Verschreibung zu berücksichtigen sind. Fragen zur Pharmaindustrie wurden eher kritischer beantwortet, wobei Ärzte im niedergelassenen und stationären Bereich einen unterschiedlichen Umgang mit den Werbemaßnahmen der Pharmaindustrie zeigten. Während 65 % der stationär Tätigen angaben, dass sie in der Lage sind, bei den Werbemaßnahmen der Pharmaindustrie die "Spreu vom Weizen zu trennen", gaben dies nur 49 % der Niedergelassenen an. Außerdem gaben 66 % der im stationären Bereich Tätigen und 62 % der im ambulanten Bereich Tätigen an, dass sich die Qualität der Antibiotika-Verordnung durch Beratungs- und Fortbildungsangebote der Pharmaunternehmen nicht verbessert hat. Über 80 % aller Befragten gaben an, dass sie sich bei ihrer täglichen Arbeit an Empfehlungen oder Leitlinien zur Antibiotika-Therapie orientieren (84 % stationär Tätige vs. 78 % ambulant Tätige). Fast 90 % aller Befragten befanden bundesweit einheitliche, von der Industrie unabhängige Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bakterieller Infektionen für mindestens "wichtig".

In einer schwedischen Studie wurden 20 niedergelassene Allgemeinärzte persönlich befragt, um Korrelationen zwischen der persönlichen Sichtweise bzw. Wahrnehmung bakterieller Resistenzen und der Behandlung unterer HWI hinsichtlich der Substanzauswahl und der Therapiedauer zu evaluieren (Björkman et al., 2011). Die Ärzte, die die Resistenzentwicklung nicht als ein Problem wahrnahmen, sowie die, aus deren Sicht die Resistenzentwicklung zwar grundsätzlich ein Problem, aber nicht für ihre persönliche Praxis darstellte, gaben häufiger an, nicht immer die Leitlinienempfehlungen zu befolgen, und häufig andere als die empfohlenen Wirkstoffe und eine andere Therapiedauer zu wählen. Den meisten von ihnen war es bewusst, dass ihre Verordnungspraxis nicht leitlinienkonform war und geändert werden sollte. Die Ärzte, die die Resistenzentwicklung als eine ernst zu nehmende Problematik wahrnahmen, gaben an, die Leitlinienempfehlungen konsequent zu befolgen.

Butler et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Antibiotikaverbrauch und der Resistenzentwicklung im hausärztlichen Bereich in Wales. In einem Sieben-Jahres-Zeitraum wurden 164.225 *E. coli*-Urinisolate von 240 Arztpraxen in die Studie eingeschlossen. 25 % der Arztpraxen, die in diesem Zeitraum die höchste Abnahme der Antibiotikaverordnungen hatten, konnten eine Reduktion der Resis-

tenz gegen Ampicillin von 5,2 % erzielen. Jede Reduktion des Amoxicillin-Verbrauchs um 50 Verordnungen pro 1.000 Patienten pro Jahr konnte eine signifikante Resistenzabnahme von 1,03 % (95 % KI 0,37-1,67) erreichen (Butler et al., 2007). In den Arztpraxen, die die Trimethoprim-Verordnungen am meisten reduzierten, zeigte sich eine Reduktion der Resistenz gegen Trimethoprim von 1,08 % (95 % KI 0,065-2,10) pro 20 Trimethoprim-Verordnungen weniger bezogen auf 1.000 Patienten pro Jahr.

Weir et al. wiesen in einer Publikation im Jahr 2013 darauf hin, dass sich durch neue Empfehlungen zum Einsatz von Nitrofurantoin als Mittel der ersten Wahl bei HWI die Anzahl der UAW unter dieser Substanz deutlich erhöhen könnte, nachdem die Verordnungen von Nitrofurantoin im Vereinigten Königreich und in Nordirland im Zeitraum 2007-2011 um mehr als das Doppelte angestiegen waren. Sie stellten das Fallbeispiel einer 56-jährigen Frau vor, die mit Dyspnoe und seit drei Monaten bestehendem Husten stationär eingewiesen wurde. Nach einer Einnahme von Nitrofurantoin über 12 Monate, um rezidivierenden HWI vorzubeugen, entwickelte sie eine Pneumonitis. Solche UAW hatten sich bereits bei der Anwendung in den 1960er Jahren gezeigt und äußerten sich vor allen in akuten und chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen. Insbesondere die chronische Form manifestierte sich als Pneumonitis, die zu Pneumonien führte. Am häufigsten betroffen waren Patienten, die auch das höchste Risiko für HWI aufwiesen: Frauen mittleren Alters oder älter und solche mit urogenitalen Abnormalitäten. Im Zeitraum 1963-2010 registrierte die britische Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority (MHRA) etwa 2.595 Berichte über UAW und 26 Todesfälle unter Nitrofurantoin. 392 Fälle (davon 11 tödlich) betrafen das respiratorische System (Weir et al., 2013).

In einer Studie in Deutschland, an der 32 Hausarztpraxen mit insgesamt 102.140 Patienten beteiligt waren, wurden die Verordnungsraten für Antibiotika an den unterschiedlichen Wochentagen evaluiert. Anhand einer multivariaten Analyse konnten die Autoren feststellen, dass die Verordnungsraten für Antibiotika an Freitagen durchschnittlich 23,3 % höher als an anderen Wochentagen war (6,04 % vs. 4,90 %, $p < 0,0001$). Die Häufigkeit der Diagnosestellung für Infektionen der Atemwege und der Harnwege war aber an den Freitagen nicht höher als an anderen Wochentagen (11,04 % vs. 11,07 %, nicht signifikant). Die Autoren führten diese Er-

gebnisse u. a. auf eine gewisse Unsicherheit vor dem Wochenende zurück, an dem i. d. R. kein direkter Arzt-Patient-Kontakt möglich ist. Sie wiesen darauf hin, dass solche Einflussfaktoren, die nicht mit der Indikation für eine antibiotische Therapie mit den bestehenden Leitlinien oder mit weiteren pathophysiologischen Ursachen in Verbindung stehen, in den Leitlinien für eine antibiotische Behandlung adressiert werden müssen (Kuehle et al., 2010).

In einer randomisierten doppelblinden Studie (ICUTI) wurde untersucht, ob der Antibiotikagebrauch bei Frauen mit akuter unkomplizierter Zystitis durch den Gebrauch von Schmerzmitteln gesenkt werden kann, ohne dass Beschwerden, Rezidive oder Komplikationen signifikant zunehmen (Gágyor et al., 2015). In 42 deutschen Arztpraxen wurden 484 Frauen im Alter von 16 bis 65 Jahren mit typischen Symptomen einer akuten unkomplizierten Blasenentzündung rekrutiert, die entweder drei Tage lang dreimal täglich 400 mg des nichtsteroidalen Entzündungshemmers (NSAID) Ibuprofen oder einmalig das Antibiotikum Fosfomycin in einer Dosis von 3 g bekamen. Als primäre Endpunkte wurden der Antibiotikaverbrauch innerhalb von bis zu 28 Tagen danach sowie die Symptomlast innerhalb einer Woche nach Einschuss definiert. Zwar konnte bei über 60 % der Frauen unter Ibuprofen eine klinische Heilung ohne Antibiotika erzielt werden, jedoch bestand im Ibuprofen-Arm eine signifikant höhere Symptomlast als im Fosfomycin-Arm. Die Beschwerdedauer war unter Ibuprofen durchschnittlich einen Tag länger. Fünf Frauen (2,1 %) entwickelten unter Ibuprofen eine Pyelonephritis gegenüber einer unter dem Antibiotikum (0,4 %). Die Autoren postulieren, dass eine initiale symptomatische Therapie als eine Alternative in der Therapie unkomplizierter HWI diskutiert werden muss, insbesondere für Frauen, die eine antibiotische Behandlung vermeiden möchten und bereit sind, eine höhere Symptomlast zu akzeptieren.

Bleidorn et al. zeigten in einer 2016 publizierten retrospektiven Follow-up-Analyse der in der ICUTI-Studie (Gágyor et al., 2015) eingeschlossenen Patientinnen, dass eine symptomatische Therapie der unkomplizierten Zystitis weder mit einem höheren Risiko für rezidivierende Infektionen noch für Komplikationen wie eine Pyelonephritis assoziiert war. Im Beobachtungszeitraum vom 28. Tag bis zu sechs Monate nach dem Einschluss in die ICUTI-Studie wurden 386 der 494 initial eingeschlossenen Patientinnen telefonisch kontaktiert. Dabei wurden 84 rezidivierende Zystitiden von 80 Patientinnen berichtet. Univariate und multivariate Analysen

zeigten keinen Effekt der initialen Therapie auf die Häufigkeit der Rezidive. Patientinnen mit früheren HWI hatten unabhängig von der Therapiestrategie ein signifikant höheres Risiko für ein Rezidiv. Eine Pyelonephritis erlitten zwei Patientinnen in der Gruppe der initialen Antibiotikagabe und eine in der Gruppe der symptomatischen Therapie (Bleidorn et al., 2016).

Gágyor et al. analysierten 2016 anhand der Daten aus der ICUTI-Studie, welche Unterschiede zwischen Frauen, die bei einer HWI eine spontane Heilung ohne Antibiotika erfuhren, und Frauen, die eine Antibiotikabehandlung benötigten, bestanden. Es wurden nur die Daten der Frauen herangezogen, die initial symptomatisch mit Ibuprofen therapiert wurden. In dieser Gruppe war bei 34 % eine antibiotische Behandlung aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptomatik innerhalb von 28 Tagen nach dem ersten Arztkontakt erforderlich. Als potentiell prädiktive Faktoren wurden das Alter, die Anzahl vergangener HWI, die Symptombdauer zum Zeitpunkt des Einschlusses, die HWI-Symptome, die Einschränkung der täglichen Aktivität und die Ergebnisse der Teststäbchenanalyse identifiziert. Der stärkste prädiktive Faktor für eine antibiotische Behandlung war der mittelstarke bis starke Harndrang. Auch die positiven Teststäbchenergebnisse für Erythrozyten, Leukozyten und Nitrit waren signifikante Faktoren. Alle anderen Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf eine antibiotische Therapie (Gágyor et al., 2016).

6. Fragestellung und Ziele der Dissertation

Im Rahmen dieser Dissertation soll eine kognitive Erfassung und Darstellung der verfügbaren Informationen zur Therapie unkomplizierter HWI erfolgen und der aktuelle Stand der Behandlung dieser Erkrankungen in Deutschland ermittelt und überprüft werden. Angestrebt wird die Erarbeitung von möglichen Lösungen und Vorschlägen für eine evidenzbasierte medikamentöse und nichtmedikamentösen Therapie von HWI, so dass Patientinnen eine qualitativ hochwertige Versorgung genießen können, die keine Risiken für eine verstärkte Resistenzentwicklung birgt. Nachdem im Kapitel 5 eine Vielzahl von Leitlinien und Empfehlungen vorgestellt wurde, soll im Folgenden ein aktuelles Bild der Verordnungsweise im Bereich HWI dargestellt werden. Dazu werden Sekundärdaten einer großen Krankenkasse aus dem GKV-System genutzt.

Das Bearbeiten dieser singulären Thematik sollte als theoretisches Fundament dienen, um neueste Erkenntnisse in die Behandlung bakteriell bedingter Erkrankungen einfließen zu lassen. Es soll eine Evaluation der medikamentösen Behandlung von HWI erstellt werden, die auch regionale Verordnungstendenzen darstellen soll. Zusätzlich wird die Therapie der einzelnen Indikationen miteinander verglichen sowie die Arzneimittelauswahl in den unterschiedlichen Altersgruppen gegeneinander abgewogen, um Unterschiede oder Übereinstimmungen festzustellen.

Die dargestellten Unterschiede, die in der Regel nicht objektiv erklärbar sind, sollen – sowie diese Arbeit insgesamt – die Ärzteschaft und die Gesellschaft für das Thema „Antibiotikaaanwendung“ sensibilisieren. Daraus sollten sich diverse Maßnahmen ableiten lassen, die in ihrer Gesamtheit eine Optimierung des Antibiotikaeinsatzes ergeben, so dass die bakterielle Resistenzentwicklung reduziert und die Kosten im Gesundheitswesen gesenkt werden können.

7. Methodik

7.1 Literaturrecherche

Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurden Leitlinien, Therapieempfehlungen und klinischen Studien zum Thema „unkomplizierte HWI“ identifiziert, anhand derer eine zusammenfassende Auswertung der vorhandenen Evidenz erfolgte.

Im Jahr 2010 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Zugriff über PubMed) zum Thema „HWI“.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte über eine kontrollierte Suche, basierend auf der Anwendung von Schlagwörtern (sog. MeSH-Terms, Medical Subject Headings) im Schlagwortregister. Dabei wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Veröffentlichung bis zum Zeitpunkt der Suche (1990-2012)
- Artikel in englischer, deutscher oder bulgarischer Sprache
- Inhaltlicher Zusammenhang mit dem Thema „unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen“

Es wurden folgende Schlagwörter (die sog. Mesh-Terms) in englischer Sprache benutzt:

- *urinary tract infections*
- *antibiotic resistance urinary bacteria*
- *antibiotic resistance urinary tract infections*
- *cystitis*
- *epidemiology urinary tract infections*
- *guidelines urinary tract infections*
- *pyelonephritis*

Eine zeitliche Einschränkung in die Vergangenheit wurde nicht vorgenommen, so dass alle erfassten Quellen gesichtet und berücksichtigt wurden. In Tabelle 48 sind die Suchstrategie in MEDLINE und die erzielten Treffer dargestellt.

Tabelle 48: Suchstrategie für Studien zum Dissertationsthema in MEDLINE

Datum der Suche	02.01.2013	
Zeitsegment	1990-2012	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	"urinary tract infections"[MeSH Terms] AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT])	16.474
2	1 AND "adult"[MeSH Terms]	7.069
3	2 AND "female"[MeSH Terms]	5.483
4	3 AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang])	4.559
5	4 AND uncomplicated[All Fields]	316
Weitere Schritte analog:		
6	(("drug resistance, microbial"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistance"[All Fields] AND "microbial"[All Fields]) OR "microbial drug resistance"[All Fields] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "resistance"[All Fields]) OR "antibiotic resistance"[All Fields]) AND ("urinary tract"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields]) OR "urinary tract"[All Fields] OR "urinary"[All Fields]) AND "bacteria"[MeSH Terms]) AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])	617
7	(("drug resistance, microbial"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistance"[All Fields] AND "microbial"[All Fields]) OR "microbial drug resistance"[All Fields] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "resistance"[All Fields]) OR "antibiotic resistance"[All Fields]) AND "urinary tract infections"[MeSH Terms]) AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])	555
8	(("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND "urinary tract infections"[MeSH Terms]) AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])	1.647

Fortsetzung auf Seite 166

**Fortsetzung Tabelle 48: Suchstrategie für Studien zum Dissertationsthema
in MEDLINE**

Datum der Suche	02.01.2013	
Zeitsegment	1990-2012	
#	Suchbegriffe	Treffer
9	8 AND uncomplicated [All Fields]	66
10	((("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]) AND "urinary tract infections"[MeSH Terms]) AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]))	170
11	10 AND uncomplicated [All Fields]	44
12	"cystitis"[MeSH Terms] AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]))	1.506
13	12 AND uncomplicated [All Fields]	108
14	"pyelonephritis"[MeSH Terms] AND ("1990"[PDAT] : "2012"[PDAT]) AND ((English[lang] OR Bulgarian[lang] OR German[lang]) AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]))	993
15	14 AND uncomplicated [All Fields]	70

Aus der MEDLINE Literaturrecherche wurden 1.159 Arbeiten identifiziert: 316 zum Schlagwort „HWI“, 555 zum Schlagwort „mikrobielle Resistenz“, 66 zum Schlagwort „Epidemiologie“, 44 zum Schlagwort „Leitlinien“, 108 zum Schlagwort „Zystitis“ und 70 zum Schlagwort „Pyelonephritis“. Von diesen verblieben nach Entfernung der Duplikate aufgrund des Titels und der Abstracts 164 Studien zu unkomplizierten HWI. Diese wurden einem Titelscreening unterzogen, um die relevanten Studien zu identifizieren, bei denen im ersten Schritt die entsprechenden Zusammenfassungen („Abstracts“) durchgesehen und im zweiten Schritt die relevanten Publikationen im Volltext bezogen wurden.

Die benutzten Suchstrategien wurden nach Beendigung der initialen Literaturrecherche im Jahr 2013 als Suchstrategien in einem persönlichen Account unter dem National Center for Biotechnology Information (NCBI) gespeichert. Zu diesem wurde ein monatlicher Newsletter mit neuen Ergebnissen der Suche abonniert. Anhand dieses wurden weitere relevante Publikationen identifiziert. Die Literaturrecherche erfolgte letztmalig am 02.02.2016.

Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Publikationen nach weiteren Quellen durchsucht, die eine Relevanz für das behandelte Thema aufweisen könnten. Analog erfolgte auch eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane Library Deutschland.

Berücksichtigt wurden auch relevante Publikationen in der Fachliteratur in folgenden Medien:

- Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ)
- Pharmazeutische Zeitung
- Pharmazie in unserer Zeit
- Pharmakon
- Deutsches Ärzteblatt
- Arzneiverordnungen in der Praxis
- Arzneimittelbrief
- Arzneitelegramm
- Pharmafacts

Zur Evaluation des Antibiotikaverbrauchs in Deutschland wurden Daten des Arzneiverordnungsreports (AVR) und des IMS Healths herangezogen.

Insgesamt konnten keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) identifiziert werden, die direkte Therapievergleiche zwischen einzelnen Substanzen durchführten, und von den bereits beschriebenen Leitlinien zur Evidenzfindung nicht berücksichtigt worden wären.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden in den Kapiteln 4 und 5 zusammenfassend dargestellt.

7.2 Sekundärdatenanalysen

Routinedaten

Um die Therapie unkomplizierter HWI sowie die Verordnungspraxis von Antibiotika beurteilen zu können, erfolgten statistische Analysen, die auf Routinedaten der gesetzlichen Krankenkasse BARMER-GEK beruhen. Routinedaten sind Datensammlungen, die im Rahmen der Leistungserbringung bzw. Kostenerstattung anfallen und zumeist in grossen Mengen elektronisch erfasst sind. Sie zählen zu den sog. Sekundärdaten, da ihre originäre Erhebung für einen anderen Zweck erfolgt. Diese Daten können dann anschließend für wissenschaftliche Fragen verwendet werden. Bei der Interpretation von Ergebnissen von Routinedatenanalysen muss insbesondere berücksichtigt werden, dass die genutzten Daten nicht speziell für die entsprechenden Auswertungen, wie z. B. bei einer Primärerhebung, generiert werden (Hoffmann, 2008). Als Nachteile von Sekundärdatenanalysen sind daher der Umfang und die Qualität ihrer Dokumentation zu nennen, die durch die wissenschaftlichen Nutzer nicht beeinflussbar sind. Aus Analysen ist bekannt, dass Codierungen in den Routinedaten des GKV oft fehlerbehaftet sind (Gerste et al., 2006, Giersiepen et al., 2007). Die ICD-Verschlüsselungen der Diagnosen können nur mit einer gewissen Vorsicht zu wissenschaftlichen Auswertungen benutzt werden, da sie in erster Linie zum Zweck einer Abrechnungsbegründung durch die behandelnden Ärzte codiert werden. Der Umgang mit den Routinedaten, die für die vorliegenden Analysen genutzt wurden, erfolgte unter Berücksichtigung der Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (GPS) der Arbeitsgruppe "Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten" (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) (GPS, 2008). Vor den jeweiligen Routinedatenanalysen erfolgte eine Plausibilitätsprüfung, um Datensätze mit Fehlcodierungen und unplausiblen Versicherten-daten zu identifizieren und zu entfernen.

Die BARMER GEK gehört mit etwa 8,4 Millionen Versicherten (Stand: 01.04.2016) zu den größten bundesweit tätigen Krankenkassen. Im Zeitraum der vorliegenden

Untersuchungen (2010-2013) betrug die Versichertenzahl durchgehend knapp über neun Millionen. Die Versichertenzahl entsprach somit etwa 11 % der Bevölkerung Deutschlands und etwa 13 % der gesetzlich Krankenversicherten. Ausgehend von demografischen Faktoren wie von der Alters- und Geschlechtsstruktur der Versichertenpopulation sowie von ihrer regionalen Verteilung nach Bundesländern, die im jährlich erscheinenden BARMER GEK Arzneimittelreport dargestellt werden, lassen sich keine Unterschiede zum Durchschnitt der deutschen Bevölkerung ableiten (Glaeske et al., 2010; Glaeske et al., 2011; Glaeske et al., 2012; Glaeske et al., 2013). Die Ergebnissen auf Basis von BARMER GEK-Routinedaten zeigen eine Repräsentativität sowie eine externe Validität, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die BARMER GEK-Versicherten nicht wesentlich anders therapiert werden als Versicherte anderer Krankenkassen.

Auch sozioökonomische und psychosoziale Faktoren sowie das individuelle Wissen über die Erkrankung und ihre Behandlung beeinflussen die Therapieentscheidungen aller am Medikationsprozess Beteiligten. Diese Faktoren lassen sich nicht durch Routinedatenanalysen abbilden und schränken die externe Validität der Analysen ein.

Versichertendaten

Die Stammdaten der Versicherten wurden dem Datensatz entnommen, der die Basisdaten wie z. B. die Versichertennummern, das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Versicherungszeiten und den Wohnort beinhaltet. Der Stammdaten-satz wird kontinuierlich fortgeschrieben. Die Daten lagen personenbezogen, aber pseudonymisiert vor, so dass zwar personenbezogene Auswertungen und die Darstellung von Behandlungsabläufen möglich waren, eine konkrete Personenidentifizierung aber ausgeschlossen war. Alle in Anspruch genommenen Leistungen und codierten Diagnosen eines Versicherten wurden über eine pseudonymisierte Versichertennummer zusammengeführt. Im Falle eines Wechsels des Versichertenstatus oder der Versichertennummer konnten die Daten über eine Personenkennziffer als Schlüsselvariable in pseudonymisierter Form zusammengeführt werden, so dass alle Informationen aus den unterschiedlichen Datensätzen einer Person zugeordnet werden konnten. Diese Person wird im vorliegenden Text als „Versicherte“ bezeichnet.

Die Versichertenpopulation unterliegt einer gewissen Dynamik und damit auch internen und externen Veränderungsprozessen. Da diese die Datenanalysen je nach Fragestellung unterschiedlich stark beeinflussen können, müssen sie entsprechend berücksichtigt werden. Für die vorliegende Fragestellung der Therapie unkomplizierter HWI wird dieser Einfluss als nicht relevant erachtet. Sofern nicht anders beschrieben, besteht die zu untersuchende Bezugspopulation aus BAR-MER GEK-Versicherten, die mindestens einen Tag im betrachteten Jahreszeitraum bei der Krankenkasse versichert waren.

Aus Gründen des Datenschutzes wurden Datensätze verwendet, die zu den jeweiligen Personenkenziffern die Geburtsjahre und Geburtsmonate, nicht aber das genaue Tagesdatum der Geburt gespeichert haben. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose wurde nach der Formel $\text{Alter} = \text{Beobachtungsmonat der Diagnose im Beobachtungsjahr} - \text{Geburtsjahr unter Berücksichtigung des Geburtsmonats}$ berechnet.

Ambulante Daten

Mit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) zum 01.01.2004 wurden die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. Um die erbrachten Leistungen abzurechnen, werden für jeden Patienten Daten wie der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistung übermittelt.

Die gesetzlich vorgeschriebene Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor basiert auf der von der WHO entwickelten Internationalen Klassifikation der Krankheiten, die in Deutschland in der deutschen Fassung (ICD-GM, "German Modification") zur Anwendung kommt. Bei der ICD-GM handelt es sich um die deutsche Adaption der "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" der Weltgesundheitsorganisation WHO (ICD-10-WHO), die vom deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ins Deutsche übertragen wird. Die Klassifikation dient seit dem 1. Januar 2000 der Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung (§§ 295 und 301 SGB V) (DIMDI, 2012).

Im letzten Untersuchungsjahr 2013 galt in Deutschland für die Verschlüsselung die ICD-10-GM Version 2013 (die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation). Diese wurde entsprechend bei den vorliegenden Auswertungen verwendet.

Ambulante Diagnosen werden pro Behandlungsfall und damit quartalsweise abgerechnet. Tabelle 49 zeigt die ICD-10-GM Diagnoseschlüssel für HWI nach der vierstelligen, ausführlichen Systematik. Es ist grundsätzlich nicht möglich, einen einzelnen Arztkontakt, eine Arzneimittelverordnung oder eine therapeutische Maßnahme eindeutig einer Diagnose zuzuteilen.

Tabelle 49: Ausschnitt aus der ICD-10-GM (Quelle: DIMDI, 2012)

ICD-10-GM	Erkrankung
N10	Akute tubulointerstitielle Nephritis Inkl.: Akut: infektiöse interstitielle Nephritis Akut: Pyelitis Akut: Pyelonephritis
N30.0	Akute Zystitis Exkl.: Strahlenzystitis Trigonumzystitis
N39.0	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet

Neben der ambulanten Diagnose mit den Schlüsseln „A“, „V“ und „Z“ für „Ausschlussdiagnose“, „Verdachtsdiagnose“ oder „symptomloser Zustand nach der betroffenen Diagnose“ ist auch die Angabe „G“ für „gesicherte Diagnose“ möglich. Die ambulanten Daten der BARMER GEK enthielten des Weiteren auch den Behandlungszeitraum, den Abrechnungstag, die Abrechnungsziffer und die Arztnummer (LANR) des jeweiligen Leistungserbringers. Diagnostische Maßnahmen sind mit den vorliegenden Routinedaten im Bereich der HWI nicht abbildbar, da diese als fakultative Leistungen über eine sog. Versichertenpauschale abgerechnet werden.

Die Vergütung der Ärzte als Leistungserbringer erfolgt in Deutschland nach dem sog. „Einzelleistungsprinzip“. Die medizinischen Leistungen werden anhand von Gebührensätzen nach dem Bundesmantelvertrag für Ärzte (BMV-Ä) dokumentiert. Alle Leistungen für einen Patienten bei einem Arzt bzw. einer Arztpraxis innerhalb eines Quartals werden in der ambulanten-ärztlichen Versorgung unter jeweils genau

einen Behandlungsfall kumuliert, den man als eine Beobachtungseinheit darstellen kann (Grobe et al., 2010). Für die vorliegende Untersuchung wurden zwar die Variablen „Anfangsdatum“ und „Enddatum“ der jeweiligen Diagnose herangezogen. Eine Diagnose kann aber nicht taggenau zugeordnet werden, die Variablen beziehen sich auf die Fallabrechnungsdaten. Vielmehr bilden alle Behandlungen eines Patienten bei einem Arzt pro Quartal einen Behandlungsfall und alle Diagnosen, die während dieses Quartals anfallen, können nur auf diesen Zeitraum bezogen werden. Deshalb ist es nicht möglich, einer Verordnung eine Diagnose exakt zuzuordnen. Die Zuordnung der Diagnosen kann daher aus Abrechnungsgründen nur quartalsbezogen erfolgen (Abbas et al., 2014; Ohlmeier et al., 2014). Das entsprechende Quartal wird, falls nicht anders benannt, als „Zeitraum der Diagnose“ bezeichnet.

Arzneimittelverordnungsdaten

Im Arzneimittelverordnungsdatensatz standen die elektronisch erfassten Daten aller zu Lasten der BARMER GEK abgerechneten Verordnungen (Muster-16-Rezepte) zur Verfügung. Es muss berücksichtigt werden, dass für die vorliegenden Auswertungen nur die Verordnung der jeweiligen Arzneimittel und die Abrechnung dieser durch eine Apotheke erhoben wurden. Die tatsächliche Abgabe der Medikamente und die Einnahme dieser durch die Versicherten kann anhand der vorliegenden Daten nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Die Verordnung und die Abrechnung werden als Surrogate für die tatsächliche Medikamentenanwendung angesehen.

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurde neben der definierten Tagesdosen auch die Anzahl der Packungen herangezogen, obwohl letztere nur bedingt geeignet ist, da Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff in verschiedenen Dosierungen oder Packungsgrößen vertrieben werden. Dem international gebräuchlichen System der definierten Tagesdosen ("Defined Daily Doses", kurz: DDD) wurde der Vorzug gegeben. Die DDD eines Arzneimittels gibt die mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg wieder. Anhand von DDD kann der Arzneimittelverbrauch unabhängig von Packungsgrößen, Wirkstoffmengen und Preisen gemessen und verglichen werden. Für die Interpretation der Ergebnisse dieser Auswertungen sollte berücksich-

tigt werden, dass dem DDD-Konzept eine Dosierung zu Grunde gelegt wird, die nicht immer der therapeutisch adäquaten Dosierung entspricht, sondern als eine rein rechnerische Messgröße dem internationalen Vergleich von verbrauchten Arzneimittelmengen dient (WHO, 2013). Um dem besonderen Fall der einmaligen Anwendung einer DDD des Wirkstoffs Fosfomycin zur Behandlung von unkomplizierten HWI Rechnung zu tragen, wurden auch die Packungsmengen berücksichtigt, um nicht den Verbrauch der Fosfomycin-haltigen Arzneimittel zu unterschätzen.

Für die Arzneimittel-Klassifikation wurde das international anerkannte ATC-System (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code) in der vom WldO geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben verwendet. Die Gliederung der Wirkstoffe erfolgt nach diesem System in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3). Die 4. Ebene stellt eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe dar und die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff. Diese Gliederung ist in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

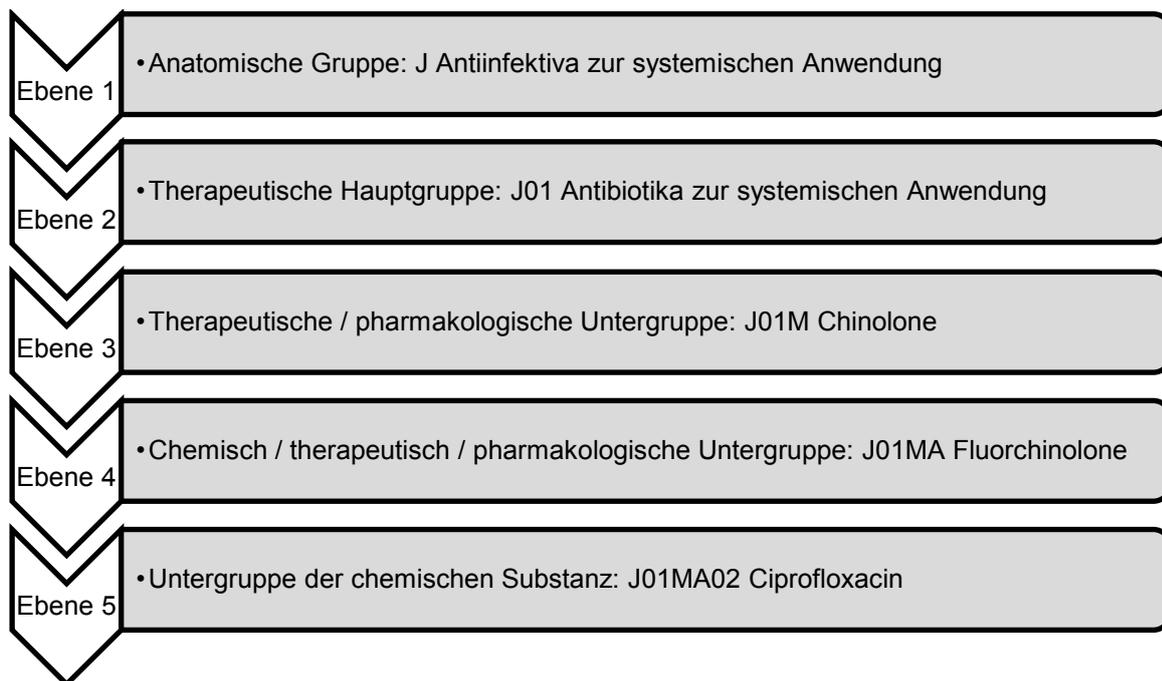


Abbildung 10: Darstellung des anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC-) Klassifikationssystems am Beispiel von Ciprofloxacin

Für die Auswertungen wurde der ATC-Index mit DDD-Angaben - Amtliche deutsche Fassung 2012 benutzt. Es wurden nur in Deutschland verfügbare Arzneimittel berücksichtigt, die eine Zulassung zur Behandlung von HWI haben und somit zu Lasten der GKV verordnet werden können. Des Weiteren wurden nur solche Wirkstoffe einbezogen, die als Formulierungen in Deutschland vermarktet werden, die eine perorale Anwendung erlauben, wie es bei der Therapie unkomplizierter HWI üblich ist (Tabelle 50).

Tabelle 50: ATC-Klassifikation der berücksichtigten Wirkstoffe

ATC Code	Wirkstoff (INN)	DDD in [mg]
J01CA01	Ampicillin	2.000
J01CA04	Amoxicillin	1.000
J01CR01	Ampicillin und Enzym-Kombinationen: Ampicillin und Sulbactam	2.000 (bezogen auf Ampicilin)
J01CR02	Amoxicillin und Enzym-Kombinationen: Amoxicillin und Clavulansäure	1.000 (bezogen auf Amoxicillin)
J01CR04	Sultamicillin	1.500
J01DB01	Cefalexin	2.000
J01DC02	Cefuroxim	500
J01DC04	Cefaclor	1.000
J01DD08	Cefixim	400
J01DD13	Cefpodoxim	400
J01DD14	Ceftibuten	400
J01EA01	Trimethoprim	400
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimetoprim	1.600 + 320
J01MA01	Ofloxacin	400
J01MA02	Ciprofloxacin	1.000
J01MA04	Enoxacin	800
J01MA06	Norfloxacin	800
J01MA12	Levofloxacin	500
J01XE01	Nitrofurantoin	200
J01XE51	Nitrofurantoin in Kombination mit Pyridoxin	n. a.
J01XX01	Fosfomycin	3.000
J01XX07	Nitroxolin	1.000
n. a.: nicht angegeben		

8. Auswertungen

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogrammpaket SAS[®] für Windows in der Version 9.4. Es wurde auf die Anwendung von Verfahren wie Schichtung oder Alters- und Geschlechtsstandardisierung für diese Analysen verzichtet. Die Konzeption der Datenauswertung erfolgte eigenständig, die technische Durchführung dieser aus Kapazitätsgründen durch Dritte²².

Die Datenbasis bildeten die Arzneimittelverordnungsdaten und die ambulanten Diagnosedaten der Versicherten der BARMER GEK aus den Jahren 2010 bis 2013. Herangezogen wurden alle Frauen, die mindestens an einem Tag im betrachteten Jahr bei der BARMER GEK versichert waren und zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 12 Jahre alt waren. Das Alter wurde explizit ausgewählt, um u. a. dem geänderten Sexualverhalten der Jugendlichen in Deutschland Rechnung zu tragen.

Anhand der ambulanten Diagnosen (ICD-10-GM) wurden die Versicherten mit HWI (N30.0 akute Zystitis; N39.0 Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet; N10 Akute tubulointerstitielle Nephritis inkl.: Akut: Pyelonephritis) identifiziert. Diese Daten wurden mit den Arzneimittelverordnungen der Versicherten im Zeitraum der Diagnose verknüpft.

Um eine Zuordnung der antibiotischen Therapie zu einer HWI-Diagnose sicher erstellen zu können, wurden im Zeitraum der Diagnose andere ausgewählte Diagnosecodierungen identifiziert, die möglicherweise ursächlich für die Verordnung sein konnten. Dies erfolgte für die Verordnungen von Betalactam-Antibiotika (ATC-Gruppe J01C: Penicilline), Cephalosporinen (ATC-Gruppe J01D) und Fluorchinolonen (ATC-Gruppe J01M), die nicht nur der Behandlung von HWI dienen, sondern auch bei diversen weiteren Indikationen verwendet werden. Die Diagnosen nach ICD-10-GM, die berücksichtigt wurden, sowie die jeweilige Bedingung, unter der der Ausschluss erfolgt ist, sind in Tabelle 51 dargestellt.

²² Frau Angela Fritsch, Frau Dr. Christel Schick Tanz, MPH

Tabelle 51: Ausschlussdiagnosen zur Sicherstellung der Antibiotikaverordnung für HWI (für Verordnungen von Wirkstoffen der ATC-Gruppen J01C, J01D und J01M)

Diagnosen nach ICD-10-GM	Bedingung des Ausschlusses
<u>A50-A64</u> Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden	Wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im Zeitraum der HWI-Diagnose codiert wurde
<u>J00-J06</u> Akute Infektionen der oberen Atemwege <u>J09-J18</u> Grippe und Pneumonie <u>J20-J22</u> Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege <u>J30-J39</u> Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege <u>J40-J42</u> Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	Wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im Zeitraum der HWI-Diagnose codiert wurde
<u>H65</u> Nichteitrige Otitis media <u>H66</u> Eitrige und nicht näher bezeichnete Otitis media <u>H67</u> Otitis media bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	Wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im Zeitraum der HWI-Diagnose codiert wurde
<u>L00-L08</u> Infektionen der Haut und der Unterhaut	Wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im Zeitraum der HWI-Diagnose codiert wurde
<u>N70-N77</u> Entzündliche Krankheiten der weiblichen Beckenorgane	Wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im Zeitraum der HWI-Diagnose codiert wurde

In einer ersten Probeanalyse wurde versucht, anhand der verfügbaren Abrechnungsdaten komplizierte HWI zu identifizieren und auszuschließen, da dies anhand der Diagnosecodierung (ICD-10-GM) nicht möglich ist. Dazu wurden komplizierende Faktoren wie z. B. relevante funktionelle oder anatomische Anomalien des Harntraktes, relevante Nierenfunktionsstörungen und relevante Begleiterkrankungen wie eine Niereninsuffizienz herangezogen. Die komplizierenden Diagnosen sind anhand ihrer ICD-10-GM-Codierung in Tabelle 52 dargestellt.

Tabelle 52: Berücksichtigte komplizierende Faktoren einer HWI

Komplizierende Faktoren Diagnosen nach ICD-10-GM	Bedingung des Ausschlusses
<u>E10-E14</u> Diabetes mellitus	wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im gleichen Jahr wie die HWI codiert wurde
<u>N00-N08</u> Glomeruläre Krankheiten <u>N10-N16</u> Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen <u>N17-N19</u> Niereninsuffizienz <u>N20-N23</u> Urolithiasis <u>N25-N29</u> Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters <u>N30-N39</u> Sonstige Krankheiten des Harnsystems	wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im gleichen Jahr wie die HWI codiert wurde
<u>Q60-Q64</u> Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems	wenn eine der Diagnosen mindestens einmal im gleichen Jahr wie die HWI codiert wurde

Diese Probeauswertung führte zu einem Ausschluss von etwa 60 % bis 80 % der identifizierten Diagnosefälle von HWI. In der internationalen Literatur konnten keine genauen Daten zur Prävalenz komplizierter HWI gefunden werden. Weil eine HWI durch Faktoren der erkrankten Person und nicht durch Krankheitsfaktoren als kompliziert eingestuft wird, ist es anhand von Routinedatenanalysen nicht möglich, die Prävalenz komplizierter HWI abzuleiten. Dies ist methodisch auch nicht aus den Prävalenzen der komplizierenden Faktoren zulässig, da diese Faktoren eine mögliche HWI komplizieren und begünstigen, aber nicht verursachen. Komplizierte HWI gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionen (Koningstein et al., 2014) und verursachen in 15 bis 25 % der Fälle eine Bakteriämie (Spooreberg et al., 2014). Da solche Raten an komplizierten HWI von 60 bis 80 % – nach Ausschluss der männlichen Versicherten – nicht nachvollziehbar erschienen und mit den wenigen bekannten Daten zu ihrer Prävalenz nicht kongruierten (Ferri et al., 2005), wurde dieser Schritt für die finale Auswertung verworfen.

Des Weiteren wurde in den Analysen keine Differenzierung bei den Facharztgruppen vorgenommen. Durch das Vertragsarztrechtsänderungsgesetz (VAndG) wurde zum 1. Juli 2008 die lebenslange Arztnummer eingeführt, die es ermöglicht, eine Unterscheidung der Schwerpunktzugehörigkeit bei den Internisten im Rahmen der Routinedatenforschung vorzunehmen. Diese Unterscheidung wurde als

nicht relevant für die Fragestellung erachtet. Über 85 % der Verordnungen für Antibiotika erfolgten durch Haus- und Allgemeinärzte, die restlichen 15 % verteilten sich auf alle anderen Facharzttrichtungen. Daher war eine spezifische Differenzierung nach Facharztgruppe nicht möglich.

Die ermittelten Verordnungen wurden nach Art der verordneten Antibiotika (Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen) sowie nach Verordnungsmengen in DDD und Originalpackungen (= Packungen) ausgewertet. Es wurden spezifische Patientenkollektive nach Alter gebildet, um die reale Versorgungssituation differenziert abbilden zu können. Anschließend wurden regionale Unterschiede in der Verordnung von Antibiotika dargestellt, indem die Verordnungen nach dem Bundesland, in dem der verschreibende Arzt niedergelassen ist, ermittelt wurden.

9. Ergebnisse der quantitativen Analysen

9.1 Prävalenz von HWI

Im Analysezeitraum 2010-2013 waren jeweils mehr als fünf Millionen Frauen bei der BARMER GEK versichert. Tabelle 53 zeigt die Anzahl der Versicherten nach Altersgruppen, die jeweils zehn Jahre umfassen. Abweichend davon umfasst die Altersgruppe der 12- bis unter 20-Jährigen nur acht Jahre.

Tabelle 53: Anzahl der weiblichen BARMER GEK-Versicherten pro Altersgruppe und Kalenderjahr (Quelle: BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011-2014*)

Altersgruppe in Jahren	2010	2011	2012	2013
12 bis unter 20	386.484	355.377	342.379	339.148
20 bis unter 30	594.392	581.605	577.097	571.877
30 bis unter 40	562.051	549.131	553.048	558.977
40 bis unter 50	848.769	822.896	794.705	758.042
50 bis unter 60	819.270	830.003	842.003	856.892
60 bis unter 70	709.262	695.258	697.483	697.943
70 bis unter 80	612.857	655.351	679.727	707.199
80 bis unter 90	311.363	308.391	304.770	302.806
90 bis unter 100	62.369	70.361	76.319	80.850
100 und älter	1.992	2.117	2.430	2.563
Summe:	4.908.809	4.870.490	4.869.961	4.876.297

*Glaeske et al., 2011; Glaeske et al., 2012; Glaeske et al., 2013; Glaeske et al., 2014

Insgesamt bekamen im Zeitraum 2010-2013 je über 330.000 versicherte Frauen im Alter ab 12 Jahre mindestens einmal die Diagnose Harnwegsinfektion (N39.0) und je über 75.000 die Diagnose akute Zystitis (N30.0). Damit erlitten im Durchschnitt etwa 7,00 % der weiblichen Versicherten mindestens einmal jährlich eine HWI und etwa 1,66 % mindestens einmal jährlich eine Zystitis. Eine akute Pyelonephritis (N10) hatten im Durchschnitt 0,17 % der Versicherten mindestens einmal

im jeweiligen Jahr.

Die drei evaluierten Diagnosen kamen bei manchen Versicherten auch mehrfach oder in Kombination untereinander innerhalb eines Jahres vor. So hatten 2013 328.988 Versicherte nur die Diagnose N39.0 ohne die anderen zwei Diagnosen. Davon hatten 69,7 % nur eine Diagnose im kompletten Jahreszeitraum, 17,0 % zwei, 6,0 % drei und lediglich 0,1 % (319 Versicherte) mehr als zehn, wobei nur neun Versicherte mehr als 30 solche aufwiesen. Im gleichen Jahr wurde nur die Diagnose N30.0 akute Zystitis bei 58.159 Versicherten gefunden. Davon hatten über zwei Drittel (82,8 %) lediglich eine Diagnosecodierung, 11,8 % zwei und nur acht Versicherte wiesen mehr als zehn auf. Die Diagnose N10 trat 2013 alleine bei 4.434 Versicherten auf. 76,7 % davon hatten nur eine Diagnose im Jahreszeitraum, 10,5 % zwei und lediglich 1,0 % fünf oder mehr. Alle drei Diagnosen wurden 2013 bei 0,1 % (530) der Versicherten mit Diagnose identifiziert. Eine akute Zystitis und eine akute Pyelonephritis wurden bei nur 0,2 % (624) der Versicherten mit Diagnosen codiert, während die Kombination von HWI (N39.0) und einer akuten Zystitis (N30.0) bei 5,9 % (24.880) gefunden wurde (Tabelle 54).

Tabelle 54: Anzahl der weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahre mit mindestens einer Diagnose im jeweiligen Jahr

Diagnose			
Jahr	N39.0	N30.0	N10
2010	331.257 (6,75)*	76.505 (1,56)*	8.153 (0,17)*
2011	336.534 (6,91)*	81.049 (1,66)*	8.222 (0,17)*
2012	341.324 (7,01)*	81.387 (1,67)*	7.892 (0,16)*
2013	356.774 (7,32)*	84.193 (1,73)*	7.969 (0,16)*

*in Klammern der prozentuale Anteil der weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahre mit mindestens einer Diagnose im jeweiligen Jahr an allen weiblichen Versicherten in der gleichen Altersgruppe

Bei lediglich 0,4 % der Versicherten mit einer N30.0-Diagnose und bei 0,6 % der Versicherten mit einer N39.0-Diagnose konnte eine N10-Diagnose im gleichen Quartal im Zeitraum 2012-2013 festgestellt werden.

Um die gesamte Diagnosenprävalenz darzustellen, wurde für jedes Jahr des Analysezeitraums und für jede Diagnose die Verteilung aller codierten Diagnosen je 100 Versicherte je Altersgruppe herangezogen (Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13). Die meisten Diagnosen für HWI entfielen in den betrachteten Jahren 2010-2013 numerisch auf Versicherte im Alter zwischen 50 und 79 Jahren, wobei insbesondere die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen betroffen war. Die Prävalenz dieser Diagnose pro 100 Versicherte war am höchsten bei den über 80-Jährigen und betrug etwa 20 %. Dies bedeutet, dass etwa jede fünfte Versicherte in diesem Alter mindestens eine HWI im Jahr erlitten hatte. Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz gegenüber jüngeren Versicherten zeigt sich bei den 20- bis 29-Jährigen. Hier steigt die Prävalenz pro 100 Versicherte von etwa 8 % bei den unter 20-Jährigen auf 12 % bei den 20- bis 29-Jährigen (Abbildung 11). Dies könnte mit dem Beginn eines regelmäßigen Sexualverkehrs zusammenhängen. Ein ähnlicher Anstieg von etwa 11 % auf 17 % ist bei den 70- bis 79-Jährigen im Vergleich zu der darunter liegenden Altersgruppe zu sehen. Hierbei spielen möglicherweise die Menopause und die Hormonersatztherapie eine Rolle.

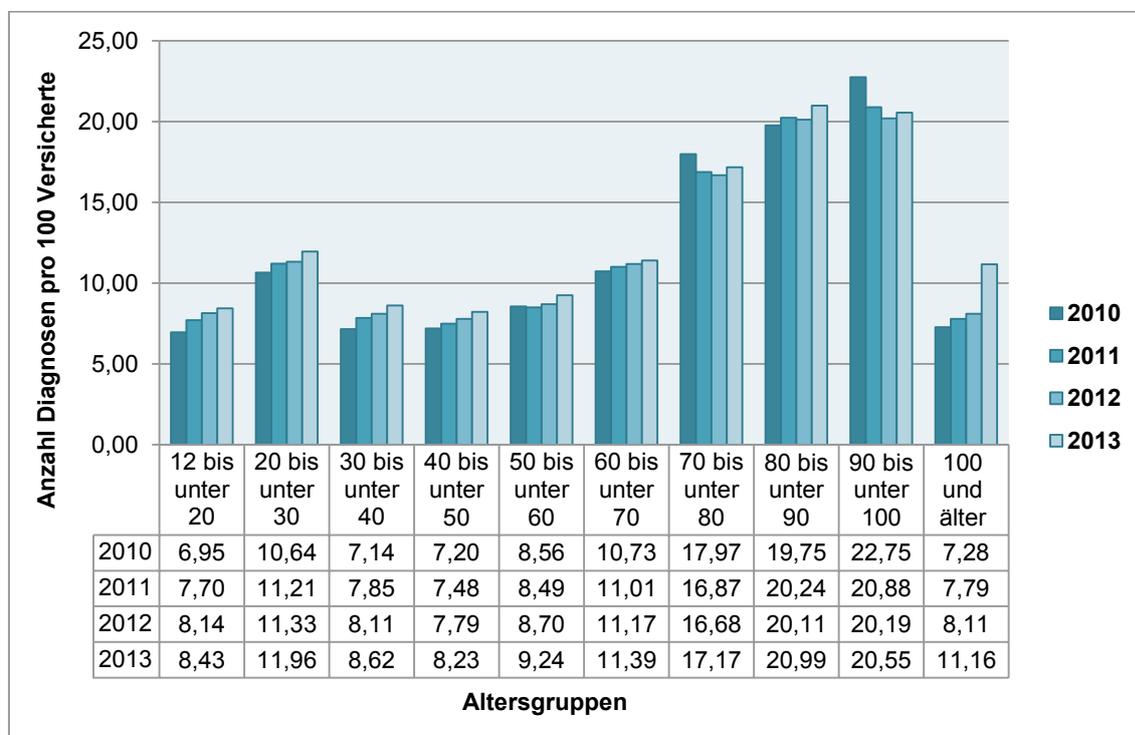


Abbildung 11: Häufigkeit der Diagnosen für HWI (N39.0) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe

Bei der Prävalenz der akuten Zystitis (N30.0) finden sich geringere Unterschiede. Diese variiert in den Altersgruppen im Jahr 2010 zwischen 1,41 % und 3,25 % und im Jahr 2013 zwischen 1,70 % und 3,14 %. Frauen ab 70 Jahren scheinen häufiger betroffen zu sein als Frauen zwischen 30 und 59 Jahren. Eine besondere Gruppe stellen die 20- bis 29-Jährigen dar. Bei ihnen lässt sich eine Prävalenz von durchschnittlich 2,63 % jährlich errechnen, die im Vergleich zu den unter 20-Jährigen etwa 67 % höher liegt (Abbildung 12).

Bei der Prävalenz der akuten Pyelonephritis lassen sich insbesondere aufgrund der kleineren Diagnoseanzahl keine altersspezifischen Unterschiede ableiten. Die Prävalenz ist am höchsten in der Gruppe der 20- bis 29-Jährigen mit im jährlichen Durchschnitt 0,33 %, sie beträgt in allen anderen Altersgruppen etwa 0,20 % bis 0,26 % jährlich (Abbildung 13).

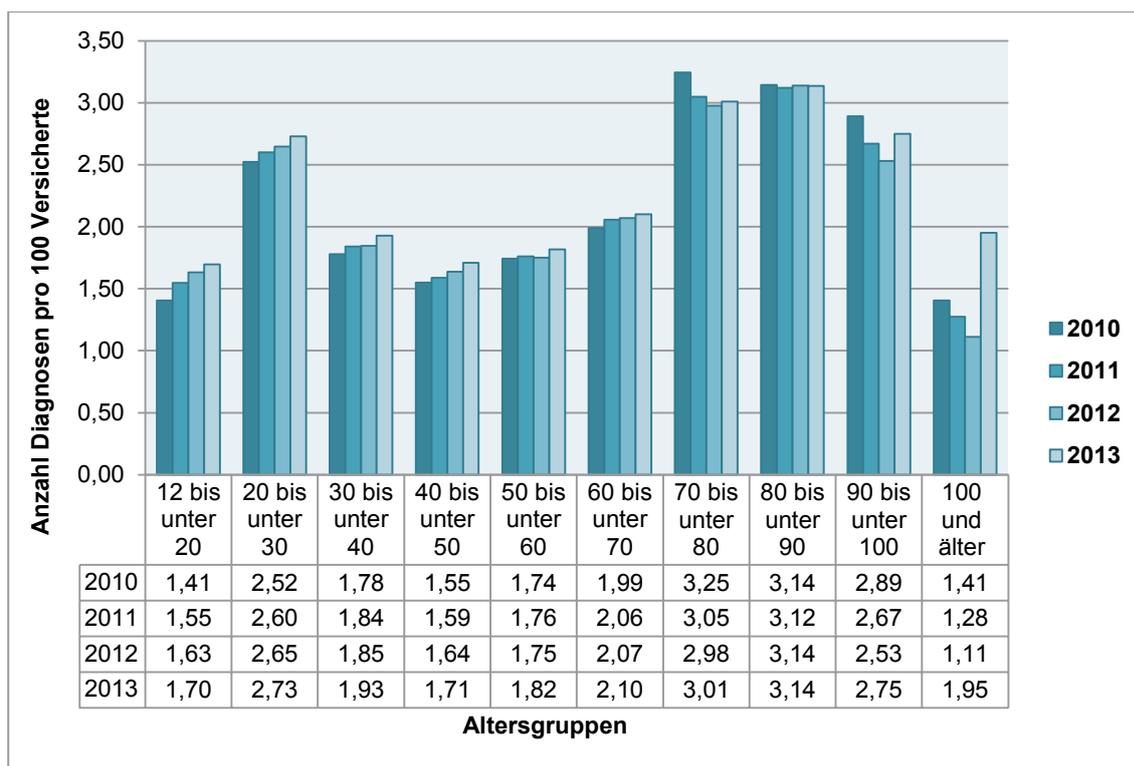


Abbildung 12: Häufigkeit der Diagnosen für akute Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe

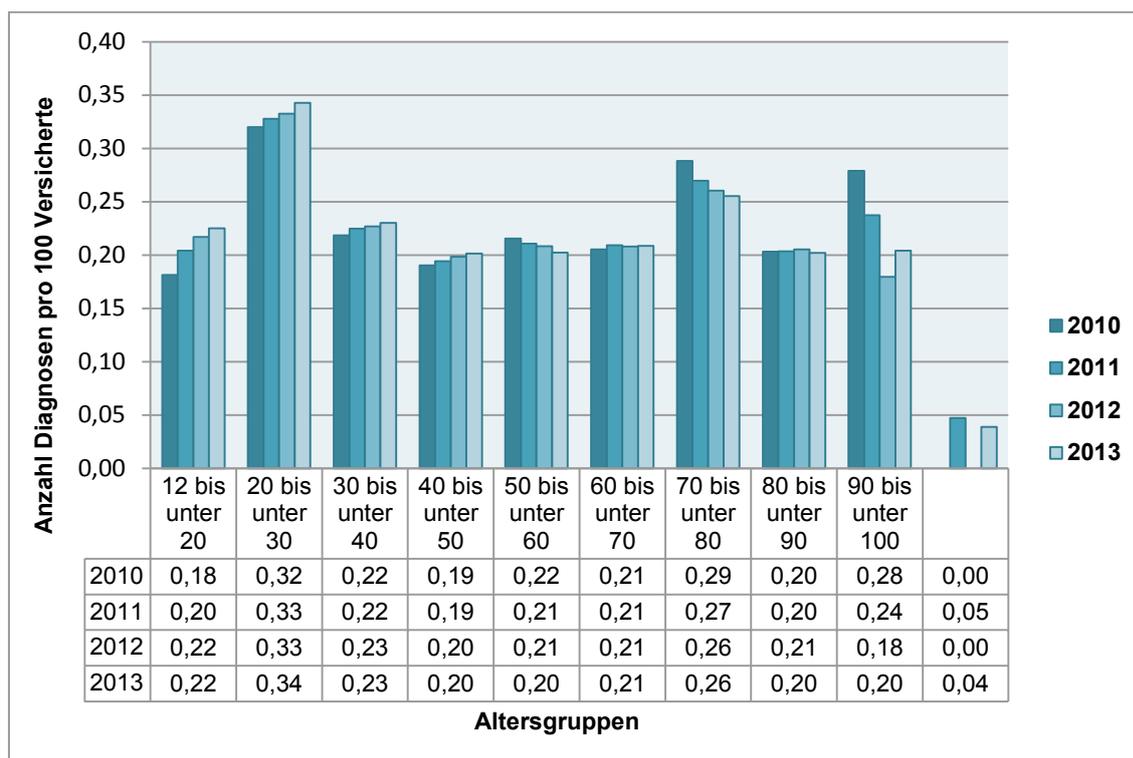


Abbildung 13: Häufigkeit der Diagnosen für akute Pyelonephritis (N10) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe

9.2 Untersuchungen zur medikamentösen Therapie

Eine antibiotische Behandlung erfolgte bei Frauen mit der Diagnose HWI im Durchschnitt bei 57,25 % (2010: 56,99 % bzw. 2013: 59,07 %). Bei der akuten Zystitis wurden bei 62,12 % der Frauen mit Diagnose (2010: 61,78 % bzw. 2013: 62,82 %) Antibiotika verordnet (Tabelle 55).

Die ermittelten Behandlungsprävalenzen erscheinen – insbesondere bei der akuten Pyelonephritis – als zu niedrig. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass die Diagnosen nicht taggenau codiert und quartalsweise abgerechnet werden. Das Verordnungsdatum bzw. das Abgabedatum des Arzneimittels kann zwar taggenau analysiert werden, eine taggenaue Verknüpfung mit der Diagnose ist anhand von Routinedaten nicht möglich. Des Weiteren entspricht das Verordnungsdatum nicht immer dem Abgabedatum, da die Verordnungen nicht

immer sofort in der Apotheke eingelöst werden. Eine Therapie mit z. B. „Ärzte-Mustern“, also Musterpackungen der Arzneimittel, die direkt vom Arzt an die Versicherten abgegeben werden, kann nicht ausgeschlossen werden und auch nicht mit Sekundärdaten quantifiziert werden.

Es bestehen Unterschiede in den Behandlungsprävalenzen zuungunsten der Diagnose N39.0 im Vergleich zu N30.0. Diese könnten durch eine Codierung von asymptomatischen Bakteriurien und anderer die Harnwege betreffenden Beschwerden unter der Codierung N39.0 bedingt sein. Auch wurden die symptomatischen Therapien mit z. B. Schmerzmitteln nicht erfasst. Weitere Therapieempfehlungen wie z. B. viel Trinken, Wärmeapplikation oder Empfehlungen zum Kauf von nicht verschreibungspflichtigen Präparaten wie Arctuvan[®], Cystinol akut[®] u. ä. können mit Routinedaten ebenfalls nicht abgebildet werden. Die Behandlungsprävalenz bei allen drei Diagnosen ist in Tabelle 55 dargestellt.

Tabelle 55: Behandlungsprävalenz: Häufigkeit der antibiotischen Behandlung bei den Diagnosen HWI, Zystitis und Pyelonephritis im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr

Jahr/Diagnose	Anzahl Vers. mit Diagnose (%) [*]	Anzahl Vers. mit VO für AB ^{**}	Anteil der Vers. mit VO an allen mit Diagnose (%)
2010			
N39.0 (HWI)	331.257 (6,75)	188.793	56,99
N30.0 (ZY)	76.505 (1,56)	47.263	61,78
N10 (PY)	8.153 (0,17)	4.927	60,43
2011			
N39.0 (HWI)	336.534 (6,91)	191.689	56,96
N30.0 (ZY)	81.049 (1,66)	50.092	61,80
N10 (PY)	8.222 (0,17)	5.031	61,19
2012			
N39.0 (HWI)	341.324 (7,01)	191.015	55,96
N30.0 (ZY)	81.387 1 (1,67)	49.593	60,93
N10 (PY)	7.892 (0,16)	4.741	60,07
2013			
N39.0 (HWI)	356.774 (7,32)	210.761	59,07
N30.0 (ZY)	84.193 (1,73)	53.838	63,95
N10 (PY)	7.969 (0,16)	5.006	62,82
<small>*Prozentualer Anteil an allen weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahren im jeweiligen Kalenderjahr; **Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der DiagnoseCodierung identifiziert wurde; ZY: Zystitis; PY: Pyelonephritis; VO: Verordnung; Anzahl versicherte Frauen ab 12 Jahren 2010: 4.908.809, 2011: 4.870.490, 2012: 4.869.961, 2013: 4.876.297</small>			

Verordnungen

Zur Therapie der HWI werden Substanzen der unterschiedlichen Antibiotikaklassen verordnet. Antibiotika, die keine Zulassung zur Therapie der HWI haben, wie z. B. das Fluorchinolon Moxifloxacin oder das Sulfonamid Sulfadiazin wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Weiterhin wurde auf nähere wirkstoffbezogene Ausführungen zu den Betalactam-Antibiotika und Cephalosporinen (J01D) verzichtet. Letzterer Gruppe gehören fünf Wirkstoffe an, die peroral bei HWI ein-

gesetzt werden können: Cefuroxim, Cefaclor, Cefixim, Cefpodoxim und Ceftibuten. Diese Arzneimittel sind Breitspektrum-Antibiotika, die u. a. auch bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie), des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs (Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis), der Haut und der Weichteilgewebe zum Einsatz kommen. Daher erwies sich die eindeutige Zuordnung zu einer HWI als methodisch schwer und wäre nur dann zweifelsfrei möglich gewesen, wenn im gleichen Zeitraum keine weiteren Diagnosen bei der jeweiligen Versicherten vorhanden wären.

9.2.1 Harnwegsinfektionen

In Tabellen 56 und 57 sind die Verordnungen für Versicherte mit der Diagnose HWI (N39.0) nach Altersgruppen für die jeweils betrachteten Kalenderjahre dargestellt. Während in allen vier Jahren das größte Verordnungsvolumen in Packungen in den Altersgruppen 70-79 und 20-29 identifiziert wurde, entfiel kontinuierlich das zweitgrößte Verordnungsvolumen in DDD auf die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen, obwohl in dieser Gruppe weniger Versicherte mit mindestens einer Diagnose und weniger Packungen als in der Gruppe 20-29 identifiziert wurden. Dies deutet auf die Verordnung größerer Packungen mit höherer DDD-Menge und damit auf eine möglicherweise längere Therapiedauer in dieser Altersgruppe hin.

Im Jahr 2011 waren die Kosten pro Packung in allen Altersgruppen mit einem Durchschnitt von 16,30 Euro pro Packung [15,15-17,41 Euro] niedriger als 2010 mit einem Durchschnitt von 16,66 Euro pro Packung [15,32-17,78 Euro]. In den Jahren 2011 und 2012 stiegen sie kontinuierlich in allen Altersgruppen an und lagen 2013 im Durchschnitt bei 18,45 Euro pro Packung [16,73-29,77 Euro].

Tabelle 56: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose HWI (N39.0) im Zeitraum 2010-2011

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
12 bis unter 20	13.461	34.752	236.596	534.328
20 bis unter 30	29.124	70.072	466.758	1.073.722
30 bis unter 40	18.925	47.717	337.125	770.713
40 bis unter 50	26.171	65.511	453.478	1.059.781
50 bis unter 60	25.797	67.699	485.274	1.116.229
60 bis unter 70	25.794	71.547	524.503	1.220.012
70 bis unter 80	29.458	88.884	664.382	1.524.929
80 bis unter 90	16.793	54.464	419.684	960.145
90 bis unter 100	3.224	10.761	82.367	191.330
100 und älter	46	171	1.255	2.981
Summe:	188.793	511.578	3.671.422	8.454.170
2011				
12 bis unter 20	13.136	33.688	229.753	510.207
20 bis unter 30	29.878	71.039	467.414	1.077.633
30 bis unter 40	19.316	47.857	336.014	744.076
40 bis unter 50	25.866	64.223	445.184	1.029.611
50 bis unter 60	26.619	68.815	491.142	1.115.679
60 bis unter 70	25.206	68.462	506.924	1.147.076
70 bis unter 80	31.396	93.510	708.456	1.570.175
80 bis unter 90	16.613	52.873	410.991	890.231
90 bis unter 100	3.612	11.654	89.953	199.670
100 und älter	47	157	1.241	2.733
Summe:	191.689	512.278	3.687.072	8.287.091
Vers.: Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Der gleiche Trend vollzog sich bei den Kosten pro DDD, wobei die Unterschiede deutlich geringer ausfielen. 2010 lagen die durchschnittlichen Kosten pro DDD bei 2,31 Euro, 2013 bei 2,54 Euro.

Tabelle 57: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose HWI (N39.0) im Zeitraum 2012-2013

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2012				
12 bis unter 20	13.230	33.039	220.067	523.959
20 bis unter 30	30.438	72.161	473.864	1.126.496
30 bis unter 40	19.739	47.974	331.313	802.717
40 bis unter 50	24.922	60.250	413.843	979.116
50 bis unter 60	26.463	66.935	478.845	1.116.393
60 bis unter 70	24.675	65.884	490.772	1.126.041
70 bis unter 80	31.621	92.349	707.770	1.597.773
80 bis unter 90	16.017	49.770	394.888	850.180
90 bis unter 100	3.872	12.222	95.040	209.537
100 und älter	38	102	698	1.829
Summe:	191.015	500.686	3.607.100	8.334.041
2013				
12 bis unter 20	13.882	35.040	235.032	592.995
20 bis unter 30	32.783	78.173	513.314	1.284.021
30 bis unter 40	22.099	54.951	385.269	980.824
40 bis unter 50	26.607	65.758	456.995	1.100.264
50 bis unter 60	30.542	78.989	569.874	1.341.652
60 bis unter 70	26.667	72.544	544.770	1.272.897
70 bis unter 80	36.380	107.313	816.468	1.921.078
80 bis unter 90	17.463	54.179	428.630	965.292
90 bis unter 100	4.262	13.352	106.618	235.718
100 und älter	76	236	1.791	7.025
Summe:	210.761	560.535	4.058.761	9.701.766
Vers.: Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Insgesamt stiegen die Kosten pro DDD und pro Packung mit steigendem Alter in kompletten Zeitraum 2010-2013 an, so dass die höchsten Werte in den Altersgruppen 90-99 und über 100 erzielt wurden. Während 2013 eine Packung für eine 20- bis 29-Jährige im Durchschnitt 16,43 Euro kostete, lagen die durchschnittlichen Kosten für eine 90- bis 99-Jährige bei 17,65 Euro und für eine Über-100-Jährige bei 29,77 Euro.

Die Tabelle 58 stellt die Verteilung der Verordnungen auf die Antibiotika-Gruppen nach vierstelligem ATC-Code dar. Die meisten Versicherten erhielten in allen betrachteten Kalenderjahren Chinolone. Die Anzahl der Versicherten, die Trimethoprim/Sulfamethoxazol erhielten, nahm kontinuierlich im betrachteten Zeitraum ab, während sich die Anzahl der Versicherten verdoppelte, die Antibiotika der ATC-Gruppe J01X bekamen, die die Wirkstoffe Nitrofurantoin, Fosfomycin und Nitroxolin umfasst. Auf diese Gruppe entfiel auch die höchste durchschnittliche Anzahl Packungen pro Versicherte 1,57 [1,52-1,65]. Ein Grund dafür könnte vermutlich die Indikation von Nitrofurantoin sowie Nitroxolin zur Rezidivprophylaxe von HWI gewesen sein.

**Tabelle 58: Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose
HWI (N39.0) nach vierstelligem ATC-Code**

ATC-Code Antibiotika	Anzahl Versicherte*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	32.601	44.936	549.009	954.685
J01D andere Betalactam-AB	37.663	54.436	480.661	1.216.776
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	82.556	106.335	619.294	1.222.453
J01M Chinolone	118.366	187.500	751.947	2.839.915
J01X andere AB	32.550	53.817	636.245	1.186.972
2011				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	31.699	42.882	525.372	931.098,01
J01D andere Betalactam-AB	39.568	56.645	510.892	1.218.476
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	74.109	94.229	554.004	1.087.148
J01M Chinolone	118.266	182.953	741.169	2.563.361
J01X andere AB	46.228	72.754	725.122	1.493.532
2012				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	31.022	41.559	509.792	916.645
J01D andere Betalactam-AB	39.981	56.403	538.644	1.207.902
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	65.426	82.422	487.720	1.037.073
J01M Chinolone	114.024	173.137	709.168	2.460.046
J01X andere AB	58.601	89.602	775.445	1.790.407
2013				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	35.423	47.811	594.299	1.064.232
J01D andere Betalactam-AB	48.344	68.120	688.852	1.533.512
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	66.400	83.534	494.443	1.094.766
J01M Chinolone	121.969	182.082	751.518	2.653.514
J01X andere AB	74.900	113.482	858.362	2.298.145
*Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Die höchsten durchschnittlichen Kosten pro Versicherte entfielen im kompletten Zeitraum der Analyse auf die Verordnungen von Betalactam-Antibiotika, Cephalosporinen und anderen Antibiotika. Die Gruppe der Sulfonamide/Trimethoprim erzielte die niedrigsten Kosten pro Versicherte (Tabelle 59).

Tabelle 59: Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose HWI (N39.0)

Jahr	2010	2011	2012	2013
Durchschnittliche Packungsmenge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1,38	1,35	1,34	1,35
J01D andere Betalactam-AB	1,45	1,43	1,41	1,41
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,29	1,27	1,26	1,26
J01M Chinolone	1,58	1,55	1,52	1,49
J01X andere AB	1,65	1,57	1,53	1,52
Durchschnittliche DDD-Menge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	16,84	16,57	16,43	16,78
J01D andere Betalactam-AB	12,76	12,91	13,47	14,25
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	7,50	7,48	7,45	7,45
J01M Chinolone	6,35	6,27	6,22	6,16
J01X andere AB	19,55	15,69	13,23	11,46
Durchschnittliche Kosten pro Vers.* in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	29,28	29,37	29,55	30,04
J01D andere Betalactam-AB	32,31	30,79	30,21	31,72
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	14,81	14,67	15,85	16,49
J01M Chinolone	23,99	21,67	21,57	21,76
J01X andere AB	36,47	32,31	30,55	30,68
Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	21,25	21,71	22,06	22,26
J01D andere Betalactam-AB	22,35	21,51	21,42	22,51
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	11,50	11,54	12,58	13,11
J01M Chinolone	15,15	14,01	14,21	14,57
J01X andere AB	22,06	20,53	19,98	20,25
Durschnittliche Kosten pro DDD in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1,74	1,77	1,80	1,79
J01D andere Betalactam-AB	2,53	2,38	2,24	2,23
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,97	1,96	2,13	2,21
J01M Chinolone	3,78	3,46	3,47	3,53
J01X andere AB	1,87	2,06	2,31	2,68
*Vers.: Versicherte, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Packungsanteile

In Abbildung 14 ist die Verteilung des Verordnungsvolumens in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose N39.0 dargestellt. Die Packungsanteile der Chinolone und der Sulfonamide/Trimethoprim-Gruppe an allen bei dieser Diagnose verordneten Packungen Antibiotika verringerten sich in dem Analysezeitraum 2010-2013 um 5,16 bzw. 6,92 %, während der Packungsanteil der ATC-Gruppe J01X, zu der insbesondere Nitrofurantoin und Fosfomycin gehören, einen Zuwachs von 10,88 % erzielte. Da die Diagnoseprävalenz und auch die Behandlungsprävalenz in diesem Zeitraum nur marginalen Änderungen unterliegen, kann eine Verschiebung zugunsten von Nitrofurantoin und Fosfomycin postuliert werden. So wurden 2013 deutlich mehr Packungen der Gruppe J01X als J01C, J01D und J01E verordnet, wobei weiterhin über ein Drittel des Verordnungsvolumens auf die Chinolone (J01M) entfiel.

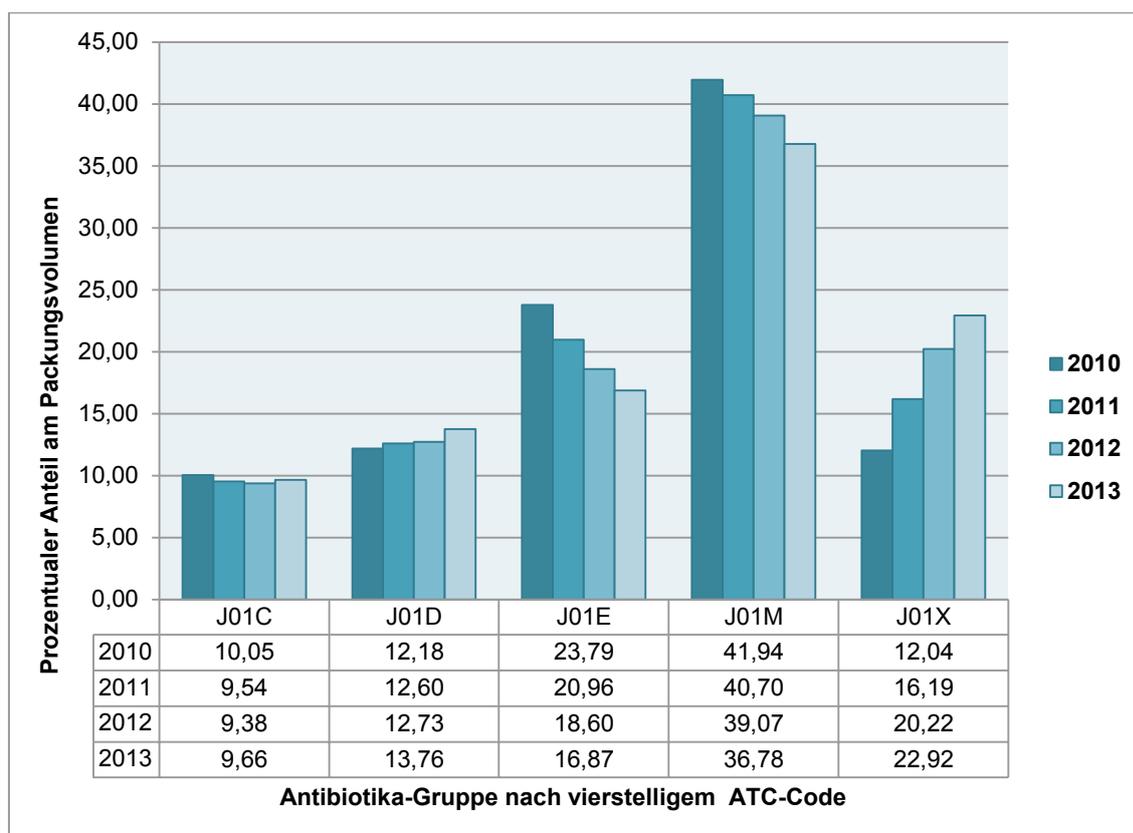


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose HWI (N39.0)

DDD-Anteile

Auch die prozentualen Anteile am DDD-Volumen aller bei dieser Diagnose verordneten Antibiotika zeigten den gleichen Trend (Abbildung 15). Während der Anteil der Sulfonamide/Trimethoprim-Gruppe um 5,79 % abnahm, nahmen insbesondere die DDD-Anteile der Cephalosporine und der ATC-Gruppe J01X in den Jahren 2010 bis 2013 kontinuierlich zu.

Jede Versicherte mit mindestens einer Diagnose bekam zwischen 1,26 und 1,65 Packungen des Antibiotikums verordnet: die wenigsten Packungen bei Sulfonamide/Trimethoprim und die meisten bei der Gruppe J01X, was auf mehrfache Verordnungen hindeutet. Die meisten DDD pro Versicherte mit mindestens einer Diagnose wurden bei den Betalactamantibiotika, die wenigsten bei Sulfonamide/Trimethoprim verordnet.

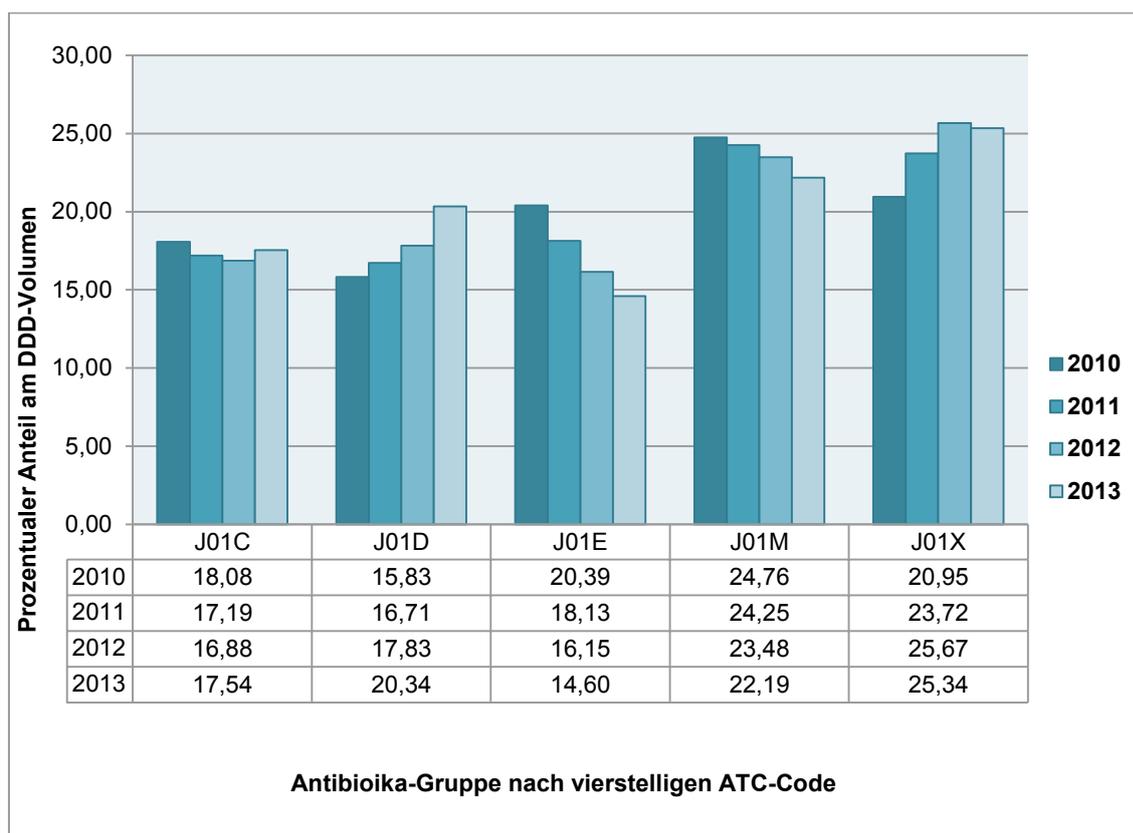


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose HWI (N39.0)

9.2.2 Akute Zystitis

Im betrachteten Zeitraum 2010-2013 wurde die Diagnose N30.0 deutlich seltener als die Diagnose N39.0 codiert. In jedem der Kalenderjahre konnten etwa 50.000 Frauen identifiziert werden, die mindestens einmal im Jahr eine akute Zystitis erlitten hatten. Die meisten Verordnungen für Antibiotika entfielen dabei auf die Altersgruppen der 20- bis 29-Jährigen sowie der 70- bis 79-Jährigen. Die Altersgruppe 70-79 erhielt in allen betrachteten Kalenderjahren das größte Verordnungsvolumen in DDD und verursachte die höchsten Ausgaben, die im Durchschnitt 30 % höher als die in der Gruppe der 20-29-Jährigen waren, obwohl sich in letzterer durchgehend mehr Versicherte mit Diagnose befanden. Die Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Zystitis (N30.0) sind in Tabelle 60 und Tabelle 61 dargestellt.

In allen betrachteten Kalenderjahren bekamen die meisten Versicherten Chinolone verordnet. Die Anzahl der Versicherten mit Verordnung für Sulfonamide/Trimethoprim sowie die Menge der verordneten Packungen nahmen kontinuierlich ab, während sie bei den Betalactam-Antibiotika, Cephalosporinen und Chinolonen konstant blieben. Im Zeitraum 2010-2013 verdoppelte sich das Verordnungsvolumen in Packungen sowie die Ausgaben für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Fosfomycin, Nitrofurantoin und Nitroxolin.

In der Tabelle 62 ist die Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) nach vierstelligem ATC-Code zusammengefasst.

Tabelle 60: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2010-2011

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
12 bis unter 20	3.021	8.475	56.100	129.484
20 bis unter 30	7.972	20.573	134.277	313.196
30 bis unter 40	5.070	13.687	94.859	242.712
40 bis unter 50	6.790	17.965	119.615	294.697
50 bis unter 60	6.354	17.763	125.252	288.935
60 bis unter 70	6.429	19.124	136.505	314.184
70 bis unter 80	7.357	23.745	175.561	408.122
80 bis unter 90	3.649	12.905	96.552	224.352
90 bis unter 100	610	2.159	15.653	38.469
100 und älter	11	39	373	628
Summe:	47.263	136.435	954.746	2.254.779
2011				
12 bis unter 20	3.203	8.931	58.553	133.287
20 bis unter 30	8.500	21.558	141.008	323.113
30 bis unter 40	5.330	14.320	98.466	246.283
40 bis unter 50	6.940	18.210	122.753	291.085
50 bis unter 60	6.850	18.666	129.434	308.152
60 bis unter 70	6.542	18.721	134.802	308.268
70 bis unter 80	8.266	26.324	194.018	454.619
80 bis unter 90	3.760	12.833	96.551	214.856
90 bis unter 100	694	2.410	17.758	40.108
100 und älter	7	32	219	539
Summe:	50.092	142.005	993.561	2.320.311
Vers.. Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Tabelle 61: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2012-2013

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2012				
12 bis unter 20	3.121	8.445	53.925	137.125
20 bis unter 30	8.580	21.930	140.834	346.300
30 bis unter 40	5.489	14.550	100.101	260.610
40 bis unter 50	6.676	17.313	116.149	277.922
50 bis unter 60	6.954	18.372	126.306	301.153
60 bis unter 70	6.270	17.570	126.026	290.333
70 bis unter 80	8.174	25.199	185.580	437.619
80 bis unter 90	3.611	12.052	91.890	204.036
90 bis unter 100	712	2.456	19.318	40.314
100 und älter	5	22	188	342
Summe:	49.592	137.909	960.316	2.295.753
2013				
12 bis unter 20	3.399	9.297	59.827	149.901
20 bis unter 30	9.127	23.327	150.251	379.486
30 bis unter 40	5.942	15.752	108.144	260.773
40 bis unter 50	7.060	18.595	125.097	307.087
50 bis unter 60	7.735	21.056	146.044	358.386
60 bis unter 70	6.722	19.187	136.648	328.661
70 bis unter 80	9.218	29.181	217.339	522.284
80 bis unter 90	3.820	12.685	96.795	219.719
90 bis unter 100	805	2.791	21.857	49.762
100 und älter	10	41	395	643
Summe:	53.838	151.912	1.062.397	2.576.701
Vers.: Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

**Tabelle 62: Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose
Zystitis (N30.0) nach vierstelligem ATC-Code**

ATC-Code Antibiotika	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	8.167	11.190	133.966	237.867
J01D andere Betalactam-AB	9.889	14.434	125.874	317.980
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	20.123	26.596	155.991	305.642
J01M Chinolone	31.380	51.335	203.212	768.536
J01X andere AB	10.262	16.443	173.086	367.802
2011				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	8.418	11.353	138.654	244.501
J01D andere Betalactam-AB	10.660	15.129	134.521	326.854
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	18.535	23.887	140.478	274.321
J01M Chinolone	32.226	51.348	204.916	710.901
J01X andere AB	15.222	23.607	208.170	505.584
2012				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	8.099	10.808	130.473	235.333
J01D andere Betalactam-AB	10.845	15.176	142.681	317.357
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	16.294	20.738	122.189	259.969
J01M Chinolone	30.659	47.600	191.148	669.008
J01X andere AB	18.353	27.968	214.765	549.475
2013				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	8.972	12.073	148.308	266.729
J01D andere Betalactam-AB	12.733	17.839	176.966	374.120
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	16.346	20.867	124.384	272.035
J01M Chinolone	32.376	50.088	204.528	724.387
J01X andere AB	22.557	34.106	231.874	672.106
Vers.: Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnose- codierung identifiziert wurde				

Während die durchschnittliche Packungsmenge pro Versicherte mit mindestens einer Diagnose für alle Antibiotika-Gruppen im Zeitraum 2010-2013 konstant blieb, verringerte sich insbesondere die durchschnittliche Menge verordneter DDD pro Versicherte der Gruppe J01X um 6,59 %. Dies deutet auf eine vermehrte Verordnung des Wirkstoffs Fosfomycin hin, bei dem eine Packung genau eine DDD beinhaltet und somit die Packungsmenge der DDD-Menge entspricht.

In Tabelle 63 sind die durchschnittlich verordnete Packungsmenge und DDD-Menge sowie die durchschnittlichen Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Zystitis (N30.0) dargestellt. Während bei den Kosten pro Versicherte nur marginale Unterschiede evaluiert werden können, verursachten die Chinolone die höchsten Kosten pro DDD.

Tabelle 63: Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Zystitis (N30.0)

Jahr	2010	2011	2012	2013
Durchschnittliche Packungsmenge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1,37	1,35	1,33	1,35
J01D andere Betalactam-AB	1,46	1,42	1,40	1,40
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,32	1,29	1,27	1,28
J01M Chinolone	1,64	1,59	1,55	1,55
J01X andere AB	1,60	1,55	1,52	1,51
Durchschnittliche DDD-Menge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	16,40	16,47	16,11	16,53
J01D andere Betalactam-AB	12,73	12,62	13,16	13,90
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	7,75	7,58	7,50	7,61
J01M Chinolone	6,48	6,36	6,23	6,32
J01X andere AB	16,87	13,68	11,70	10,28
Durchschnittliche Kosten pro Vers.* in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	29,13	29,04	29,06	29,73
J01D andere Betalactam-AB	32,15	30,66	29,26	29,38
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	15,19	14,80	15,95	16,64
J01M Chinolone	24,49	22,06	21,82	22,37
J01X andere AB	35,84	33,21	29,94	29,80
Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	21,26	21,54	21,77	22,09
J01D andere Betalactam-AB	22,03	21,60	20,91	20,97
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	11,49	11,48	12,54	13,04
J01M Chinolone	14,97	13,84	14,05	14,46
J01X andere AB	22,37	21,42	19,65	19,71
Durschnittliche Kosten pro DDD in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1,78	1,76	1,80	1,80
J01D andere Betalactam-AB	2,53	2,43	2,22	2,11
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,96	1,95	2,13	2,19
J01M Chinolone	3,78	3,47	3,50	3,54
J01X andere AB	2,12	2,43	2,56	2,90
*Vers.: Versicherte, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Packungsanteile

Die Packungsanteile der Chinolone und der Trimethoprim/Sulfonamide-Gruppe an allen bei dieser Diagnose verordneten Packungen Antibiotika verringerten sich in dem Analysezeitraum 2010-2013 um 5,67 bzw. 6,70 %, während der Packungsanteil der ATC-Gruppe J01X, zu der Nitrofurantoin, Nitroxolin und Fosfomycin gehören, einen Zuwachs von 11,57 % erzielte (Abbildung 16). Da die Diagnoseprävalenz und auch die Behandlungsprävalenz in diesem Zeitraum nur marginalen Änderungen unterlagen, deutet dies auf eine Verschiebung zugunsten von Nitrofurantoin, Nitroxolin und Fosfomycin hin.

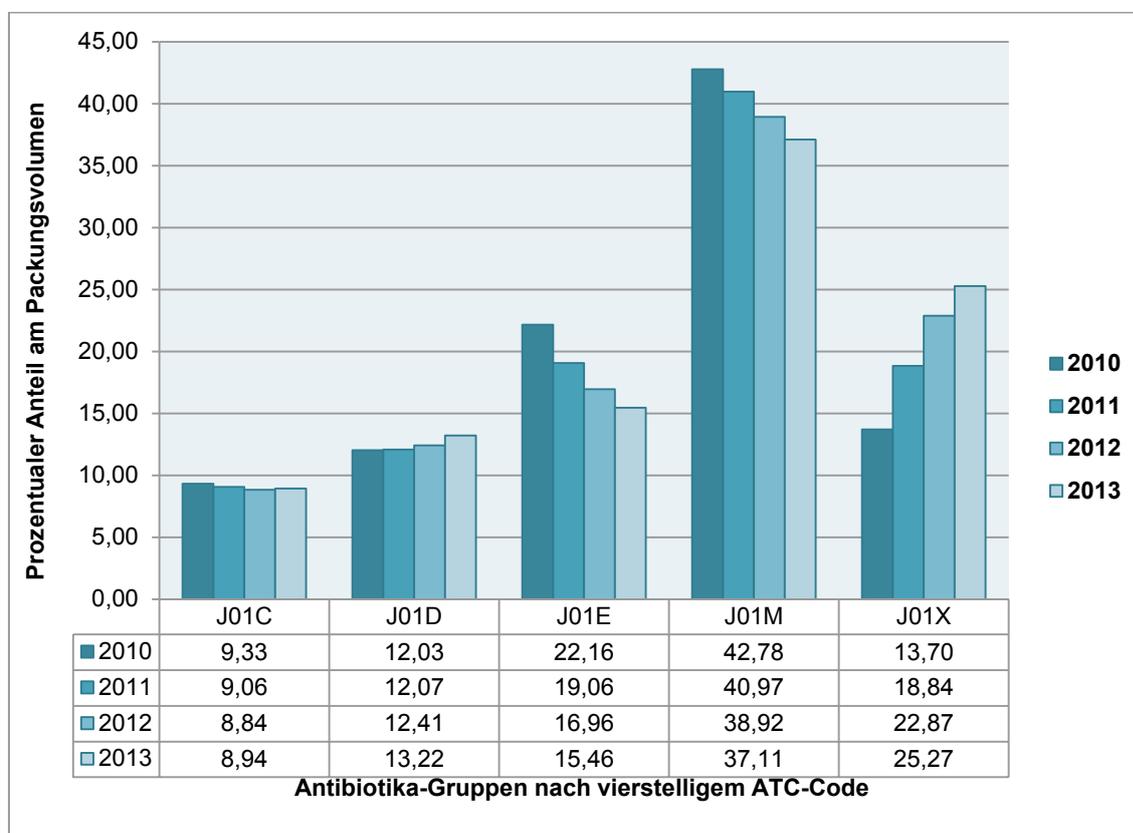


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose akute Zystitis (N30.0)

DDD-Anteile

Auch die DDD-Anteile am DDD-Volumen aller bei dieser Diagnose verordneten Antibiotika zeigten den gleichen Trend. Während der Anteil der Sulfonamide/Trimethoprim-Gruppe um 5,64 % abnahm, nahmen insbesondere die DDD-Anteile der Cephalosporine und der ATC-Gruppe J01X in den Jahren 2010 bis 2013 kontinuierlich um insgesamt 4,08 % bzw. 4,32 % zu (Abbildung 17).

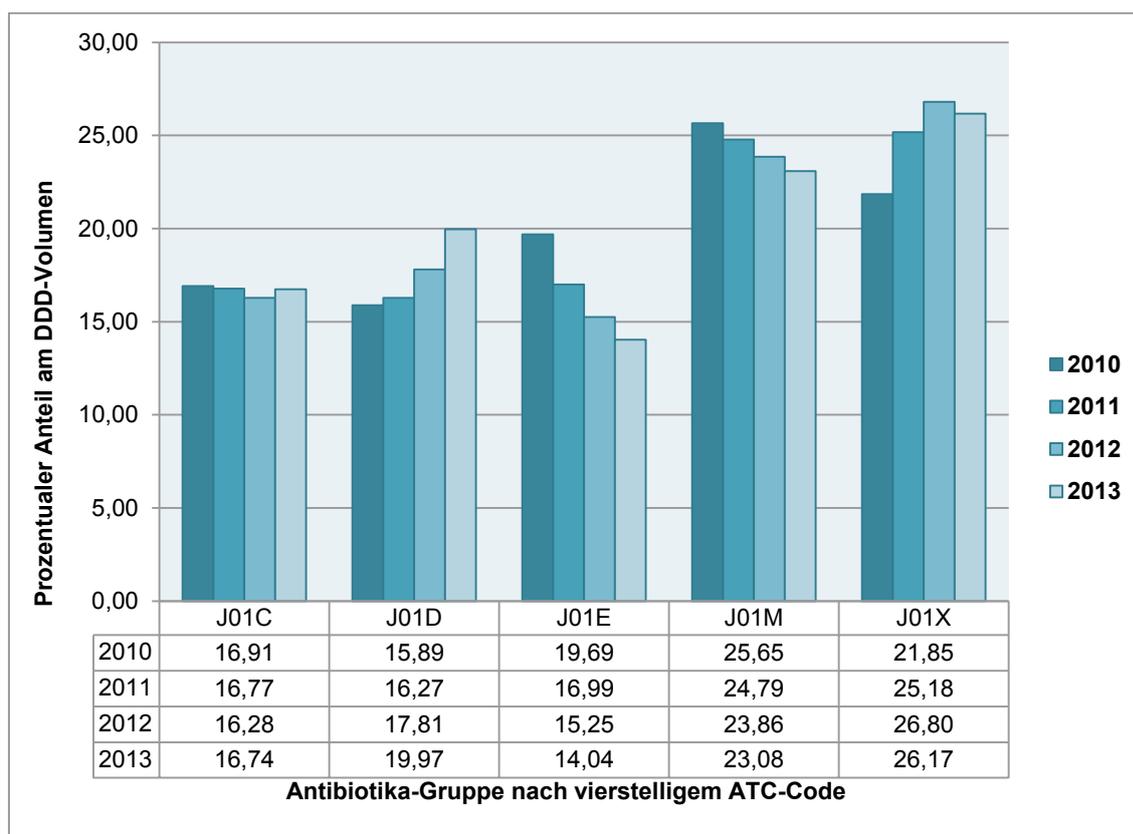


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose akute Zystitis (N30.0)

9.2.3 Akute Pyelonephritis

Verordnungen für Antibiotika im Zusammenhang mit einer akuten Pyelonephritis (N10) wurden in allen betrachteten Altersgruppen festgestellt. Insgesamt konnten im Vergleich zur HWI (N39.0) und zur akuten Zystitis (N30.0) deutlich weniger Versicherte mit mindestens einer Diagnose N10 im jeweiligen Kalenderjahr identifiziert werden. Entsprechend fiel auch die Anzahl der verordneten Packungen bzw. das Verordnungsvolumen in DDD deutlich kleiner aus (Tabelle 64 und Tabelle 65). Die meisten Frauen mit mindestens einer codierten Diagnose im jeweiligen Kalenderjahr entfielen auf die Altersgruppen 20-29 Jahre, 40-49 Jahre und 50-59 Jahre. Dieser Trend zeigte in allen betrachteten Kalenderjahren.

Die durchschnittliche Anzahl der verordneten Packungen pro Versicherte nahm im Zeitraum 2010 bis 2013 kontinuierlich von 3,13 (2010) auf 2,93 (2013) ab. Innerhalb der Altersgruppen zeigte sich ein Trend zum Anstieg der Anzahl der durchschnittlich pro Versicherte verordneten Packungen mit steigendem Alter. 2013 lag diese bei durchschnittlich 2,58 Packungen pro Versicherte im Alter 20 bis 29 Jahre und bei durchschnittlich 3,60 Packungen pro Versicherte im Alter 90 bis 99 Jahre. In der Altersgruppe der Über-100-Jährigen wurden nur in den Jahren 2010 und 2013 einzelne Verordnungen für jeweils eine Versicherte identifiziert.

Tabelle 64: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Zeitraum 2010-2011

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
12 bis unter 20	472	1.349	9.943	22.753
20 bis unter 30	1.087	3.131	23.079	54.638
30 bis unter 40	662	1.870	14.531	32.490
40 bis unter 50	777	2.315	18.288	44.866
50 bis unter 60	713	2.138	16.648	38.869
60 bis unter 70	543	1.624	13.281	28.978
70 bis unter 80	472	1.496	11.251	26.146
80 bis unter 90	175	678	5.809	12.313
90 bis unter 100	25	92	775	1.420
100 und älter	1	3	17	56
Summe:	4.927	14.696	113.623	262.528
2011				
12 bis unter 20	489	1.448	10.939	23.861
20 bis unter 30	1.148	3.132	23.874	52.465
30 bis unter 40	678	1.965	15.120	43.726
40 bis unter 50	766	2.175	16.911	38.431
50 bis unter 60	749	2.220	17.539	39.063
60 bis unter 70	508	1.476	12.412	29.045
70 bis unter 80	493	1.565	12.525	28.375
80 bis unter 90	174	609	4.922	10.039
90 bis unter 100	26	118	865	2.101
Summe:	5.031	14.708	115.108	267.106
Vers.: Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Tabelle 65: Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BAR-MER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Zeitraum 2012-2013

Altersgruppe	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2012				
12 bis unter 20	422	1.222	9.281	20.167
20 bis unter 30	1.130	3.028	21.960	50.588
30 bis unter 40	657	1.816	14.010	39.197
40 bis unter 50	713	1.951	15.213	35.573
50 bis unter 60	683	2.016	15.626	35.615
60 bis unter 70	480	1.352	10.769	24.739
70 bis unter 80	478	1.531	12.275	31.117
80 bis unter 90	151	488	3.903	9.017
90 bis unter 100	27	119	944	1.959
Summe:	4.741	13.523	103.981	247.972
2013				
12 bis unter 20	458	1.392	10.596	24.427
20 bis unter 30	1.170	3.011	23.254	52.879
30 bis unter 40	724	2.040	16.588	56.538
40 bis unter 50	684	1.997	16.332	35.959
50 bis unter 60	729	2.174	18.844	40.524
60 bis unter 70	520	1.497	12.157	27.010
70 bis unter 80	514	1.653	13.746	30.054
80 bis unter 90	166	548	4.139	12.529
90 bis unter 100	40	144	1.281	2.347
100 und älter	1	2	11	24
Summe:	5.006	14.458	116.946	282.289
Vers.: Versicherte; *Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Im Zusammenhang mit der Diagnose akute Pyelonephritis wurden Verordnungen für alle betrachteten ATC-Gruppen identifiziert. Dazu muss berücksichtigt werden, dass die berücksichtigten Wirkstoffe der ATC-Gruppe J01X Nitrofurantoin, Fosfomycin und Nitroxolin zur Therapie der Pyelonephritis nicht zugelassen sind. Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften sind sie dafür nicht geeignet, so dass eine Therapie nicht nur ein Off-label-Use sondern möglicherweise einen Behandlungs- bzw. Medikationsfehler darstellen würde. Daher wird angenommen, dass es sich bei den Verordnungen der Wirkstoffe Nitrofurantoin bzw. Nitroxolin um eine Rezidivprophylaxe unterer HWI handelt, um indirekt einer aufsteigenden Infektion vorzubeugen. Die Verordnung von Fosfomycin kann nicht als Prophylaxemaßnahme eingestuft werden, da der Wirkstoff sich dafür nicht eignet und auch nicht zugelassen ist. Als mögliche Gründe könnten Codierungsfehler bzw. Codierungenaugkeiten in Frage kommen.

Die meisten Verordnungen (in Packungen) entfielen in allen betrachteten Kalenderjahren auf die Chinolone. Das Packungsverordnungsvolumen dieser war kontinuierlich insgesamt größer als das Verordnungsvolumen der Betalactam-Antibiotika, der Cephalosporine und der Gruppe Sulfonamide/Trimethoprim zusammen. Die Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) nach vierstelligem ATC-Code ist in Tabelle 66 dargestellt.

Die durchschnittlich verordnete Packungsmenge und DDD-Menge sowie die durchschnittlichen Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) sind in Tabelle 67 zusammengefasst. Die höchsten Kosten pro Packung entfielen auf die Betalactam-Antibiotika und auf die Cephalosporine, die höchsten Kosten pro DDD auf die Chinolone. Die Gruppe J01X verursachte insgesamt die höchsten durchschnittlichen Kosten pro Versicherte und Jahr.

Tabelle 66: Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) nach vierstelligem ATC-Code

ATC-Code Antibiotika	Anzahl Vers.*	Anzahl Packungen	Anzahl DDD	Kosten in [€]
2010				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1.042	1.469	17.483	36.240
J01D andere Betalactam-AB	1.396	2.138	20.626	51.400
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1.574	2.117	13.461	24.770
J01M Chinolone	3.703	5.966	29.611	98.207
J01X andere AB	705	1.155	14.371	24.173
2011				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1.040	1.425	16.366	34.173
J01D andere Betalactam-AB	1.452	2.160	20.890	49.791
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1.392	1.821	11.686	21.121
J01M Chinolone	3.753	6.011	31.094	91.064
J01X andere AB	895	1.441	16.089	43.565
2012				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	934	1.298	14.697	32.260
J01D andere Betalactam-AB	1.435	2.046	20.880	45.598
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1.162	1.486	9.801	18.945
J01M Chinolone	3.504	5.510	28.193	82.658
J01X andere AB	982	1.598	15.175	44.229
2013				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1.029	1.436	16.659	36.667
J01D andere Betalactam-AB	1.646	2.392	25.573	68.623
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1.144	1.494	10.145	20.051
J01M Chinolone	3.686	5.664	30.186	87.698
J01X andere AB	1.079	1.663	15.635	38.467
*Vers.: Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Tabelle 67: Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Pyelonephritis (N10)

Jahr	2010	2011	2012	2013
Durchschnittliche Packungsmenge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1,41	1,37	1,39	1,40
J01D andere Betalactam-AB	1,53	1,49	1,43	1,45
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,34	1,31	1,28	1,31
J01M Chinolone	1,61	1,60	1,57	1,54
J01X andere AB	1,64	1,61	1,63	1,54
Durchschnittliche DDD-Menge pro Vers.*				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	16,78	15,74	15,74	16,19
J01D andere Betalactam-AB	14,78	14,39	14,55	15,54
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	8,55	8,40	8,43	8,87
J01M Chinolone	8,00	8,29	8,05	8,19
J01X andere AB	20,38	17,98	15,45	14,49
Durchschnittliche Kosten pro Vers.* in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	34,78	32,86	34,54	35,63
J01D andere Betalactam-AB	36,82	34,29	31,78	41,69
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	15,74	15,17	16,30	17,53
J01M Chinolone	26,52	24,26	23,59	23,79
J01X andere AB	34,29	48,68	45,04	35,65
Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	24,67	23,98	24,85	25,53
J01D andere Betalactam-AB	24,04	23,05	22,29	28,69
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	11,70	11,60	12,75	13,42
J01M Chinolone	16,46	15,15	15,00	15,48
J01X andere AB	20,93	30,23	27,68	23,13
Durschnittliche Kosten pro DDD in [€]				
J01C Betalactam-AB, Penicilline	2,07	2,09	2,20	2,20
J01D andere Betalactam-AB	2,49	2,38	2,18	2,68
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1,84	1,81	1,93	1,98
J01M Chinolone	3,32	2,93	2,93	2,91
J01X andere AB	1,68	2,71	2,91	2,46
*Vers: Versicherte, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) im gleichen Quartal der Diagnosecodierung identifiziert wurde				

Packungsanteile

Etwa die Hälfte aller verordneten Packungen bei akuter Pyelonephritis entfiel im Zeitraum 2010-2013 auf die Gruppe der Chinolone. Während der Anteil der Sulfoamide/Trimethoprim-Gruppe am Packungsvolumen aller bei dieser Diagnose verordneten Antibiotika um 4,67 % abnahm, nahmen insbesondere die DDD-Anteile der Cephalosporine und der ATC-Gruppe J01X in den Jahren 2010 bis 2013 kontinuierlich um insgesamt 2,43 % bzw. 4,16 % zu. Die Verteilung des Verordnungsvolumens in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) ist in der Abbildung 18 dargestellt.

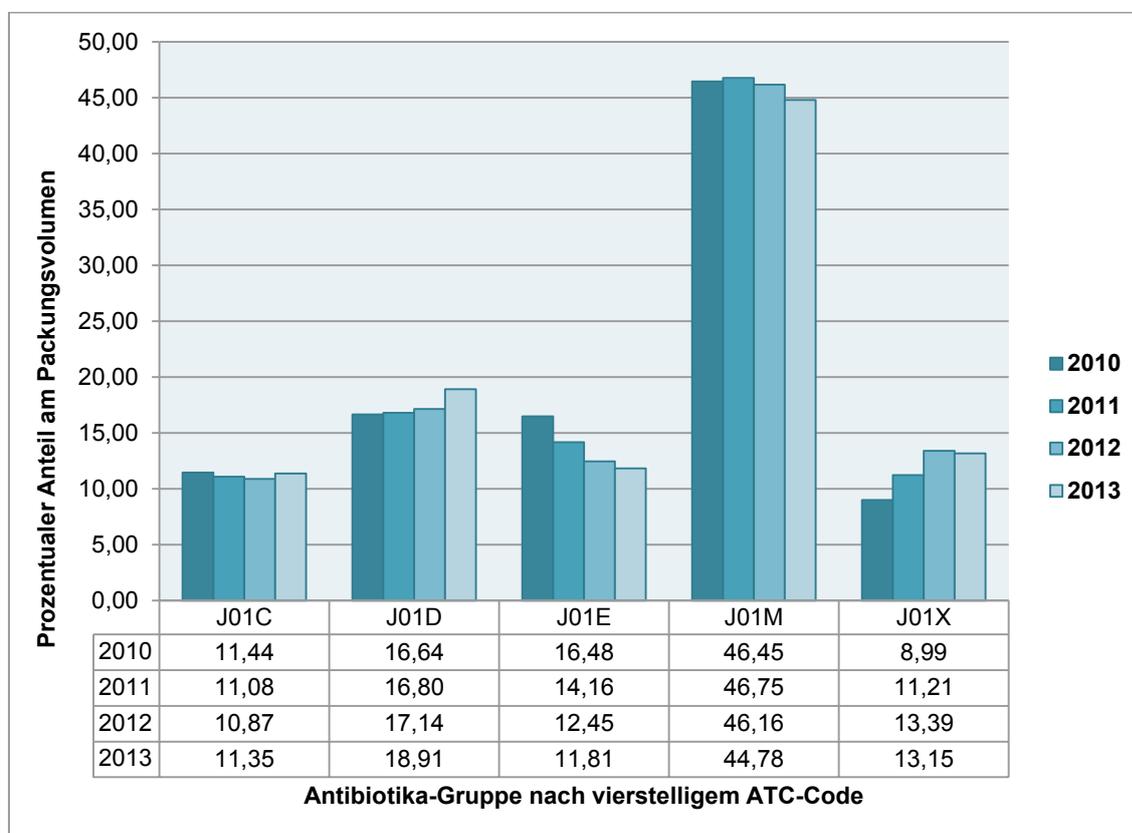


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10)

DDD-Anteile

Die DDD-Anteile am DDD-Volumen aller bei dieser Diagnose verordneten Antibiotika unterlagen keinen großen Fluktuationen. Sie sind in Abbildung 19 dargestellt. Der Anteil der Sulfonamide/Trimethoprim-Gruppe nahm um 3,76 % ab, die DDD-Anteile der Cephalosporine, der Chinolone und der ATC-Gruppe J01X blieben in den Jahren 2010 bis 2013 insgesamt konstant, wobei 2011 und 2012 eine Präferenz für die Verordnung von Chinolonen und Wirkstoffen der ATC-Gruppe J01X abgeleitet werden kann, die sich im Jahr 2013 zugunsten der Cephalosporine verschob.

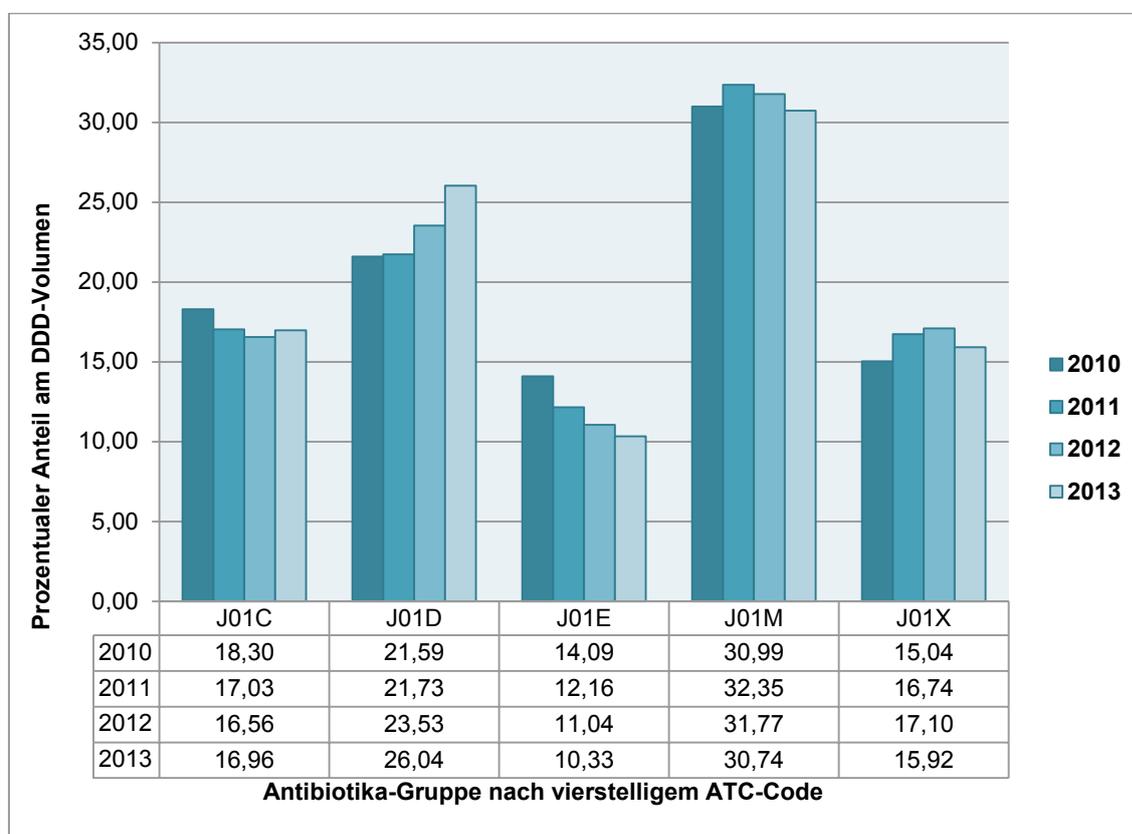


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumens in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10)

9.2.4 Weitere Auswertungen

Für weiterführende Auswertungen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Daten aus dem Kalenderjahr 2013 herangezogen.

Verordnete Wirkstoffe bei HWI (N39.0) im Jahr 2013

Im Durchschnitt bekam jede Versicherte mit mindestens einer Diagnose für eine HWI (N39.0) 1,3 Packungen des verordneten Antibiotikums: 1,6 Packungen bei Nitrofurantoin und 1,2 bei Enoxacin, was auf mehrfache Verordnungen hindeutet. Die meisten DDD pro Versicherte mit Verordnung wurden bei Nitrofurantoin verzeichnet - im Durchschnitt 32 DDD, die wenigsten bei Fosfomycin 1,1 DDD.

In Abbildung 20 sind die prozentualen Packungsanteile einzelner Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Packungen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013 dargestellt.

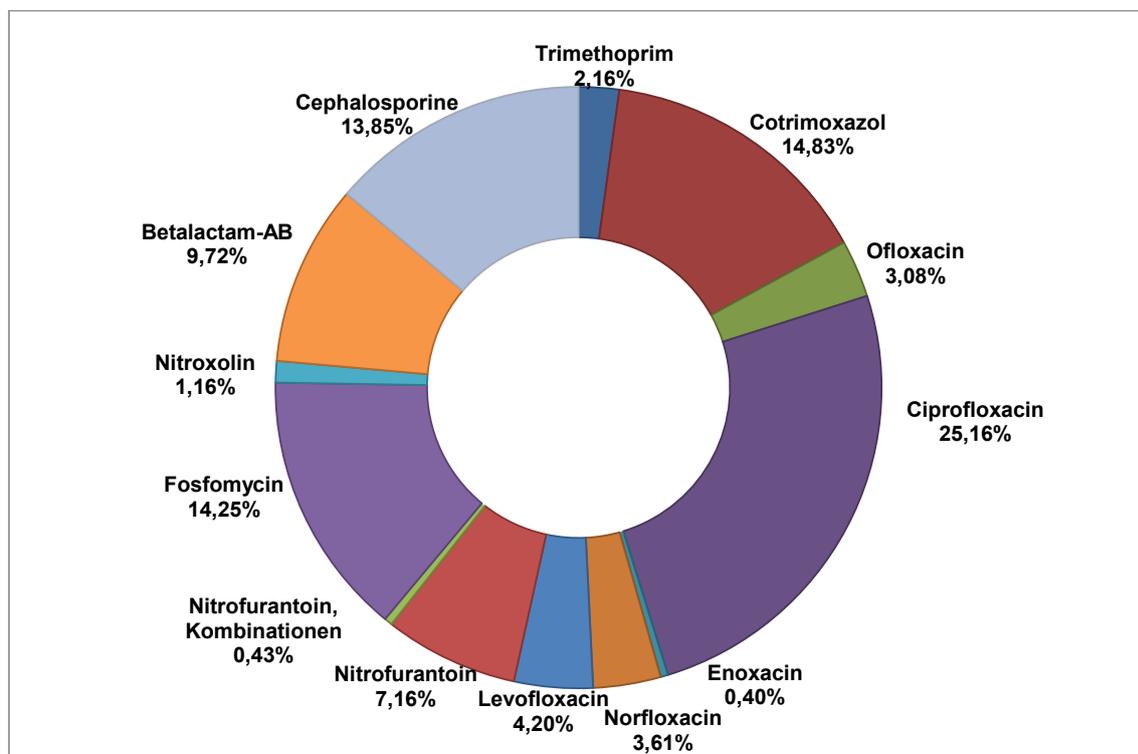


Abbildung 20: Prozentuale Packungsanteile einzelner Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Packungen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013

Ein Viertel der bei HWI verordneten Packungen entfielen 2013 auf Ciprofloxacin. Die anderen Chinolone beanspruchten alle zusammen etwa 11 % der verordneten Packungen, wobei Levofloxacin am häufigsten und Enoxacin am seltensten verordnet wurde. Ciprofloxacin erzielte allein einen größeren Verordnungsanteil als die Betalactam-Antibiotika und die Cephalosporine zusammen. Der Verordnungsanteile von den Cephalosporine, Fosfomycin und Cotrimoxazol waren in etwa gleich hoch. Nitrofurantoin wurde fast ausschließlich als Monotherapie verordnet, die Kombination mit Vitamin B6 wurde nur selten eingesetzt, während Trime-thoprim als Monotherapie deutlich seltener als die Kombinationstherapie Cotrimoxazol verordnet wurde. Die prozentualen Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Menge und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013 sind in Abbildung 21 zusammenfassend dargestellt.

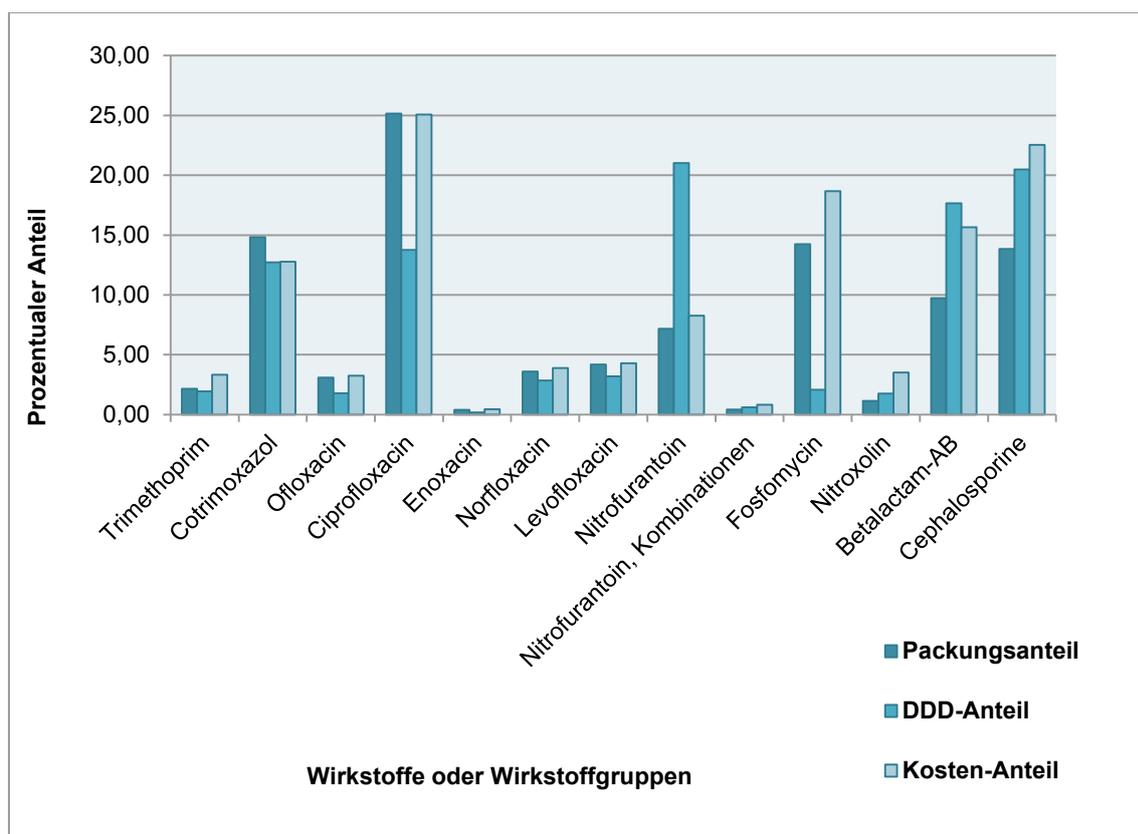


Abbildung 21: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika (ausgewählte Wirkstoffe) bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013

Die höchsten Verordnungsanteile in DDD entfielen mit je einem Fünftel auf Nitrofurantoin und die Cephalosporine, während der größte Kostenanteil von Ciprofloxacin erzielt wurde. Fosfomycin verursachte über ein Drittel höhere Gesamtausgaben als Cotrimoxazol, obwohl beide annähernd gleiche Packungsanteile hatten. Die höchsten Kosten pro DDD entfielen auf Fosfomycin mit 18,13 Euro, pro Packung auf Nitroxolin mit 42,18 Euro (Abbildung 22). Unter den einzelnen Chinolonen bestanden erhebliche Preisunterschiede. Während eine DDD Norfloxacin und Levofloxacin etwa 2,72 bzw. 2,77 Euro kostete, schlugen Ofloxacin und Ciprofloxacin mit etwa 3,70 bzw. 3,68 Euro pro DDD zu Buche. Eine DDD Enoxacin verursachte durchschnittliche Kosten in Höhe von 5,25 Euro. Angesichts fehlender therapeutischer Unterschiede unter den einzelnen Chinolonen muss die Verordnung von Enoxacin als unwirtschaftlich betrachtet werden. Auch der Preis der Kombination von Nitrofurantoin mit Vitamin B6 (Nifurantin B6[®]) erscheint aufgrund fehlender Vorteile ungerechtfertigt: eine DDD kostete im Durchschnitt 2,79 Euro, während eine DDD Nitrofurantoin für durchschnittlich 0,80 Euro erhältlich war.

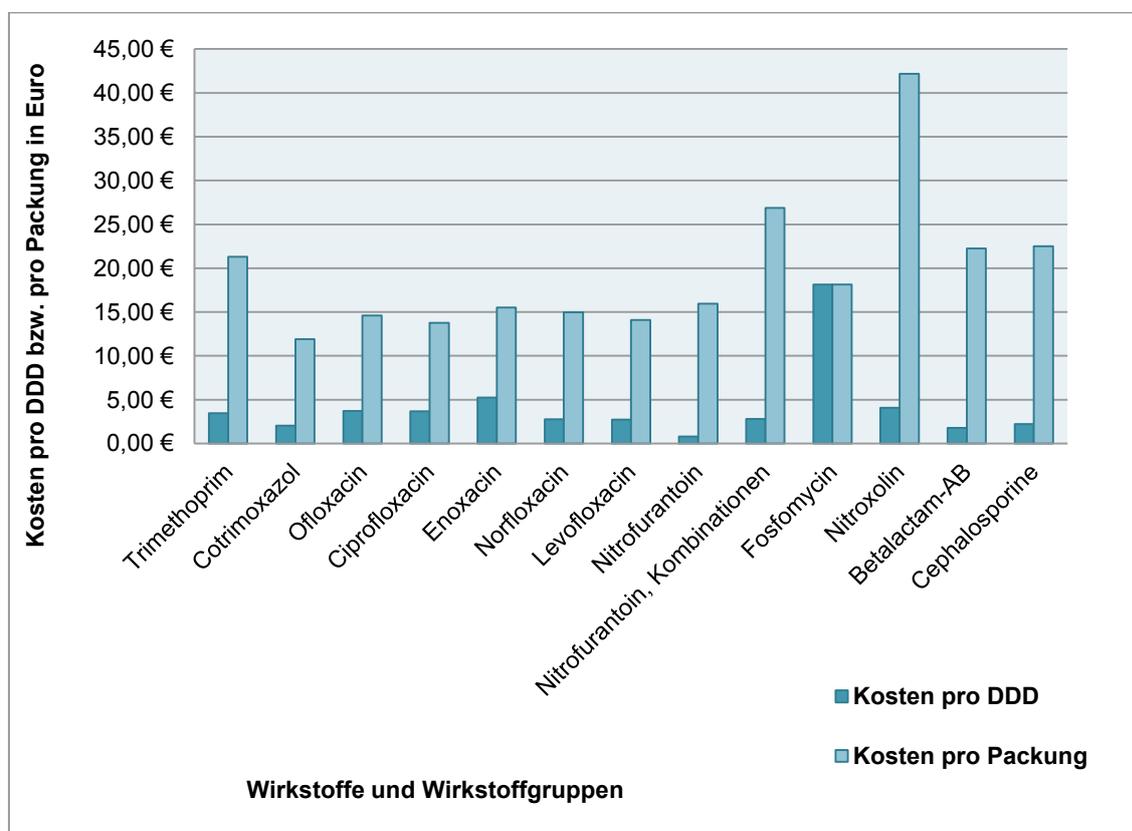


Abbildung 22: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013

Die durchschnittlichen Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013 sind in Tabelle 68 dargestellt.

Tabelle 68: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013

Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe	Durchschnittliche Kosten pro DDD in [€]	Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]
Trimethoprim	3,45	21,31
Cotrimoxazol	2,03	11,91
Ofloxacin	3,70	14,60
Ciprofloxacin	3,68	13,78
Enoxacin	5,25	15,51
Norfloxacin	2,77	14,98
Levofloxacin	2,72	14,11
Nitrofurantoin	0,80	15,96
Nitrofurantoin, Kombinationen	2,79	26,88
Fosfomycin	18,13	18,13
Nitroxolin	4,06	42,18
Betalactam-AB	1,79	22,26
Cephalosporine	2,23	22,51

Regionale Unterschiede

Auf Ebene der einzelnen Bundesländer ließen sich bei der Diagnose HWI (N39.0) deutliche Verordnungsunterschiede ableiten. Diese waren lediglich bei den Betalactam-Antibiotika und bei den Cephalosporinen marginal. Daher wurden diese Wirkstoffgruppen bei den regionalen Auswertungen aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht näher berücksichtigt.

In allen Bundesländern wurden 2013 bei der Diagnose HWI (N39.0) nach Packungsabsatz am häufigsten Fluorchinolone verordnet. Der Anteil dieser am Gesamtpackungsvolumen der Verordnungen bei HWI variierte von 38 % in Bremen bis 54 % in Mecklenburg-Vorpommern. Der Anteil der Sulfonamide (Trimethoprim, Cotrimoxazol) lag in Mecklenburg-Vorpommern bei etwa 14 % und in allen neuen Bundesländern unter 19 %, während er in den alten Bundesländern

z. T. deutlich über 20 % lag. Fosfomycin erzielte in Hamburg und Berlin 25 % der verordneten Packungen, während es in Hessen etwa 15 % und in Niedersachsen und Thüringen ca. 17 % waren. Der Anteil von Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin variierte von 8 % im Saarland bis 15 % in Thüringen. In Abbildung 23 sind die prozentualen Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundeslandzugehörigkeit der Versicherten dargestellt.

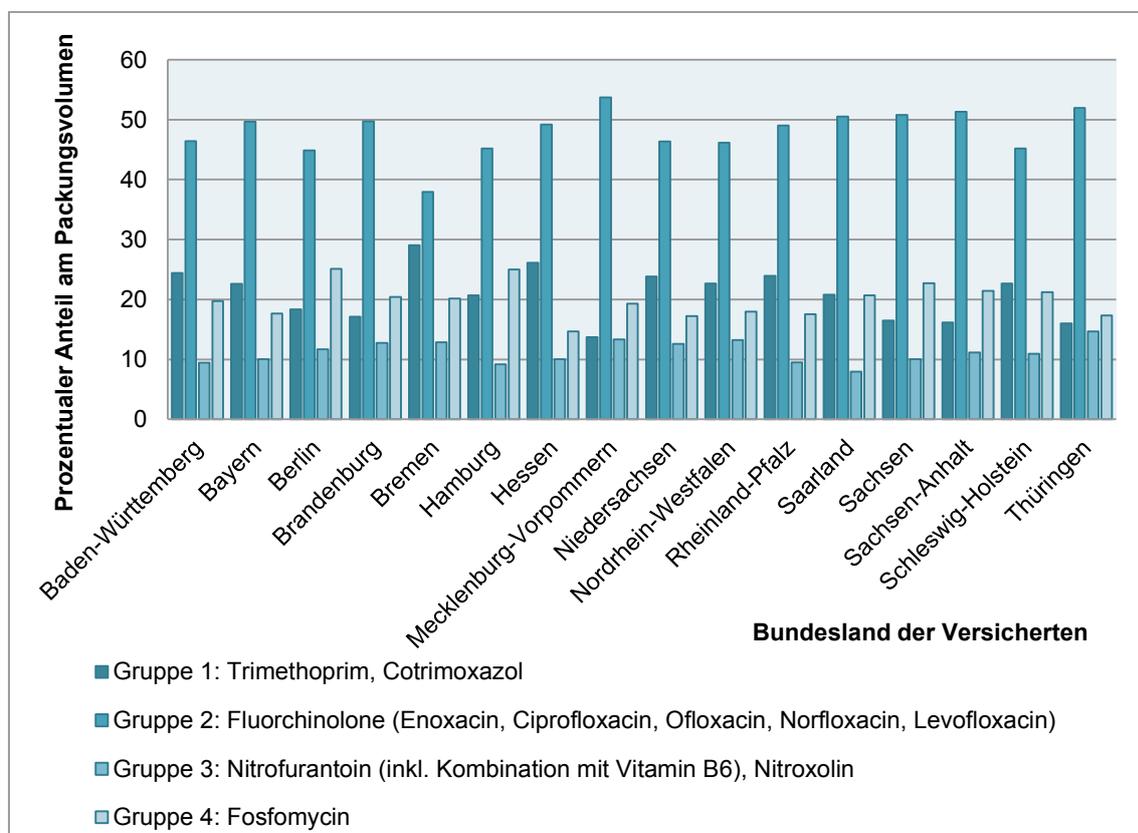


Abbildung 23: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten

Betrachtet man die am häufigsten bei HWI verordneten einzelnen Wirkstoffe Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Fosfomycin, zeigen sich deutliche regionale Unterschiede in den Anteilen am Gesamtpackungsvolumen der Verordnungen bei HWI (Abbildung 24). Ciprofloxacin war in allen Bundesländern der am meisten verordnete Wirkstoff und beanspruchte etwa ein Drittel des Verordnungsvolumens (in Packungen), in Bremen 27 % und in Sachsen-Anhalt 36 %. Es manifestierte sich eine etwas erhöhte Verordnungstendenz in den neuen Bundesländern²³ im Vergleich zu den alten Bundesländern. Umgekehrt war die Verordnungstendenz bei Cotrimoxazol, der Anteil lag im Osten im Gegensatz zum Westen deutlich unter 20 %. Während Fosfomycin in den meisten Bundesländern zu etwa 18-21 % verordnet wurde, lag sein Anteil in Hessen und Berlin bei gerade mal 8 %.

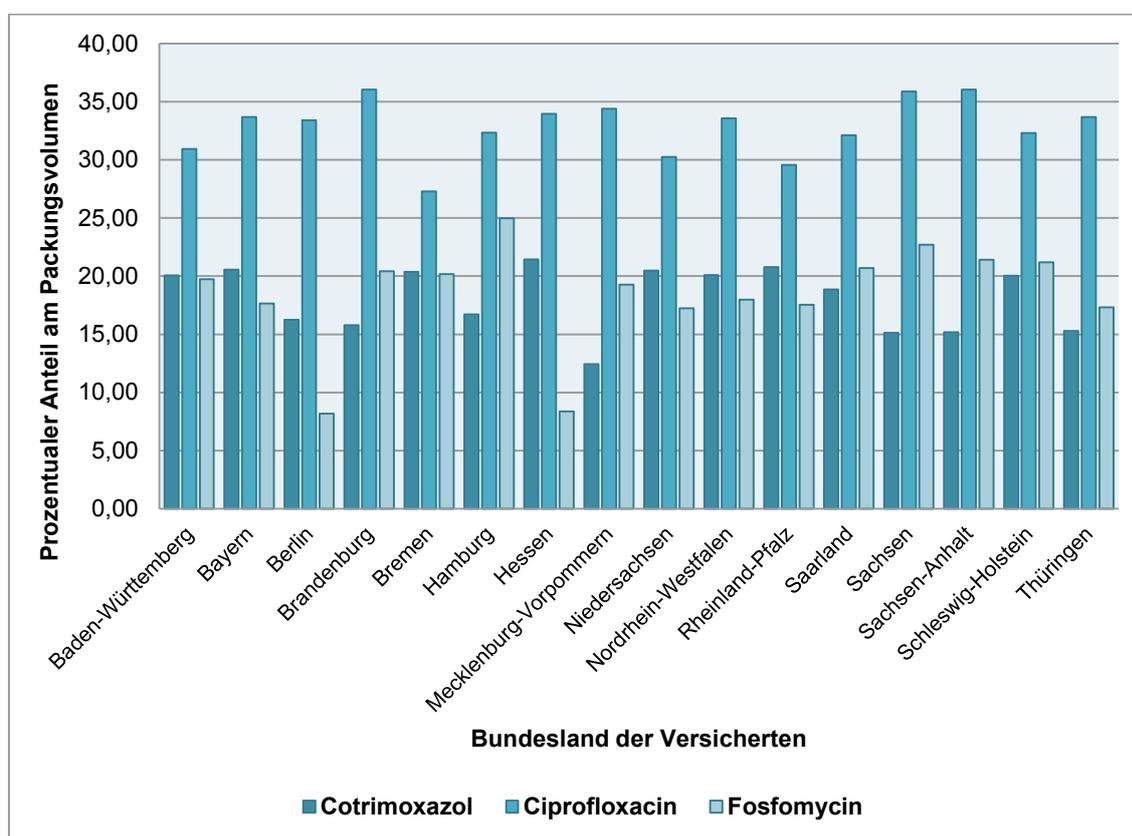


Abbildung 24: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten

²³ Mit dem Begriff "neue Bundesländer" (auch *östliche* oder *ostdeutsche Bundesländer*, "Osten") werden die fünf Länder der Bundesrepublik Deutschland bezeichnet, die aufgrund des Ländereinführungsgesetzes vom 22. Juli 1990 auf Beschluss der Volkskammer der Deutschen Demokratischen Republik aus den 14 DDR-Bezirken (ohne Ost-Berlin) gebildet wurden und am 03.10.1990 gleichzeitig mit der deutschen Einigung offiziell entstanden: Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen.

Verordnete Wirkstoffe bei akuter Zystitis (N30.0) im Jahr 2013

Für die Behandlung der akuten Zystitis wurden 2013 insgesamt 134.204 Packungen der ausgewählten Wirkstoffe verordnet. Am häufigsten kamen Ciprofloxacin, Fosfomycin und Cotrimoxazol zum Einsatz, wobei bei dieser Indikation Fosfomycin Cotrimoxazol deutlich überstieg. Ein Viertel der verordneten Packungen entfiel auf Ciprofloxacin, über 15 % auf Fosfomycin. Trimethoprim wurde als Monotherapie kaum verordnet. In Abbildung 25 sind die prozentualen Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei akuter Zystitis (N30.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 dargestellt.

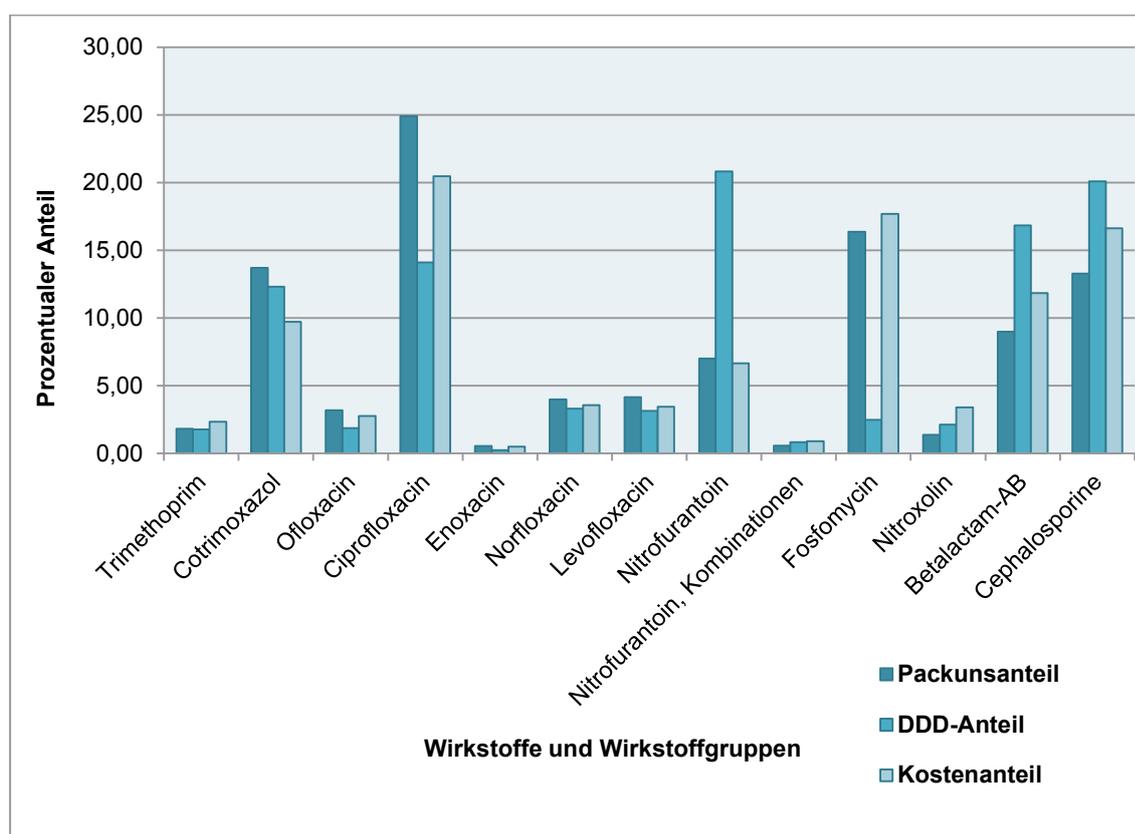


Abbildung 25: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Kosten der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika (ausgewählte Wirkstoffe) bei akuter Zystitis (N30.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

Bei der akuten Zystitis wurden hinsichtlich der Packungsmengen und der DDD-Mengen insgesamt weniger Chinolone und auch weniger Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine als bei der akuten Pyelonephritis verordnet, zugunsten der Verordnung von Fosfomycin und Cotrimoxazol, die bei der Zystitis häufiger erfolgte.

Die durchschnittlichen Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 sind in Abbildung 26 und in Tabelle 69 dargestellt. Am teuersten waren Fosfomycin mit 18,12 Euro pro DDD und Enoxacin mit 5,26 Euro pro DDD. Am günstigsten fiel eine DDD Nitrofurantoin mit 0,82 Euro pro DDD aus, dessen Kombination mit Vitamin B6 mit 2,82 Euro mehr die dreifachen Ausgaben pro DDD erzielte. Die höchsten Kosten pro Packung entfielen auf Nitroxolin, Trimethoprim war deutlich teurer als Cotrimoxazol.

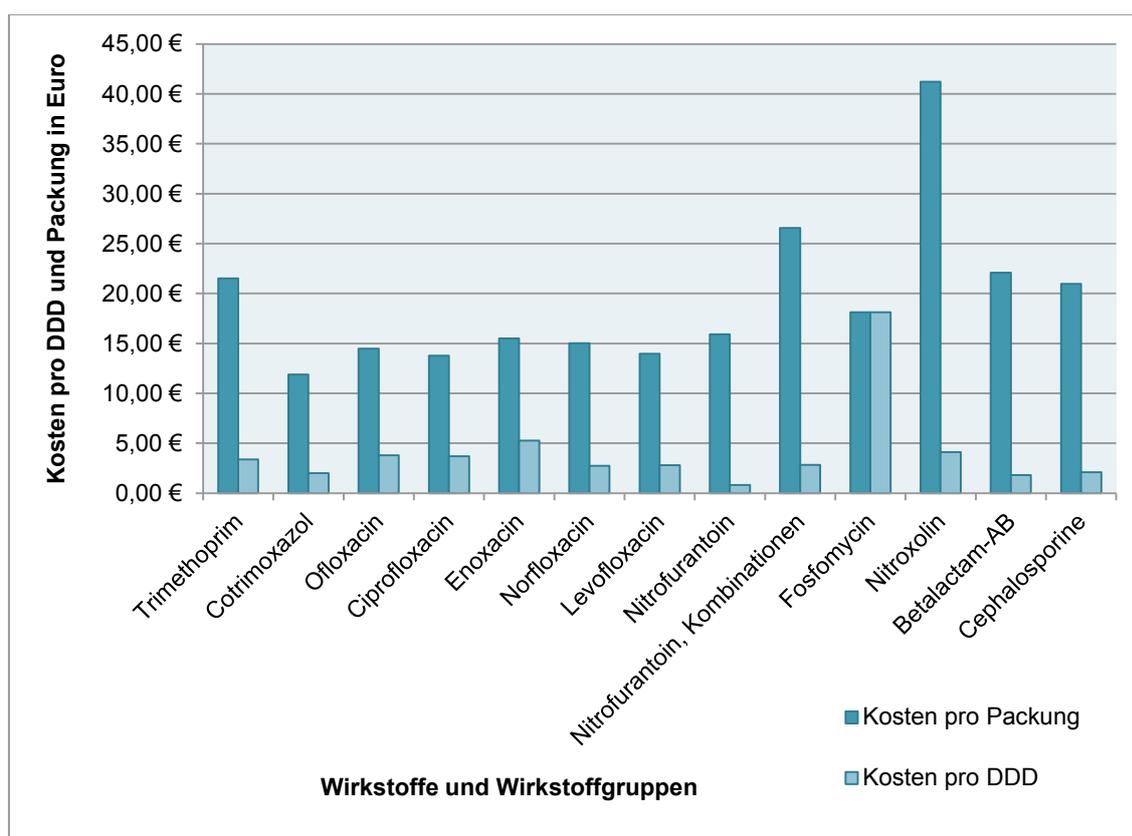


Abbildung 26: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013

Tabelle 69: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013

Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe	Durchschnittliche Kosten pro DDD in [€]	Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]
Trimethoprim	3,37	21,51
Cotrimoxazol	2,02	11,90
Ofloxacin	3,78	14,48
Ciprofloxacin	3,71	13,78
Enoxacin	5,26	15,49
Norfloxacin	2,75	15,03
Levofloxacin	2,82	13,96
Nitrofurantoin	0,82	15,92
Nitrofurantoin, Kombinationen	2,82	26,57
Fosfomycin	18,12	18,12
Nitroxolin	4,10	41,21
Betalactam-AB	1,80	22,09
Cephalosporine	2,11	20,97

Die meisten Verordnungen in Packungen im Zusammenhang mit der Diagnose akute Zystitis entfielen 2013 auf die Altersgruppe der 70 bis 79-Jährigen, die wenigsten auf die Versicherten über 90 Jahren sowie unter 20 Jahren. Die Verordnungsprävalenz senkte sich nach einem deutlichen Peak in der zweiten Lebensdekade ab und stieg dann ab einem Alter von 40 Jahren wieder an. Bei den Versicherten unter 20 Jahren gingen die meisten Verordnungen auf Fosfomycin zurück, während in allen anderen Altersgruppen Ciprofloxacin am häufigsten verordnet wurde. Insgesamt machte Fosfomycin etwa 30 % der verordneten Packungen bei akuter Zystitis bei den unter 40-Jährigen aus, während die Verordnungen mit steigendem Alter deutlich abnahmen und bei den 80 bis 89-Jährigen nur noch 12,7 % ausmachten. Verordnungen von Trimethoprim und Cotrimoxazol fanden sich am häufigsten bei den unter 20-Jährigen und über 70-Jährigen wieder, in den anderen Altersgruppen lagen sie konstant bei etwa 20 % des Verordnungsvolumens in Packungen. Einen deutlichen Verordnungsanstieg mit steigendem Alter wies Nitrofurantoin auf. Während dieser Wirkstoff bei den Unter-20-Jährigen etwa 5,5 % des Verordnungsvolumens beanspruchte, waren es bei den über 80-Jährigen 14,5 % und bei den über 90-Jährigen sogar 15,7 %. Den gleichen An-

stieg erzielte auch Nitroxolin.

In allen Altersgruppen entfiel 2013 der größte Anteil am Verordnungsvolumen in Packungen auf die Chinolone, wobei dieser zwischen 27 % und 41 % variierte. Mit steigendem Alter stieg auch der Verordnungsanteil der Chinolone. Am zweithäufigsten wurden die Wirkstoffe Fosfomycin, Nitroxolin und Nitrofurantoin verordnet, wobei keine Verordnungsunterschiede zwischen den Altersgruppen identifiziert wurden. Der Verordnungsanteil der Betalactam-Antibiotika fiel mit steigendem Alter ab und erst ab 90 Jahre wieder an. Die prozentualen Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 sind in Abbildung 27 nach Altersgruppen der Versicherten dargestellt.

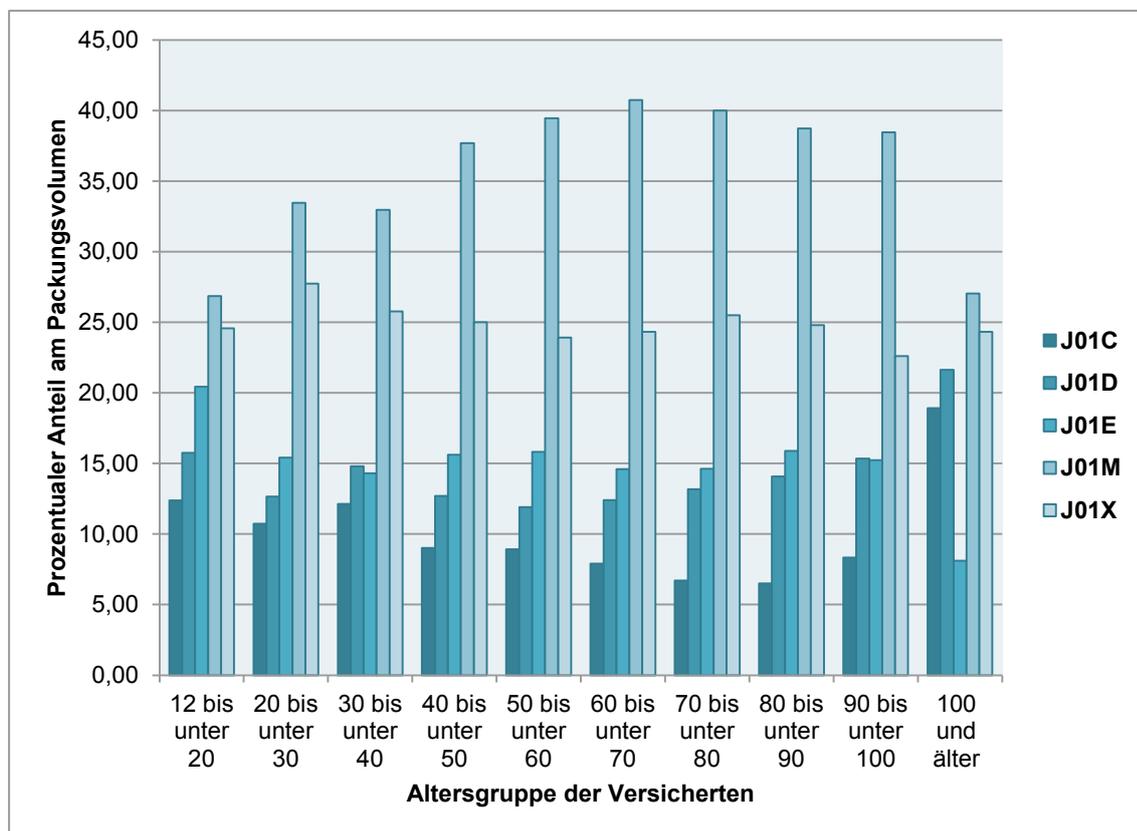


Abbildung 27: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Regionale Unterschiede

Die Verordnungen bei akuter Zystitis wiesen auch deutliche regionale Unterschiede auf. Diese waren lediglich bei den Betalactam-Antibiotika und bei den Cephalosporinen marginal. Daher wurden diese Wirkstoffgruppen bei den regionalen Auswertungen aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht näher berücksichtigt. Die regionalen Unterschiede sind in Abbildung 28 dargestellt.

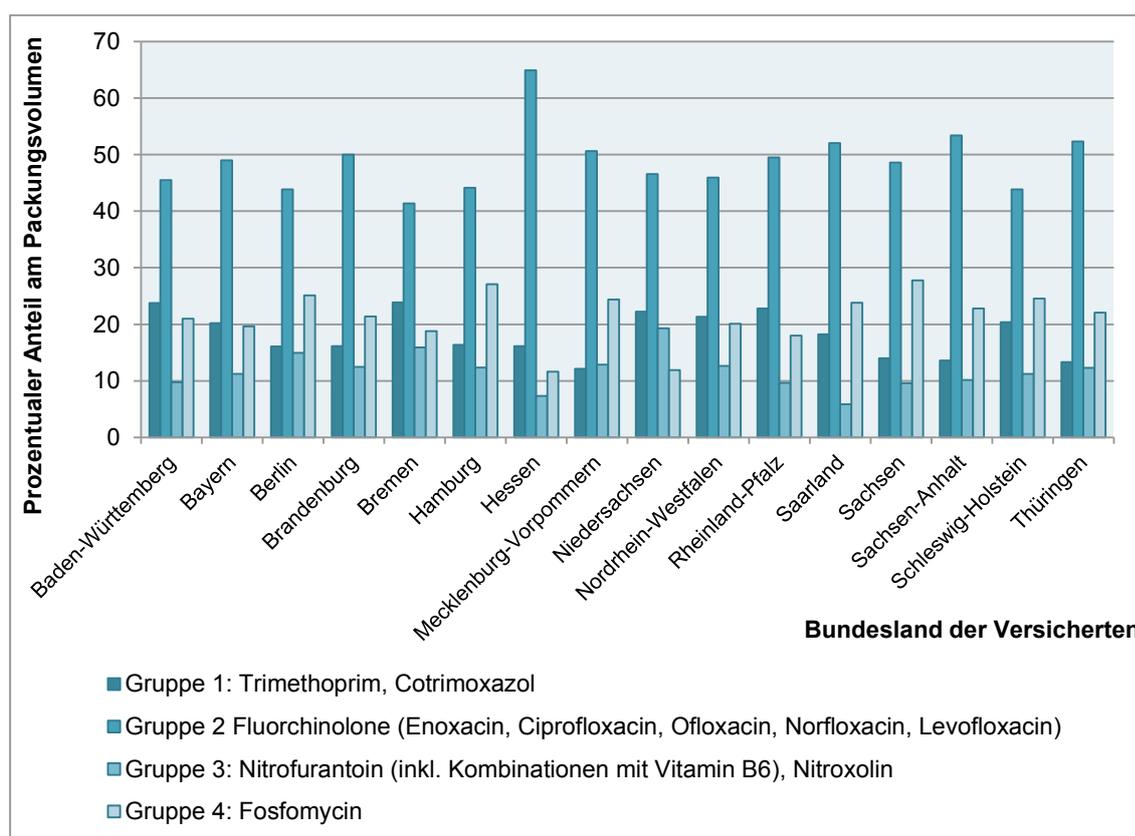


Abbildung 28: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten

Etwa die Hälfte aller Verordnungen bei akuter Zystitis im Jahr 2013 ging auf Fluorchinolone zurück. Am höchsten war ihr Anteil mit etwa 65 % in Hessen, am niedrigsten mit 41 % in Bremen. In Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Thüringen und im Saarland lag der Packungsanteil der Fluorchinolone über 50 %, während er in Berlin, Bremen, Hamburg und Schleswig-Holstein weniger als 45 % betrug. Fosfomycin wurde in den meisten Bundesländern – in Berlin, Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, im Saarland, in Sachsen,

Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen – häufiger als Trimethoprim/Cotrimoxazol verordnet, in Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen wurde Fosfomycin doppelt so häufig wie Trimethoprim/Cotrimoxazol eingesetzt. In Hamburg und Sachsen wurde der höchste Packungsanteil von Fosfomycin mit 27,1 % bzw. 27,7 % verzeichnet. Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin haben den höchsten Verordnungsanteil in Niedersachsen (19,3 %), Bremen (15,9 %) und Berlin (14,9 %) erzielt, der niedrigste fand sich im Saarland (5,9 %) und in Hessen (7,3 %).

Bei den am häufigsten bei akuter Zystitis verordneten einzelnen Wirkstoffen Ciprofloxacin, Fosfomycin und Cotrimoxazol zeigten sich regionale Unterschiede in den Verordnungsanteilen am Gesamtpackungsvolumen der Verordnungen bei dieser Diagnose (Abbildung 29). Ciprofloxacin war in allen Bundesländern der nach Anteil am Packungsvolumen am meisten verordnete Wirkstoff. Er beanspruchte etwa ein Drittel des Verordnungsvolumens (in Packungen), in Hessen 21,8 % und in Sachsen-Anhalt 35,27 %.

Es manifestierte sich generell eine höhere Verordnungstendenz in den neuen Bundesländern im Vergleich zu den alten. Umgekehrt war die Verordnungstendenz bei Cotrimoxazol, dessen Anteil im Osten im Gegensatz zum Westen deutlich unter 15 % lag. Während Fosfomycin in den meisten Bundesländern zu etwa 20 % bis 25 % verordnet wurde, lag sein Anteil in Hessen bei nur 11,59 %.

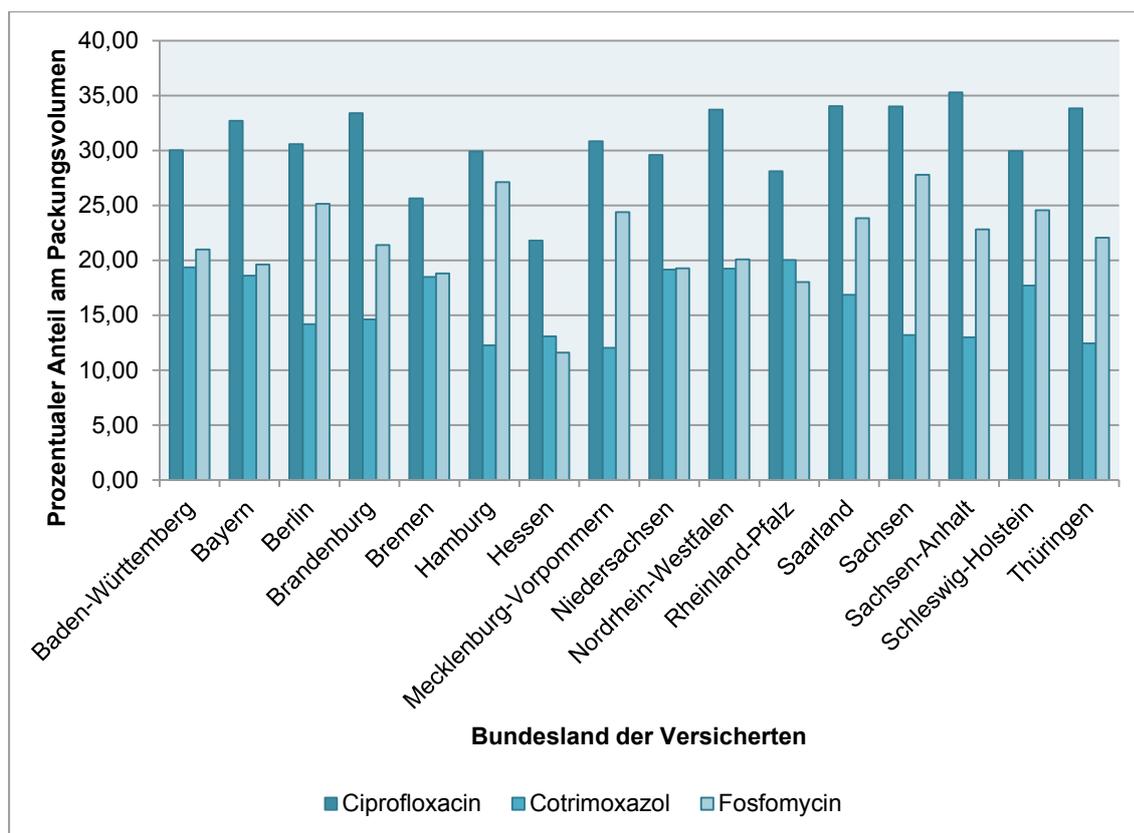


Abbildung 29: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten

Verordnete Wirkstoffe bei akuter Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013

Für die Behandlung der Pyelonephritis wurden 2013 in allen Bundesländern vor allem Fluorchinolone eingesetzt. 32,92 % der verordneten Packungsmenge bei der Diagnose Pyelonephritis gingen auf Ciprofloxacin zurück. Chinolone machten insgesamt 44,39 % der verordneten Packungen aus, Cotrimoxazol 10,44 % und Fosfomycin 6,93 %. Nitroxolin zeigte einen Ausgabenanteil von 2,44 % bei einem Packungsanteil von nur 1,0 %. Eine DDD Nitroxolin kostete im Durchschnitt 3,86 Euro, während eine DDD Ciprofloxacin 2,94 Euro und eine DDD Cotrimoxazol lediglich 1,83 Euro kosteten.

Die Verordnungen im Zusammenhang mit akuter Pyelonephritis verteilten sich relativ gleichmäßig auf alle Altersgruppen, die meisten entfielen auf die Alters-

gruppe der 20- bis 29-Jährigen. Bei den Versicherten unter 20 Jahren bzw. über 80 Jahren wurden deutlich weniger Verordnungen identifiziert. Ciprofloxacin war in allen Altersgruppen der am meisten verordnete Wirkstoff. Die Verordnungsprävalenz stieg mit steigendem Alter an und sank ab dem Alter von 40 Jahren mit steigendem Alter ab. Mit zunehmendem Alter stiegen die Verordnungen für Levofloxacin an, während die Verordnungen für Ofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin dagegen relativ konstant blieben. Ein deutlicher Verordnungsanstieg mit zunehmendem Alter zeigte sich auch bei Nitrofurantoin sowie bei Nitroxolin. Da beide Wirkstoffe nur zur Therapie von Infektionen der ableitenden Harnwege wie Zystitis zugelassen sind, muss hier ein Einsatz zur Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen angenommen werden. Die prozentualen Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 sind in Abbildung 30 dargestellt.

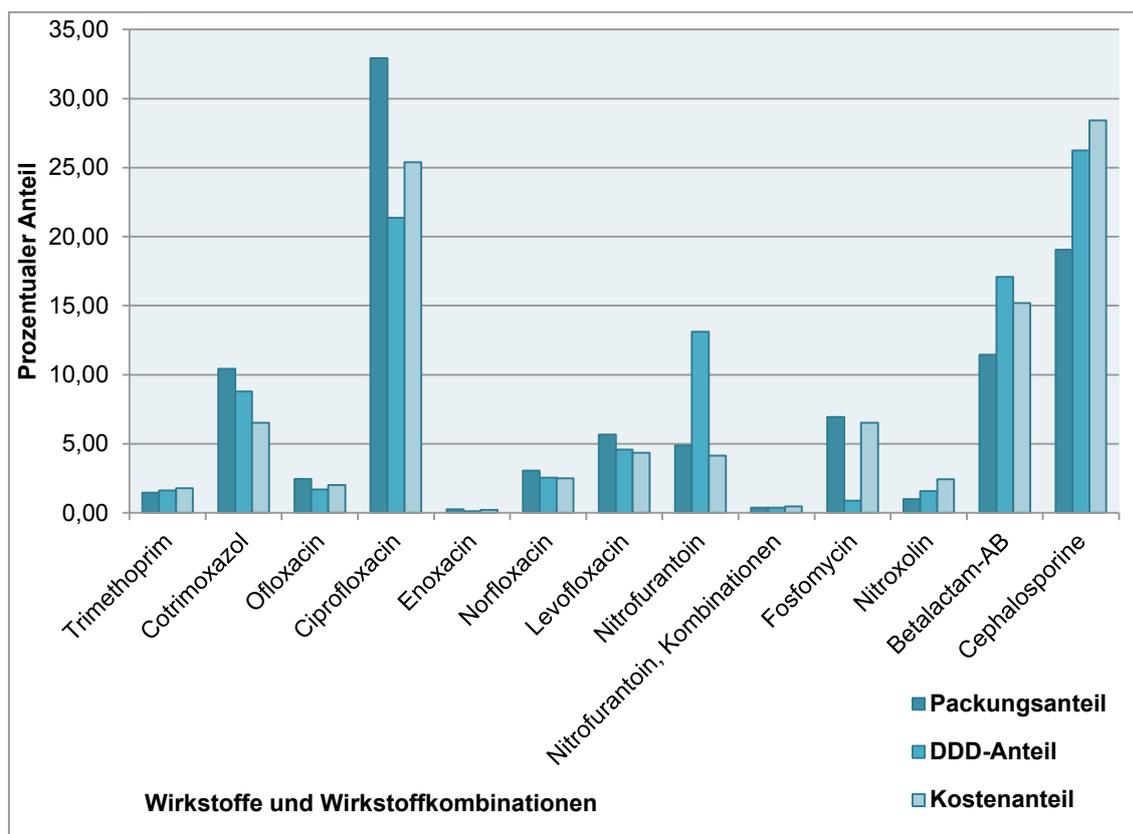


Abbildung 30: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Kosten der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013

Die durchschnittlichen Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 sind in Abbildung 31 und Tabelle 70 dargestellt.

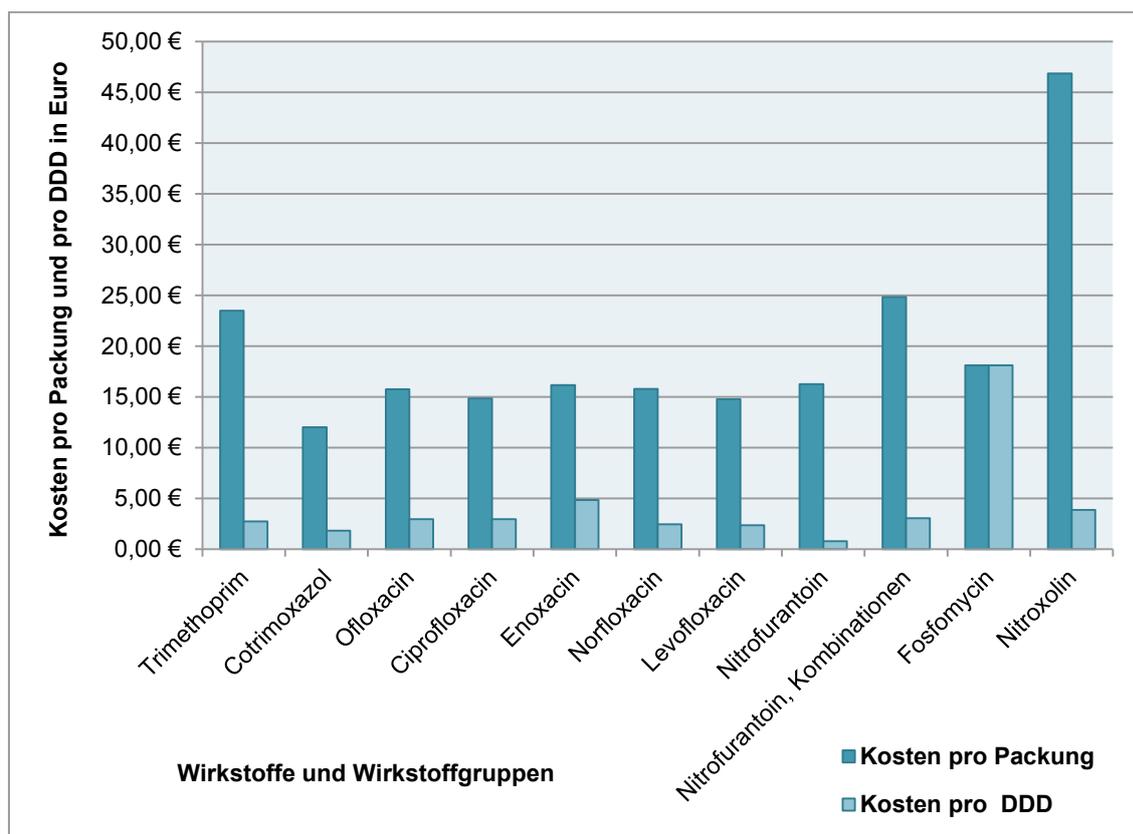


Abbildung 31: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013

Die prozentualen Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 nach Altersgruppen der Versicherten sind in Abbildung 32 dargestellt. In allen Altersgruppen entfiel 2013 der größte Anteil am Verordnungsvolumen in Packungen auf die Chinolone, wobei dieser in allen Gruppen außer bei den Unter-20-Jährigen über 40 % lag. Mit steigendem Alter fiel der Verordnungsanteil der Betalactam-Antibiotika und der Cephalosporine. Die Verordnungen für Trimethoprim/Sulfamethoxazol waren häufiger bei Versicherten über 60 Jahre als bei Jüngeren. Die Wirkstoffe Fosfomycin, Nitroxolin und Nitrofurantoin wurden in allen Altersgruppen verordnet, wobei der Verordnungsanteil mit steigendem Alter zunahm.

Tabelle 70: Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013

Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe	Durchschnittliche Kosten pro DDD in [€]	Durchschnittliche Kosten pro Packung in [€]
Trimethoprim	2,75	23,49
Cotrimoxazol	1,83	12,01
Ofloxacin	2,97	15,74
Ciprofloxacin	2,94	14,85
Enoxacin	4,85	16,15
Norfloxacine	2,44	15,79
Levofloxacin	2,36	14,78
Nitrofurantoin	0,78	16,27
Nitrofurantoin, Kombinationen	3,05	24,84
Fosfomycin	18,13	18,13
Nitroxolin	3,86	46,85
Betalactam-AB	2,20	25,53
Cephalosporine	2,68	28,69

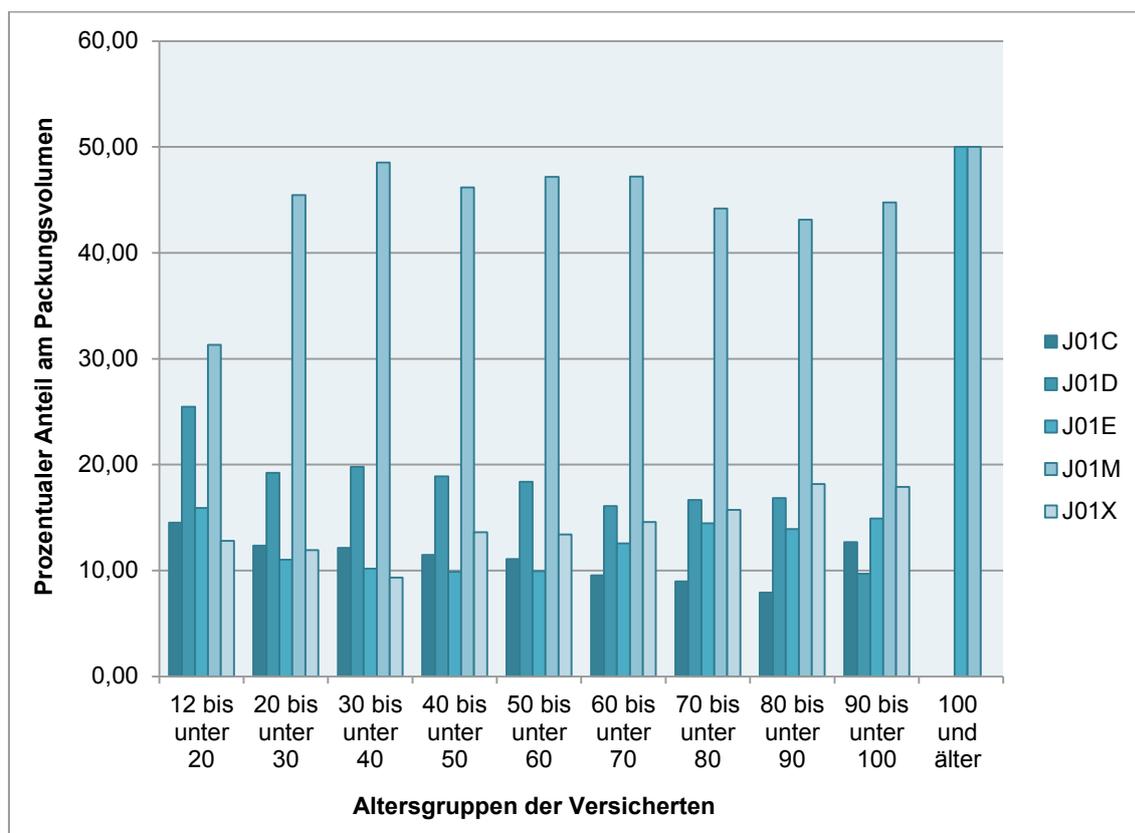


Abbildung 32: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Regionale Unterschiede

Bei der akuten Pyelonephritis wurden 2013 in allen Bundesländern vorwiegend Fluorchinolone verordnet. Ihr Anteil am Packungsvolumen bei dieser Diagnose lag nur in Niedersachsen und Thüringen unter 60 %. In Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Saarland betrug er sogar über 70 %. Die am zweithäufigsten verordnete Antibiotikagruppe (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) war in allen Bundesländern Trimethoprim/Cotrimoxazol, Trimethoprim allein wurde seltener als Cotrimoxazol verordnet, in Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen wurde ausschließlich die Kombination eingesetzt.

Die Fosfomycin-Verordnungen beanspruchten im Mittel einen Anteil von etwa 9 % bis 10 % am Packungsvolumen, der am höchsten in Baden-Württemberg, Hamburg und Niedersachsen ausfiel. In Bremen fanden sich keine Fosfomycin-Verordnungen bei dieser Diagnose. Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin wurden in den neuen Bundesländern häufiger verordnet als in den alten. Im Durchschnitt wurden 1,3 Packungen pro Versicherte verordnet, in Bremen war es eine Packung, im Saarland 1,5. Die regionalen Unterschiede sind in Abbildung 33 dargestellt.

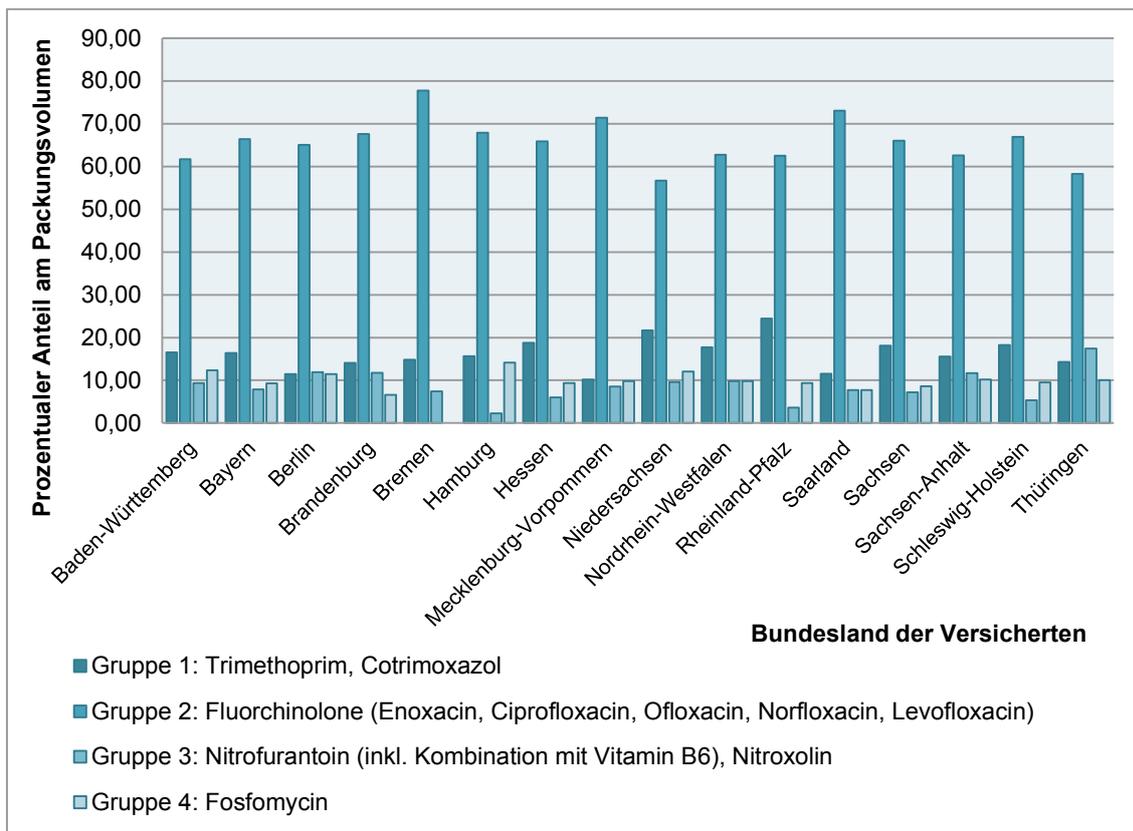


Abbildung 33: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten

Vergleich zwischen Zystitis und Pyelonephritis

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass – wie im Jahr 2013 erfolgt – zur Therapie der akuten Pyelonephritis deutlich häufiger Fluorchinolone als bei der akuten Zystitis eingesetzt werden. Für die Therapie der Blasenentzündung werden andersrum häufiger – im Jahr 2013 mehr als doppelt so viel – Fosfomycin im Vergleich zur Behandlung der Nierenbeckenentzündung verordnet.

Mit Cotrimoxazol/Trimethoprim wurden 2013 etwa 12 % der Pyelonephritiden und 16 % der Zystitiden therapiert. Die Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine spielen bei einer Pyelonephritis im Vergleich zur Zystitis eine größere therapeutische Rolle und werden häufiger verordnet. Der Vergleich ist in Abbildung 34 dargestellt.

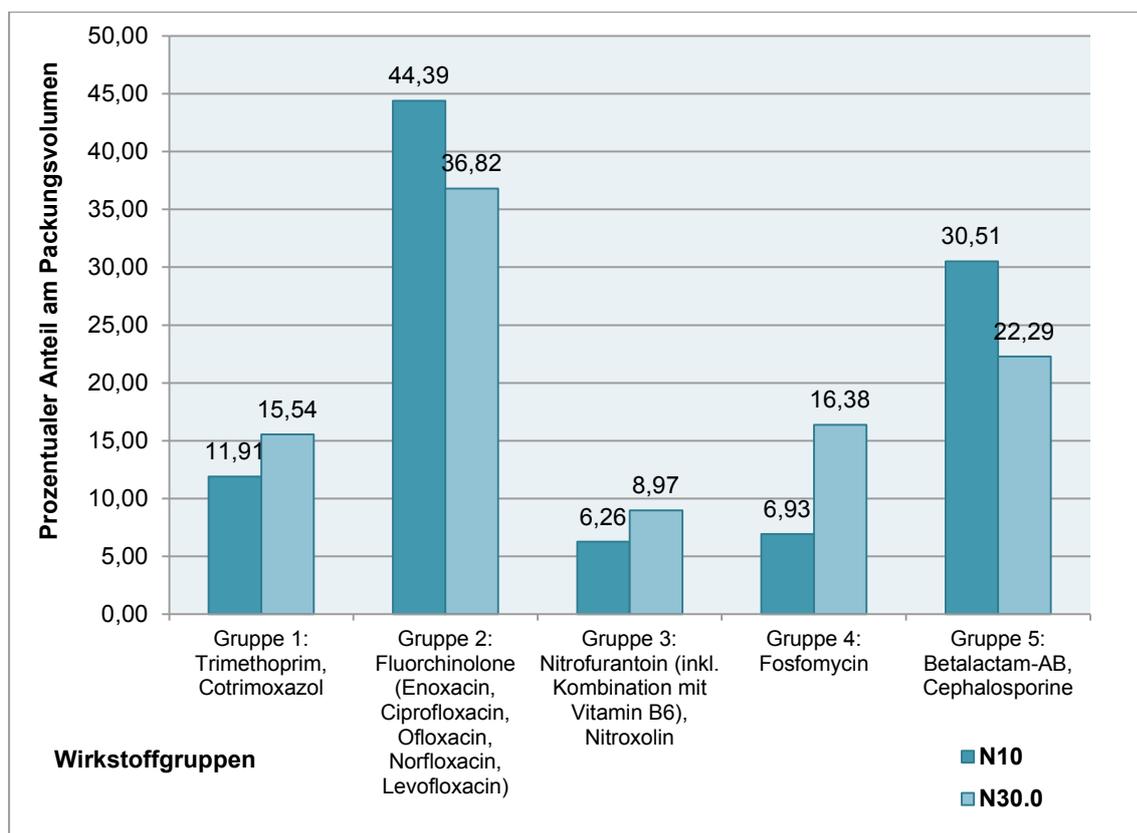


Abbildung 34: Prozentuale Anteile der verordneten Packungen definierter Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (N10) und bei akuter Zystitis (N30.0) im Jahr 2013

Die durchschnittliche Anzahl der codierten Diagnosen pro Versicherte mit mindestens einer Diagnose stieg im Jahr 2013 mit steigendem Alter bei allen drei betrachteten Diagnosen an (Abbildung 35). Der Anstieg fiel besonders deutlich bei der Diagnose Pyelonephritis aus, indem sich die durchschnittliche Anzahl der Diagnosen zwischen den Altersgruppen 20-29 und 70-79 verdoppelte.

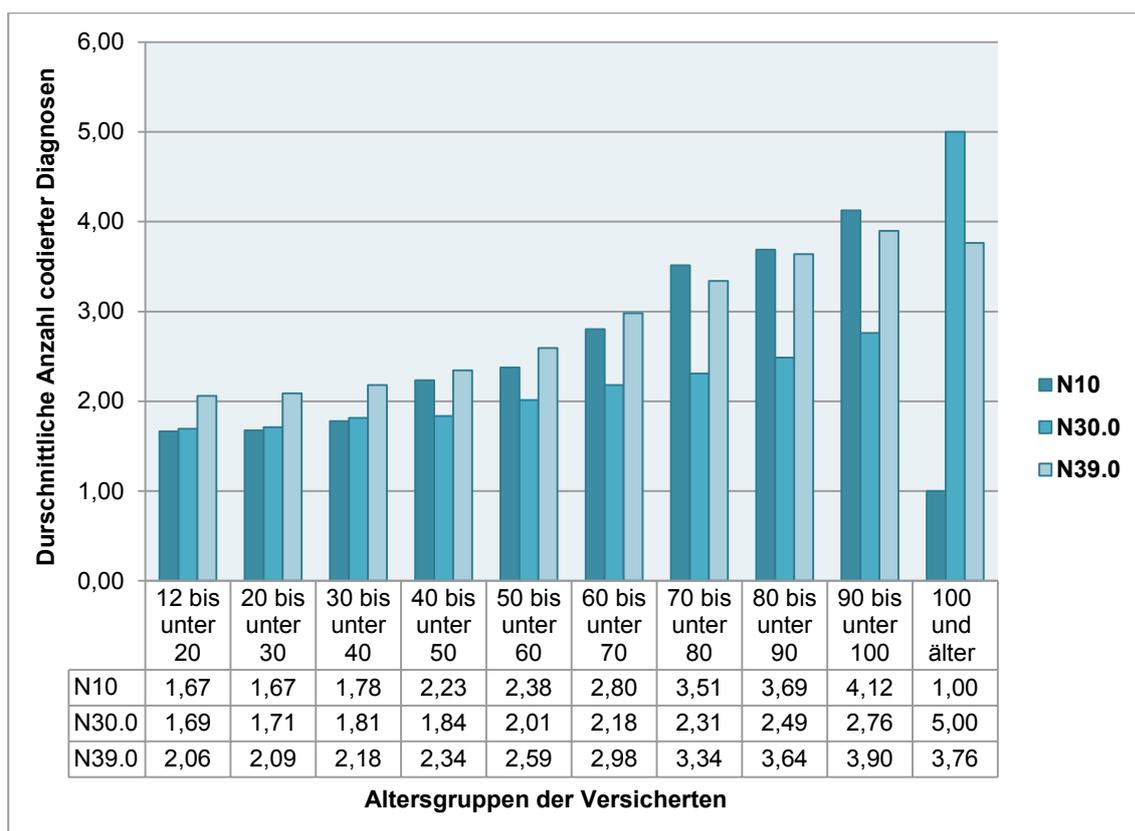


Abbildung 35: Durchschnittliche Anzahl codierter Diagnosen pro Versicherte mit mindestens einer Diagnose im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Die Prävalenz aller untersuchten Diagnosen (N10, N30.0, N39.0) unterlag im Untersuchungszeitraum 2010-2013 keinen großen Veränderungen. So hatten lediglich 1,6 % bis 1,7 % der weiblichen Versicherten ab 12 Jahren mindestens eine Diagnose akute Zystitis im jeweiligen Kalenderjahr des Beobachtungszeitraums. Demgegenüber stand ein Anstieg des Anteils der Versicherten mit einer antibiotischen Therapie aufgrund dieser Diagnose von etwa 3 %. Noch seltener kam die akute Pyelonephritis vor. Davon waren etwa 0,2 % der weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahren jährlich betroffen. Zwischen den Jahresprävalenzen für 2012

und 2013 zeigten sich keine Unterschiede. Der Anteil der antibiotischen Therapie stieg im gleichen Zeitraum auch bei dieser Diagnose um etwa 3 % an. Die gleichen Änderungen konnten auch bei der Diagnose Harnwegsinfektion (N39.0) festgestellt werden: Die Prävalenz lag konstant bei etwa 7 %, der Anteil der Antibiosen stieg aber ebenfalls um 3 % an.

10. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde auf der Basis von ambulanten Diagnosedaten die Jahresprävalenz der HWI, der akuten Zystitis und der akuten Pyelonephritis bei Frauen im Alter ab 12 Jahre in der Versichertenpopulation der BAR-MER GEK ermittelt. Die Werte bestätigen die in Studien ermittelte Prävalenz für HWI und für die akute Zystitis und liefern erste Anhaltspunkte für die bis dato kaum bekannte Prävalenz der akuten Pyelonephritis. Es konnten keine weiteren Auswertungen oder Analysen anhand von Routinedaten identifiziert werden, so dass entsprechende Vergleiche mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht möglich waren.

Die Ergebnisse zeigen einen steigenden Trend der antibiotischen Behandlung solcher Infektionen, der v. a. bei der akuten Zystitis und den nicht näher lokalisierten HWI nicht nachvollziehbar ist. Fragwürdig ist auch der auffällig hohe Verordnungsanteil der Chinolone bei der Therapie der akuten Blasenentzündung. Chinolone können in dieser Indikation allenfalls als Mittel der Reserve akzeptiert und toleriert werden. Die Verordnungsdaten zeigen allerdings eindeutig keine solche Ausnahmeanwendung.

Die ermittelte, auffallend niedrige Behandlungsprävalenz, die insbesondere bei der akuten Pyelonephritis nicht plausibel erscheint, wird von den Auswertungen des Zentralinstituts der kassenärztlichen Versorgung in Deutschland (ZI) bestätigt (Schulz et al., 2014). Anhand der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und der Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V des Jahres 2009 wurde ermittelt, dass bundesweit 57,5 % der Patienten mit der Diagnose Harnwegsinfektion Antibiotika verordnet bekommen hatten. Die Verordnungsrate wies eine Spannweite von 16,1 Prozentpunkten zwischen den einzelnen KV-Regionen auf. Die Verordnungsrate fiel bei den hausärztlich tätigen Ärzten höher als bei den Fachärzten für Urologie aus. Auch war sie in den alten Bundesländern insbesondere bei den Fachärzten deutlich höher als in den neuen Bundesländern.

Angesichts der aktuellen Studienlage sind auch die steigenden Verordnungszahlen von Fosfomycin zu hinterfragen. Zu dieser Entwicklung könnten einerseits die nicht klar differenzierten Empfehlungen der Leitlinien und andererseits auch subjektive Präferenzfaktoren wie z. B. die „Bequemlichkeit“ der Einmaldosis beigetra-

gen haben. Einige Autoren befürchten, dass die breite ambulante Anwendung in den nächsten Jahren die Resistenzlage bei Fosfomycin deutlich verschlechtern könnte, sodass dieses Antibiotikum nicht mehr als parenterale Therapieoption bei multiresistenten Keimen zur Verfügung stünde (a-t, 2011; Al-Wali et al., 2016). Des Weiteren zeigte Fosfomycin in klinischen Studien häufig eine schlechte Verträglichkeit (Zieschang et al., 2015) und eine schlechtere Wirksamkeit als Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Ciprofloxacin hinsichtlich der mikrobiologischen Heilung (Knottnerus et al., 2012; Hooton et al., 2004).

In der vorliegenden Form erlauben die Routinedaten keine umfassende Untersuchung und Differenzierung, insbesondere bezüglich der Codierungen mit der ICD-10-GM N39.0 für eine Harnwegsinfektion. Auch eine Differenzierung nach komplizierten und unkomplizierten Infektionen ist anhand der untersuchten Diagnosen nicht möglich, da eine genaue Klassifizierung anhand der Codierung nicht erfolgt, dies ist für den administrativen Zweck dieser Daten auch nicht relevant.

Frühere Untersuchungen wiesen auf eine eher geringe Codierqualität im ambulanzärztlichen Bereich in Deutschland. In einer Untersuchung am Beispiel Diabetes mellitus konnte ein hohes Maß an Inkonsistenz aufgezeigt werden (Gerste et al., 2006). Viele Diagnosen wurden dabei als fehlerbehaftet ermittelt und die daraus ermittelte Prävalenz war verglichen mit epidemiologischen Studien deutlich höher. Des Weiteren wurde eine lückenhafte Kontinuität in der Diagnosedokumentation beschrieben, dabei handelt es bei Diabetes mellitus um eine „harte“ Indikation. Bei Erkrankungen mit einer höheren Diagnoseunschärfe wie Harnwegsinfektionen, Zystitis und Pyelonephritis ist daher mit einer noch geringeren Codierqualität zu rechnen. Abrechnungsdiagnosen sind generell als eingeschränkt verwertbar für solche Untersuchungen einzustufen, da sie aus Bequemlichkeitsgründen häufig nicht gut überdacht sind und zusätzlich wirtschaftlich begründeten Modifikationen unterliegen (Schubert et al., 2014).

Eine Identifikation von Patientinnen mit HWI über die verordneten Medikamente war nicht möglich, da die Mehrzahl der verordneten Antibiotika ein breites Indikationsspektrum aufweist und somit nicht als trennscharfer Indikator für eine HWI dienen konnte. Eine genaue Zuordnung einer Arzneimittelverordnung zu einer Diagnose war aus den im Kapitel 7 „Methodik“ beschriebenen Gründen nicht möglich.

Dies wird als die hauptsächliche Limitation der vorliegenden Analyse eingestuft, die auch das größte Verzerrungspotential birgt.

Eine Identifikation von schwangeren Versicherten, bei denen eine HWI kompliziert und zwingend therapiebedürftig ist, kann anhand der vorliegenden Routinedaten nicht vorgenommen werden. Eine Schwangerschaft ist i. d. R. keine Erkrankung, sondern ein körperlicher Zustand und physiologischer Prozess, daher erfolgt die Feststellung nicht mit einer Codierung eines ICD-10-Codes. Eine Rückverfolgung über die ICD-10-Diagnose „Geburt“ wäre aufgrund der Modalitäten des Geburtsvorgangs zeitgenau nicht möglich gewesen, da eine Geburt in der Regel im stationären Bereich bzw. im häuslichen Umfeld oder in sogenannten „Geburtshäusern“ erfolgt und hierzu in den herangezogenen Routinedaten nur bedingt Daten vorliegen.

Auf einen Ausschluss der Diabetikerinnen wurde explizit verzichtet. Schmiemann et al. sowie andere Autoren befürworten, dass Diabetes-Patientinnen mit einer HWI nicht anders als Frauen ohne Diabetes mellitus diagnostiziert oder behandelt werden, da bei ihnen das gleiche Erregerspektrum vorkommt (Schmiemann et al., 2010). Des Weiteren konnten Czaja et al. belegen, dass der größte Risikofaktor für HWI bei Diabetikerinnen nicht die Einstellung der diabetischen Erkrankung oder die diabetischen Komplikationen sondern der Geschlechtsverkehr ist (Czaja et al., 2009).

Ein Ausschluss bestimmter Altersgruppen, wie er häufig in Studien zu HWI praktiziert wurde, wurde für diese Analyse nur für die Altersgruppe unter 12 Jahren vorgenommen. In interventionellen klinischen Studien zu HWI wurden Frauen unter 18 Jahren und über 65 Jahren – vermutlich aus bürokratischen Überlegungen – häufig ausgeschlossen (Nicolle et al., 2002; Arrendondo-Garcia et al., 2004; Gágyor et al., 2015). In Übersichtsarbeiten und Metaanalyse zu diesem Thema geschah dies höchst inhomogen. Hummers-Pradier et al. definierten 2002 Kinder als Mädchen unter 12 Jahren, Knottnerus et al. schlossen 2012 weibliche Patientinnen ab 12 Jahre in eine Metaanalyse ein. Basierend darauf und in Anlehnung an die sozialrechtlichen Vorgaben des SGB V für den GKV-Bereich wurden weibliche Versicherte ab dem Alter von 12 Jahren in diese Analyse eingeschlossen. Des Weiteren konnten Untersuchungen zum Sexualverhalten der Jugendlichen einen

Anstieg der sexuellen Aktivität im Jugendalter während der vergangenen Jahrzehnte zeigen (Bode et al., 2015). Routinedatenanalysen der Verordnungen für Kontrazeptiva identifizierten Mädchen mit entsprechenden Verordnungen bereits im Alter von 12 Jahren (Dicheva, 2011). Da der Geschlechtsverkehr als ein Hauptrisikofaktor für unkomplizierte HWI gilt, wurden Mädchen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren nicht ausgeschlossen. Auch postmenopausale Frauen konnten anhand der verfügbaren Daten nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Für die Menopause besteht kein starres Anfangsalter, welches hätte herangezogen werden können. Dies könnte z. B. über die Identifikation von Verordnungen für die sog. Hormonersatztherapie erfolgen, wobei allerdings mit der Hormonersatztherapie der Eintritt der Menopause ja gerade verschoben werden soll, damit postmenopausale Beschwerden vermieden werden. Aus früheren Auswertungen der Ordnungsdaten ist im Übrigen bekannt, dass viele Frauen diese Präparate z. T. bis ins hohe Alter, über das 80. Lebensjahr hinaus, anwenden (Gerdau-Heitmann, 2010). Die Daten dieser Versicherten waren auch hinsichtlich der Prävalenz von HWI bei Seniorinnen von Interesse und wurden daher in die Analyse einbezogen.

Auch die in der Publikation des ZI gezeigte vorherrschende Rolle der Fluorchinolone bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen sowie die aufgezeigten regionalen Ordnungsunterschiede konnten durch diese Arbeit bestätigt werden. 2009 wurden bundesdurchschnittlich 45 % aller Patienten mit HWI, die eine antibiotische Behandlung bekamen, mit einem Chinolon therapiert. In den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen der alten Bundesländer betrug diese Rate im Mittel 43,7 %, in den neuen Bundesländern 51,8 %. Und während sich bei der Chinolon-Verordnungsrate keine Unterschiede zwischen Hausärzten und Urologen zeigten, bestanden hinsichtlich der am zweithäufigsten verordneten Antibiotikagruppen große Diskrepanzen zwischen diesen beiden Arztgruppen. Als ursächlich dafür sahen die Autoren die differierenden Empfehlungen der Fachgesellschaften an. Während die Hausärzte im Einklang mit der DEGAM-Empfehlung zur Therapie von HWI am zweithäufigsten Trimethoprim und Cotrimoxazol verordneten, setzten die Urologen am zweithäufigsten die Antibiotika der Gruppe J01X Fosfomycin, Nitrofurantoin und Nitroxolin ein, die von der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfohlen wurden (Schulz et al., 2014).

Neben den Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften sind verschiedene

andere Einflüsse auf die ärztliche Verschreibungsweise im Bereich der Antibiotika bekannt (Velasco et al., 2009). Eine große Rolle scheint die subjektive Wahrnehmung des Patientenwunsches durch den Arzt zu spielen, so dass wenn Ärzte annehmen, dass der Patient ein Arzneimittel für seine Beschwerden erwartet, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Verordnung deutlich erhöht ist. Allerdings zeigten weitere Erhebungen, dass der Patientenwunsch in nur 41 % der Fälle richtig wahrgenommen wurde. Ärzte scheinen Arzneimittel – und auch Antibiotika – oft zu verschreiben, um dem Patienten eine „Bestätigung“ der Notwendigkeit der Konsultation zu vermitteln, obwohl der häufigste Grund zur Konsultation nicht der Wunsch nach einer Behandlung sondern nach einer Erklärung der Beschwerden ist (Kochan, 1994). Weiterhin wird das Wissen des Arztes als essenziell für eine umsichtige Antibiotika-Verordnung eingestuft, da diese hohe Anforderungen an seine Expertise hinsichtlich der Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten stellt (Velasco et al., 2009). Auch strukturelle Faktoren wie die Art, Größe und Ausstattung der ärztlichen Praxis sowie ihre örtliche Lage und die damit verbundenen Anfahrtswege der Patienten beeinflussen das ärztliche Verschreibungsverhalten (Velasco et al., 2009). Als eine weitere, sehr wichtige Einflussquelle gilt das Marketing der pharmazeutischen Industrie. Häufig werden Pharmareferenten durch die Ärzteschaft als die wichtigste Informationsquelle über Arzneimittel eingestuft, da die Ärzte nicht immer abschätzen können, wie stark kommerzielle Informationen, Broschüren, Fortbildungs- und Werbematerialien ihr Verschreibungsverhalten beeinflussen. Solche Informationen erzeugen einen bildlich stärkeren Eindruck und sind konzeptionell leichter zugänglich als medizinische Fachpublikationen (Velasco et al., 2009).

Ökonomische Faktoren wie die Budgetierung der ärztlichen Leitungen im GKV-Bereich scheinen auch eine Rolle zu spielen, wenn ihr genauer Einfluss nicht vollständig geklärt ist. Eine Arzneimittelverordnung kann z. B. als eine Strategie dienen, um die einzelnen Konsultationen schneller zu beenden und dadurch eine höhere Anzahl von Patienten an einem Tag annehmen und untersuchen zu können (Velasco et al., 2009).

11. Fazit und Ausblick

„A post-antibiotic era – in which common infections and minor injuries can kill – far from being an apocalyptic fantasy, is instead a very real possibility for the 21st century.” (WHO, 2013)

Bei den Infektionen der Harnwege zeigt sich insgesamt ein sehr inhomogenes Bild: Es liegen diverse Leitlinien und Therapieempfehlungen vor, die oftmals sehr widersprüchlich sind. Wie auch in früheren Erhebungen gezeigt wurde (Hummers-Pradier et al., 2005), konnte mit dieser Analyse bestätigt werden, dass in Deutschland nur ein geringer Anteil der Patientinnen mit HWI – insbesondere mit einer Zystitis – leitlinienkonform therapiert wird.

In den bestehenden Leitlinien zur Therapie von HWI bemängelten Henig et al. bereits 2013 die fehlende kritische Bewertung der Relevanz der einzelnen Wirkstoffe, weil bei der Erstellung fast ausschließlich Phase III/IV-Studien zum Nachweis der Nichtunterlegenheit berücksichtigt wurden. Prospektive Studien zum Nachweis eines überlegenen Nutzens fehlen dagegen. Des Weiteren vermissten die Autoren die Prädefinierung der relevanten Outcomes eines Antibiotikaeinsatzes, da auch die Ziele der Therapie nicht immer klar definiert wurden. Auch die Patientenperspektive bzw. Präferenzen wurden nicht einbezogen. Aus Sicht der Autoren wurden in allen Leitlinien die lokale Resistenz und der lokale Antibiotikaverbrauch nur inkonsistent berücksichtigt. Diesen Einwänden kann nur zugestimmt werden.

Es besteht offenbar ein Zusammenhang zwischen der ärztlichen Wahrnehmung und Einstufung der Resistenzentwicklungsproblematik einerseits und dem Verordnungsverhalten bei bakteriellen Infektionen hinsichtlich der Leitlinienkonformität andererseits (Björkman et al., 2011). Eine suboptimale Leitlinienadhärenz führt aber zu vermeidbarer Verschwendung von Arzneimitteln und von finanziellen Mitteln im solidarisch finanzierten GKV-System. Eine zu häufige Verordnung und damit auch eine Über- und Fehlversorgung mit Antibiotika, wie sie weltweit seit Jahrzehnten praktiziert werden, ziehen unnötige Ausgaben und eine unnötige Belastung der Patienten durch z. B. UAW nach sich und fördern zudem die bakterielle

Resistenzentwicklung und -verbreitung.

Die Ergebnisse dieser Analyse legen daher eine dringende Überarbeitung und Konkretisierung der Leitlinienempfehlungen nahe, damit nicht durch unnötige Antibiotikaverordnungen die Resistenzsituation weiter verschlechtert wird. Eine verbesserte Leitlinienadhärenz könnte die Resistenzrate des hauptsächlichsten Uropathogens *E. coli* begrenzen (den Heijer et al., 2010). Eine rationale Antibiotikatherapie und eine damit verbundene Reduktion des Antibiotikaverbrauchs ist die einzige wirksame Strategie, um die Resistenzverbreitung zu minimieren (Gyssens, 2011; Patrick et al., 2009), da die Resistenzentwicklung eine intrinsische bakterielle Eigenschaft ist. Dieser natürliche Prozess kann nicht vollständig verhindert werden. Deswegen müssen dringend Maßnahmen ergriffen werden, um tödliche Infektionen durch resistente Bakterien zu minimieren. Dazu gehören die Prävention von Infektionen und der Resistenzverbreitung, die Evaluation der Resistenz und die Nachverfolgung resistenter Stämme, die Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes im Sinne eines gezielten Einsatzes und die Förderung der Entwicklung neuer Antibiotika.

Um die häufig seitens der Ärzteschaft geäußerten Bedenken auszuräumen und unbegründete Ängste abzubauen, sollten Ärzten adäquate Leitlinien zur Verfügung gestellt werden, die sie mit der Problematik der Resistenzentwicklung vertraut machen. Durch repetitive Maßnahmen muss zudem sichergestellt werden, dass die Ärzte die Leitlinien kennen und in der Praxis anwenden.

Eine Umstellung der momentanen Verordnungspraxis kann nur dann erfolgreich stattfinden, wenn alle am Medikationsprozess beteiligten Parteien ausreichend über das Krankheitsbild, über Antibiotika und die Resistenzentwicklung informiert sind. Dazu gehören auch die Patienten, die im Rahmen der Therapie von HWI informiert und beraten werden müssen, um die Adhärenz nicht nur nicht zu gefährden, sondern auch zu verbessern. Auch auf diesem Wege können die Risiken einer Resistenzentwicklung und -verbreitung minimiert werden.

Es sollten also nicht nur die Ärzte, sondern auch die Patienten in die Vermittlung adäquater Informationen eingebunden werden. So ist es sicherlich ein bedenkenswerter Schritt, Leitlinien für Patientinnen und Patienten in einer verständlichen Form vorzulegen (z. B. die DEGAM-Leitlinie für Patienten „Brennen beim Wasser-

lassen“ (DEGAM, 2009b)). Dabei sollte der Aspekt berücksichtigt werden, dass Patienten nicht weniger, sondern anders formulierte Informationen benötigen. Mit solchen Informationen könnten auch Hinweise auf präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten gegen die auftretenden Symptome vermittelt werden. Nicht in jedem Fall sind nämlich Antibiotika erforderlich – auch dieser Aspekt könnte zur Vermeidung unnötiger Antibiotikaverordnungen beitragen. Nur so kann jeder Einzelne von uns seinen eigenen „Resistenz-Fußabdruck“ reduzieren (Patrick et al., 2009).

Um bei einer der häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulanten Bereich eine rationale Antibiotikatherapie zu fördern, sind einheitliche Empfehlungen zwingend erforderlich. Diese müssen die aktuelle Resistenzsituation sowie auch die Evidenz für die eingesetzten Wirkstoffe berücksichtigen. So könnten regionale und subjektiv beeinflusste Verordnungscharakteristika zugunsten einer rationalen Behandlung mit Antibiotika verändert werden. Reserveantibiotika wie die Chinolone sollten sehr sparsam eingesetzt werden. Insgesamt sollte der Stellenwert der antibiotischen Therapie bei HWI insbesondere bei akuter, unkomplizierter Zystitis neu bewertet und kommuniziert werden. Gleichzeitig sollten Ärzte angehalten werden, die Möglichkeiten einer nicht antibiotischen Behandlung noch stärker und überzeugender zu propagieren, nicht immer muss der Begriff „Infektion“ auch eine antibiotische Therapie nach sich ziehen.

Die Antibiotikaresistenz ist ein komplexes und multidimensionales Problem, über das wir immer noch zu wenig wissen. Aufgrund zunehmender Resistenzen und stagnierender Entwicklung neuer Wirkstoffe müssen die bereits entwickelten Strategien auf nationaler und internationaler Ebene berücksichtigt und bei Bedarf optimiert werden. Dazu gehören auch entsprechende Programme zur Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie eine Ausschöpfung der Optimierungsmöglichkeiten hinsichtlich der Verordnung von Antibiotika, wofür ein konsequentes Monitoring, wiederholte Analysen des Ordnungsverhaltens und gezielte Qualitätssicherungsmaßnahmen essenziell sind.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entwicklung der Antibiotikaverordnungen sowie des Antibiotikaverordnungsvolumens (in DDD) im Zeitraum 2007-2014 (erstellt nach den AVR 2008-2015).....	22
Abbildung 2:	Entwicklung der Verordnungsvolumina der Antibiotiksklassen in DDD im Zeitraum 2003-2014 (erstellt nach den AVR 2003-2014).....	23
Abbildung 3:	Entwicklung des Absatzes ausgewählter Antibiotikaklassen in Packungen im Zeitraum 2012-2014 (erstellt nach unpublizierten IMS Health-Daten für den Zeitraum 2012-2014).....	24
Abbildung 4:	Entwicklung des Absatzes ausgewählter Wirkstoffe (nur perorale Formulierungen) in Packungen im Zeitraum 2012-2014 (erstellt nach unpublizierten IMS Health-Daten für den Zeitraum 2012-2014).....	26
Abbildung 5:	Einteilung der antibakteriell wirksamen Wirkstoffe (erstellt nach Otto et al., 2015).....	29
Abbildung 6:	Angriffspunkte antibakteriell wirksamer Wirkstoffe (Quelle: Uniklinik Düsseldorf, 2014).....	30
Abbildung 7:	Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von HWI bei symptomatischen Patienten (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“).....	110
Abbildung 8:	Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“)....	120
Abbildung 9:	Algorithmus zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011).....	136
Abbildung 10:	Darstellung des anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC-) Klassifikationssystems am Beispiel von Ciprofloxacin.....	176
Abbildung 11:	Häufigkeit der Diagnosen für HWI (N39.0) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der gleichen Altersgruppe.....	183
Abbildung 12:	Häufigkeit der Diagnosen für akute Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe.....	185
Abbildung 13:	Häufigkeit der Diagnosen für akute Pyelonephritis (N10.0) im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr pro 100 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe.....	186
Abbildung 14:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose HWI (N39.0)...	195
Abbildung 15:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose HWI (N39.0).....	196

Abbildung 16:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0).....	203
Abbildung 17:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0).....	204
Abbildung 18:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in Packungen auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10)	211
Abbildung 19:	Prozentuale Verteilung des Verordnungsvolumen in DDD auf die verordneten Antibiotika-Gruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10)	212
Abbildung 20:	Prozentuale Packungsanteile ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Packungen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013.....	213
Abbildung 21:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Ausgaben ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013.....	214
Abbildung 22:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung ausgewählter verordnete Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013.....	215
Abbildung 23:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (N39.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten.....	217
Abbildung 24:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose HWI (N39.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherte.....	218
Abbildung 25:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Kosten ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013.....	219
Abbildung 26:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013.....	220
Abbildung 27:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 nach Altersgruppen.....	222

Abbildung 28:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten.....	223
Abbildung 29:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Zystitis (N30.0) (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten.....	225
Abbildung 30:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, der verordneten DDD-Mengen und der Kosten ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013.....	227
Abbildung 31:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013.....	228
Abbildung 32:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 nach Altersgruppen.....	229
Abbildung 33:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013 nach Bundesland der Versicherten.....	231
Abbildung 34:	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen definierter Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (N10) und bei akuter Zystitis (N30.0) im Jahr 2013.....	232
Abbildung 35:	Durchschnittliche Anzahl codierter Diagnosen pro Versicherte mit mindestens einer Diagnose im Jahr 2013 nach Altersgruppen.....	233

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Antibiotikaverbrauch in Europa in DDD pro 1.000 Einwohner pro Tag (zusammengestellt nach ESAC-Net, 2015; Auszug, je Top 3 minimale Werte und maximale Werte, Werte für Deutschland und der EU-Durchschnitt).....	20
Tabelle 2:	Regionale Unterschiede in der Verordnungsdichte ausgewählter Antibiotikaklassen im Jahr 2011 in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (Kresken et al., 2012).....	22
Tabelle 3:	Antibiotikaklassen und einzelne Wirkstoffe nach der Art ihrer Wirkung (erstellt nach Graefe et al., 2011).....	29
Tabelle 4:	Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC J01) (erstellt nach WIdO, 2013; Otto et al., 2015).....	33
Tabelle 5:	Verfügbare Tetracycline (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	36
Tabelle 6:	Verfügbare Penicilline (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	40
Tabelle 7:	Verfügbare Cephalosporine (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	42
Tabelle 8:	Verfügbare Carbapeneme (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	44
Tabelle 9:	Verfügbare Sulfonamide und Trimethoprim-Präparate (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	45
Tabelle 10:	Verfügbare Makrolide (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	48
Tabelle 11:	Verfügbare Lincosamide (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	49
Tabelle 12:	Verfügbare Aminoglykoside (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)....	51
Tabelle 13:	Verfügbare Fluorchinolone (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	53
Tabelle 14:	Verfügbare Glykopeptide, Polymyxine und Steroid-Antibiotika (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015).....	56
Tabelle 15:	Verfügbare andere Antibiotika (Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2015)	59
Tabelle 16:	Wichtigste Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen gegen schwere Infektionen mit gramnegativen Stäbchen im stationären Bereich (nach KRINKO, 2012).....	68
Tabelle 17:	Komplizierende Faktoren einer HWI (zusammengestellt nach Wagenlehner et al., 2011).....	73
Tabelle 18:	Risikofaktorenkategorisierung nach dem ORENUK-System (Wagenlehner et al, 2014).....	74
Tabelle 19:	Erreger von HWI (zusammengestellt nach den Daten aus dem ECOSENS-Projekt).....	80
Tabelle 20:	Anteil der für HWI ursächlichen Uropathogene (zusammengestellt nach	

	den Daten der ARESC-Studie).....	81
Tabelle 21:	Resistenzraten bei <i>E. coli</i> (zusammengestellt nach den Daten der ECO-SENS-Studie).....	83
Tabelle 22:	Resistenzraten bei <i>E. coli</i> (zusammengestellt nach den Daten der ARESC-Studie).....	86
Tabelle 23:	Resistenzraten anderer Uropathogene (zusammengestellt nach den Daten der ARESC-Studie).....	87
Tabelle 24:	Resistenzraten der Uropathogene (zusammengestellt nach den Daten von Schmiemann et al., 2012).....	88
Tabelle 25:	Resistenzraten der <i>E. coli</i> -Stämme (zusammengestellt nach den Daten von Kresken et al., 2013).....	90
Tabelle 26:	Resistenzentwicklung bei <i>E. coli</i> (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2008).....	92
Tabelle 27:	Resistenzentwicklung bei <i>K. pneumoniae</i> und <i>P. mirabilis</i> (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2008; PEG-Resistenzstudie, 1995-2004).....	92
Tabelle 28:	Resistenzentwicklung bei <i>E. coli</i> (zusammengestellt nach den Daten von GERMAP 2010).....	93
Tabelle 29:	Resistenzraten der <i>E. coli</i> -Stämme im ambulanten Bereich (zusammengestellt nach Daten aus ARMIN für 2014-2015).....	98
Tabelle 30:	Leitlinien zur Therapie von HWI.....	102
Tabelle 31:	Faktoren und Symptome, die die Wahrscheinlichkeit fürs Vorliegen einer HWI beeinflussen (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“).....	104
Tabelle 32:	Faktoren, die die Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung beeinflussen können (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“).....	107
Tabelle 33:	Diagnosestellung einer HWI anhand der Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung (nach der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“).....	108
Tabelle 34:	Evidenz- und Empfehlungsgrade der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“.....	113
Tabelle 35:	Zusammenfassung der Empfehlungen der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ zur antibiotischen Therapie von HWI.....	117
Tabelle 36:	Empfehlungen der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“ zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis.....	118
Tabelle 37:	Perorale empirische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis (leichte bis moderate Verlaufsformen) der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“.....	121
Tabelle 38:	Initiale parenterale Therapie bei schweren Formen der unkomplizierten akuten Pyelonephritis der S3-Leitlinie „HWI bei Erwachsenen“.....	121
Tabelle 39:	Evidenzgrad und -stärke der Empfehlungen der SIGN 88.....	127

Tabelle 40:	Stärke der Empfehlungen und Qualität der Evidenz der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011).....	131
Tabelle 41:	Herangezogene Studien mit Direktvergleichen einzelner Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen in der IDSA-Leitlinie (Gupta et al., 2011).....	132
Tabelle 42:	Evidenzstärke der Empfehlungen und Evidenzqualität der IDSA-Leitlinie zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis.....	134
Tabelle 43:	Empfohlene Therapie der unkomplizierten Zystitis bei gesunden, prämenopausalen Frauen in der EAU-Leitlinie (Garbe et al., 2009).....	139
Tabelle 44:	Empfohlene Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden, prämenopausalen Frauen in der EAU-Leitlinie (Garbe et al., 2009).....	140
Tabelle 45:	Empfehlungen zur Therapie unkomplizierter HWI der nationalen und internationalen Leitlinien.....	141
Tabelle 46:	Therapieempfehlungen für rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen (KBV, 2012).....	142
Tabelle 47:	Bewertung der Wirkstoffe, die bei HWI eingesetzt werden (AKB, 2010)...	145
Tabelle 48:	Suchstrategie für Studien zum Dissertationsthema in MEDLINE.....	167
Tabelle 49:	Ausschnitt aus der ICD-10-GM (Quelle: DIMDI, 2012).....	173
Tabelle 50:	ATC-Klassifikation der berücksichtigten Wirkstoffe.....	177
Tabelle 51:	Ausgeschlussdiagnosen zur Sicherstellung der Antibiotikaverordnung für HWI (für Verordnungen von Wirkstoffen der ATC-Gruppen J01C, J01D und J01M).....	179
Tabelle 52:	Berücksichtigte komplizierende Faktoren einer HWI.....	180
Tabelle 53:	Anzahl der weiblichen BARMER GEK-Versicherten pro Altersgruppe und Kalenderjahr (Quelle: BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011-2014).....	182
Tabelle 54:	Anzahl der weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahre mit mindestens einer Diagnose im jeweiligen Jahr.....	183
Tabelle 55:	Behandlungsprävalenz: Häufigkeit der antibiotischen Behandlung bei den Diagnosen für HWI, Zystitis und Pyelonephritis im Zeitraum 2010-2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr.....	188
Tabelle 56:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose HWI (N39.0) im Zeitraum 2010-2011.....	190
Tabelle 57:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose HWI (N39.0) im Zeitraum 2012-2013.....	191
Tabelle 58:	Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose HWI (N39.0)	

	nach vierstelligem ATC-Code.....	193
Tabelle 59:	Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose HWI (N39.0).....	194
Tabelle 60:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2010-2011.....	199
Tabelle 61:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Zystitis (N30.0) im Zeitraum 2012-2013.....	200
Tabelle 62:	Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) nach vierstelligem ATC-Code.....	201
Tabelle 63:	Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Zystitis (N30.0).....	203
Tabelle 64:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Zeitraum 2010-2011.....	206
Tabelle 65:	Verordnungsdaten ausgewählter Antibiotika für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Zeitraum 2012-2013.....	207
Tabelle 66:	Verteilung der Antibiotika-Verordnungen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) nach vierstelligem ATC-Code.....	209
Tabelle 67:	Durchschnittlich verordnete Packungsmengen und DDD-Mengen sowie durchschnittliche Kosten pro Versicherte ab dem 12. Lebensjahr bei der Diagnose Pyelonephritis (N10).....	210
Tabelle 68:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose HWI (N39.0) im Jahr 2013.....	216
Tabelle 69:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Zystitis (N30.0) im Jahr 2013.....	221
Tabelle 70:	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei der Diagnose Pyelonephritis (N10) im Jahr 2013.....	229

14. Literaturverzeichnis

1. Abbas S, Ihle P (2014). Bestimmung von Behandlungs- und Erkrankungsperioden in Routinedaten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg.). Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. (2):369-375. Bern: Hans Huber Verlag.
2. Al-Wali W, Hughes C (2016). Fosfomycin should not be first line treatment for uncomplicated urinary tract infection. *BMJ*. 352:i413.
3. Arav-Boger R, Leibovici L, Danon YL (1994). Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. *Arch Intern Med*. 154(3):300-4.
4. ARMIN-Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen (2015). Verfügbar unter: http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=6599&article_id=19418&psmand=20 (letzter Zugriff: 01.06.2016).
5. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costa A, Merlos RM, Ríos-Fabra A, Amábile-Cuevas CF, Hernández-Oliva GM, Olguín J, Cardeñosa-Guerra O; uUTI Latin American Study Group (2004). Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 54(4):840-3.
6. AKB-Arzneimittelkursbuch (2010). Arzneimittelkursbuch 2010/2011: Fakten und Vergleiche für rund 17000 Medikamente. (15):985-1113. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH.
7. a-t-arznei-telegramm (2011). Antibiotische Behandlung der unkomplizierten Zystitis der Frau. a-t. 42: 66-8.
8. AWMF-Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010). S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034; Stand: Juni 2010. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
9. AWMF-Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015). Regelwerk Leitlinien. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
10. Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV (2016). Outpatient Antibiotic Prescription. *Dtsch Arztebl Int*. 113(26):454-9.
11. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S (2002). Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 287(20):2701–2710.
12. Björkman I, Berg J, Viberg N, Stålsby Lundborg C (2013). Awareness of antibiotic resistance and antibiotic prescribing in UTI treatment: a qualitative study among primary care physicians in Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 31(1):50-5.
13. Björkman I, Erntell M, Roing M, Lundborg CS (2011). Infectious disease management in primary care: Perceptions of GPs. *BMC Fam Pract*. 12:1.
14. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gágyor I (2016). Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci*. 14:Doc01.
15. BMG-Bundesministerium für Gesundheit (2011). DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015)
16. BMG-Bundesministerium für Gesundheit (2015a). DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: <http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/> (letzter Zugriff: 01.05.2015).

17. BMG-Bundesministerium für Gesundheit (2015b). Pressemitteilungen: Berliner Erklärung zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-2015-4/g7-gesundheitsminister-verabschieden-berlin-erklaerung.html> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
18. Bode, Heidrun, Heßling, Angelika (2015): Jugendsexualität 2015. Die Perspektive der 14- bis 25-Jährigen. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativen Wiederholungsbefragung. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln.
19. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R (2004). The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. *Eurosurveillance*. 9 (1).
20. Brown PD, Freeman A, Foxman B (2002). Prevalence and predictors of trimethoprim- sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis*. 34:1061–6.
21. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, Howe R, Palmer S, Howard A (2007). Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract*. 57(543):785-92.
22. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S (2006). Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract*. 56(530):686-92.
23. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, Howe R, Palmer S, Howard A (2007). Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract*. 57(543):785-92.
24. Cars O, Hogberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS (2008). Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*. 337:a1438.
25. CDC-Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013). Verfügbar unter: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015).
26. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM (2002). Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 52(482):729-34.
27. Christiaens TC, De Backer D, Burgers J, Baerheim A (2004). Guidelines, evidence, and cultural factors. *Scand J Prim Health Care*. 22:141–5.
28. Cochrane Deutschland (2016). Evidenzbasierte Medizin. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/ebm> (letzter Zugriff: 01.06.2016).
29. Cohn EB, Schaeffer AJ (2004). Urinary tract infections in adults. *ScientificWorldJournal*. 4 Suppl 1:76-88.
30. Conly J (2010). Antimicrobial resistance: revisiting the “tragedy of the commons”. *Bull World Health Organ*. 88:805–806.
31. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340:c2096.
32. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE (2007). Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 45(3):273-80.
33. Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, Chan K, Stapleton AE, Stamm WE; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2009). Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol*. 181(3):1129-34.
34. DEGAM-Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2009a). Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1, Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte. Verfügbar unter: <http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien->

- Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01_Langfassung_mit_KV_ZD.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015)
35. DEGAM-Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2009b). Brennen beim Wasserlassen: Patienteninformation. Verfügbar unter: http://www.degam.de/files/Inhalte/LeitlinienInhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Pat.info_Brennen_beim_Wasserlassen_2009.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 36. Del Mar C (2010). Urinary tract infections in healthy women: a revolution in management? *BMC Fam Pract.* (11):42.
 37. Denig P, Wittman CL, Schouten HW (2002). Scope and nature of prescribing decisions made by general practitioners. *Qual Saf Health Care.* (11):137–43.
 38. den Heijer CD, Donker GA, Maes J, Stobberingh EE (2010). Antibiotic susceptibility of unselected uropathogenic *Escherichia coli* from female Dutch general practice patients: a comparison of two surveys with a 5 year interval. *J Antimicrob Chemother.* (10):2128–33.
 39. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR (2013). S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 40. DIMDI-Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2012). ICD-10-GM. Version 2013. Systematisches Verzeichnis. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/icd-10gm/vorgaenger/version2013/systematik/> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 41. DNEbM-Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (2014). Definitionen. Verfügbar unter: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 42. Dicheva S (2011). „Antibabypille“. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.): BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011. (8):89-112. St. Augustin: Asgard-Verlag.
 43. Dicheva S (2015). Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2015. (32): 107-137. St. Augustin: Asgard-Verlag.
 44. Dörries R, Hof H (2014). Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. (5): 54-58. Stuttgart: Thieme Verlag.
 45. Donnenberg MS (2013). Uncomplicated cystitis - not so simple. *N Engl J Med.* 369: 1959-1960.
 46. ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control (2007). The First European Communicable Disease Epidemiological Report. Verfügbar unter: <http://www.epp-ed.eu/Press/pdoc07/071017ecdc.pdf> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 47. ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control (2011). European Antibiotic Awareness Day. Verfügbar unter: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-about/Pages/about-eaad.aspx> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 48. ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control (2013). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2011-2012. Verfügbar unter: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 49. ESAC-European Surveillance of Antimicrobial Consumption (2013). History. Verfügbar unter: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/about_ESAC-Net/Pages/about_network.aspx (letzter Zugriff: 01.05.2015).
 50. ESAC-European Surveillance of Antimicrobial Consumption (2015). ESAC-Net surveillance data: Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Verfügbar unter: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-consumption-EU-data-2015.pdf> (letzter Zugriff: 01.05.2015)
 51. EU-European Union (1998). Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance

- and control of communicable diseases in the Community. Official Journal L 268 , 03/10/1998 P. 0001 – 0007. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31998D2119:EN:HTML> (letzter Zugriff: 01.05.2014).
52. EU-European Union (2004). Regulation (EC) No 851/2004 of The European Parliament and of The Council of 21 April 2004 establishing a European centre for disease prevention and control. Official Journal of the European Union.
 53. Ferri C, Marchetti F, Nickel JC, Naber KG (2005). Prevalence and clinical management of complicated urinary tract infections in Italy: a prospective multicenter epidemiological study in urological outpatients. *J Chemother.* 17(6):601-6.
 54. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ (2007). Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care.* 25(1):49-57.
 55. Fischer T, Fischer S, Kochen MM, Hummers-Pradier E (2005). Influence of patient symptoms and physical findings on general practitioners' treatment of respiratory tract infections: a direct observation study. *BMC Fam Pract.* 6(1):6.
 56. Flach SD, Longenecker JC, Tape TG, Bryan TJ, Parenti C, Wigton RS (2003). The relationship between treatment objectives and practice patterns in the management of urinary tract infections. *Medical decision making: An international journal of the Society for Medical Decision Making.* 23:131–9.
 57. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 13(5):269-84.
 58. Flottorp S, Oxman AD, Håvelsrud K, Treweek S, Herrin J (2002). Cluster randomized controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. *BMJ.* 325(7360):367.
 59. Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK, Cramer M, Rowe L, Shore N (2005). Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 49:4137–43.
 60. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD (2000). Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 10(8):509–515.
 61. Foxman B, Brown P (2003). Epidemiology of urinary tract infections transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 17:227–241.
 62. Friedrich C (2006). Pharmaziegeschichte: Die Geschichte der β -Lactam-Antibiotika: Zwischen Zufall und gezielter Entwicklung. *PHarm Uns. Zeit.* 35(5):392-398.
 63. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E (2015). Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.*;351:h6544.
 64. Gágyor I, Haasenritter J, Bleidorn J, Mclsaac W, Schmiemann G, Hummers-Pradier E, Himmel W (2016). Predicting antibiotic prescription after symptomatic treatment for urinary tract infection: development of a model using data from an RCT in general practice. *Br J Gen Pract.* 66(645):e234-40.
 65. G-BA-Gemeinsamer Bundesausschuss (2011). Pressemitteilung: G-BA regelt nicht den Einzelfall – Nikolausbeschluss des Bundesverfassungsgerichts gilt auch bei ausgeschlossenen Methoden. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/34-215-379/02-2011-01-20-VerfO-BVerfG.pdf> (letzter Zugriff: 01.06.2015).
 66. Gerdau-Heitmann C (2010). Brustkrebserkrankungen bei Frauen und der Einfluss der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.): *BARMER GEK-Arzneimittelreport 2010.* (2):99-109. St. Augustin: Asgard-Verlag.
 67. Gerste B, Gutschmidt S (2006). Datenqualität von Diagnosen aus dem ambulanten Bereich. *Gesundheits- und Sozialpolitik.* (3-4):29-43.

68. Giblin TB, Sinkowitz-Cochran RL, Harris PL, Jacobs S, Liberatore K, Palfreyman MA (2004). Clinicians' perceptions of the problem of antimicrobial resistance in health care facilities. *Arch Intern Med.* 164:1662–8.
69. Giersiepen K, Pohlabeln H, Egidi G, Pigeot I (2007). Die ICD-Codierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 50 (8):1028-38.
70. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T (2010). Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 11:78.
71. Gilead Sciences GmbH (2009). Fachinformation "Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler". Stand: September 2009.
72. Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2011). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011. St. Augustin: Asgard-Verlag.
73. Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2012). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2012. St. Augustin: Asgard-Verlag.
74. Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2013). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2013. St. Augustin: Asgard-Verlag.
75. Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2014). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2014. St. Augustin: Asgard-Verlag.
76. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J; Spanish Surveillance Group for E. coli Urinary Pathogens (2007). Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. *Rev Esp Quimioter.* 20(2):206-10.
77. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM (2004). Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol.* 58(2):184-9.
78. GPS-Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (2008). Revision nach grundlegender Überarbeitung. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP). Verfügbar unter: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/GPS.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2015).
79. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B (2013). Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2013. Verfügbar unter: https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf (letzter Zugriff: 01.09.2015).
80. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H (2011). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Thieme Verlag.
81. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K (2014). Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 312(16):1677-84.
82. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (2010). *Barmer GEK-Arztreport 2010.* St. Augustin: Asgard Verlag.
83. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE (2001). Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 135(1):41-50.
84. Gupta K (2003). Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 17(2):243-59.
85. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE (2007). Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 167(20):2207-12.

86. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 52(5):e103-20.
87. Gyssens IC (2011). Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents.* 38(Suppl): 11-20.
88. Henig O, Yahav D, Leibovici L, Paul M (2013). Guidelines for the treatment of pneumonia and urinary tract infections: evaluation of methodological quality using the Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II instrument. *Clin Microbiol Infect.* 19(12):1106-14.
89. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA (2002). Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther.* 24:2088–104.
90. Hoffmann F (2008). (Arzneimittel)Routinedaten als Datenbasis für die Versorgungsfor-schung und Pharmakoepidemiologie. Universität Bremen, Dissertation.
91. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE (1996). A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infec-tion in young women. *N Engl J Med.* 335(7):468-74.
92. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE (2000). A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 343(14):992–997.
93. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE (2004). Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical ther-apy. *Clin Infect Dis.* 39(1):75-80.
94. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE (2005). Amoxicil-lin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a ran-domized trial. *JAMA.* 293:949–55.
95. Hooton TM (2012). Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 366: 1028-37.
96. Hummers-Pradier E, Denig P, Oke T, Lagerlov P, Wahlstrom R, Haaijer-Ruskamp FM (1999). GPs' treatment of uncomplicated urinary tract infections: A clinical judgement anal-ysis in four European countries. DEP group. Drug Education Project. *Fam Pract.* 16:605–7.
97. Hummers-Pradier E, Kochen MM (2002). Urinary tract infections in adult general practice patients. *Br J Gen Pract.* 52(482):752-61.
98. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM (2005). Management of urinary tract infections in female general practice patients. *Fam Pract.* 22(1):71-7.
99. Huppertz K, Wiedemann B (2002): GENARS-Projektgruppe: German Network for Antimi-crobial Resistance Surveillance: Status Quo im August 2002. Verfügbar unter: http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/jahrestagung_18/forum/genars.pdf (letzter Zugriff: 01.06.2016).
100. Infectopharm Arzneimittel (2015). Fachinformation „Infectotrimet® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten“. Stand: November 2015.
101. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM (1999). A trial com-paring low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 43 Suppl A:67-75.
102. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG (2011). Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 38 Suppl:64-70.
103. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, Rozwadowski J, Mehler PS, Price CS (2008). Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient uri-nary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med.* 121(10):876-84.

104. Kahlmeter G, Menday P (2003a). Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 52(1):128-31.
105. Kahlmeter G, Menday P, Cars O (2003b). Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 52(6):1005-10.
106. Kahlmeter G (2003). Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 22 Suppl. 2:49-52.
107. Kahlmeter G, Poulsen HO (2012). Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 39(1):45-51.
108. Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E (2015). Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther.* 4(4):417-23.
109. Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE (2006). Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch Intern Med.* 166(6):635-9.
110. KBV-Kassenärztliche Bundesvereinigung (2012). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen. *Dtsch Arztebl.* 109: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 2/2012, Ergänzung: 13. August 2014.
111. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, Poulakou G, Hatzipapas A, Koratzanis G (2003). Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(3):897-900.
112. Kern W (2004). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2004.* 257-280. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
113. Kern W (2005). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2005.* 325-349. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
114. Kern W (2006). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2006.* 326-350. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
115. Kern W (2007). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2008.* 287-312. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
116. Kern W (2008). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2008.* 279-304. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
117. Kern W (2009). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2009.* 283-308. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
118. Kern W (2010). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2010.* 303-330. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
119. Kern W (2011). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2011.* 311-338. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
120. Kern W (2012). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2012.* 311-338. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
121. Kern W (2013). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2013.* 303-330. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
122. Kern W (2014a). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2014.* 351-380. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
123. Kern W (2015). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2015.* 359-387. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

124. Kern W (2014b). Rationale Antibiotika-Therapie. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/IF/2014/Thema-2-Folien.pdf> (Letzter Zugriff: 01.03.2016).
125. Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJ, Kessels AG, ter Riet G (2012). Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract.* 29(6):659-70.
126. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G (2013). Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 14:71.
127. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker ME, Monen JC, Mulwijk J, de Greeff SC, Geerlings SE, Leverstein-van Hall MA (2014). ISIS-AR Study Group: Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One.* 9(1):e86634.
128. Kresken M, Wallmann J, Kern W (Hrsg.) (2008). GERMAP 2008: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
129. Kresken M, Wallmann J, Kern W (Hrsg.) (2010). GERMAP 2010: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
130. Kresken M, Wallmann J, Kern W (Hrsg.) (2012). GERMAP 2012: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (letzter Zugriff: 01.05.2015).
131. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B (2013). Für die Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika: Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.
132. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B (2015). Für die Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika: Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. Vorläufiger Abschlussbericht - Teilprojekt N – Version 1.0. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien/> (letzter Zugriff: 01.07.2016).
133. KRINKO-Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2012). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). *Bundesgesundheitsbl.* 55:1311-1354.
134. Kuehle T, Szecsenyi J, Gutscher A, Laux G (2010). Antibiotic prescribing in general practice – the rhythm of the week: a cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother.* 65(12):2666-8.
135. Kuehle T, Goetz K, Laux G, Gutscher A, Szecsenyi J, Joos S (2011). Antibiotics in urinary-tract infections. Sustained change in prescribing habits by practice test and self-reflection: A mixed methods before–after study. *BMJ Quality & Safety.* 20:522–6.
136. Lauer-Taxe (2015). ADBA-Artikelstamm, Große Deutsche Spezialitätentaxe. Stand: 01.05.2015. Zugriff über: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> (letzter Zugriff: 01.06.2016).
137. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Turner D, Leydon GM, Arscott A, Mullee M (2009). Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation randomised trial, economic analysis, observa-

- tional cohort and qualitative study. *Health Technol Assess.* 13(19):iii-iv, ix-xi, 1-73.
138. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Arscott A, Turner D, Mullee M (2010). Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ.* 340:c199.
 139. Livermore DM (2003). Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 36(Suppl 1):S11-23.
 140. Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, Westert GP (2010). Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract.* 11:51.
 141. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L (2005). Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD004682.
 142. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD (1998). A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 10(1):39-47.
 143. Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J (2012). Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *Int J Clin Pract.* 66:493-498.
 144. Mobley, H, Donnenberg, M, Hagan, E (2009). Uropathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus.* 3(2).
 145. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD (2008). Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. *J Gen Intern Med.* 23(5):595-9.
 146. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P (2012). *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie – Toxikologie.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
 147. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T (2008). Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 54(5):1164-75.
 148. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G (2014). Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroloxline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 14: 628.
 149. NRZ-Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2012). Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS): Projektbeschreibung. Verfügbar unter: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
 150. Neumann I, Rojas MF, Moore P (2008). Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid.* 2008.
 151. Nicolle LE (2002). Resistant pathogens in urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc.* 50(7 Suppl):S230-5.
 152. Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, Mckinnon C, O'Doherty B, Spiegel W, Van Balen FA, Menday P (2002). Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis.* 34:487-92.
 153. Nicolle LE, Conly JM, MacDonald N (2009). Embracing ecology to limit antimicrobial resistance. *CMAJ.* 180(4):371-2.
 154. Nicolle LE (2016). Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med.* 32(3):523-38.
 155. NMSGG-Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung (2012). Niedersächsische Antibiotika-Minimierungsstrategie. Verfügbar unter: http://www.eursafety.eu/pdf/73_PI_Antibiotika-Minimierungsstrategie.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015).
 156. NLGA-Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (2013). Rationale orale Antibiotikathe-

- rapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich. Ratgeber für die rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich. 2013. 47-58.
157. Ohlmeier C, Frick J, Prütz F (2014). Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundesgesundheitsbl. 57:464-472.
158. Ong DS, Kuyvenhoven MM, van Dijk L, Verheij TJ (2008). Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. J Antimicrob Chemother. 62:587-92.
159. Otto HH, Nieber K (2015). Helwig/Otto Arzneimittel: Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker. 1(10): 1-109. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
160. Paterson DL (2004). "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 38 Suppl 4:S341-5.
161. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M (2006). Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. J Antimicrob Chemother. 58(5):1000-8.
162. Miller LG, Tang AW (2004). Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clin Proc. 79(8):1048-53.
163. Patrick DM, Hutchinson J (2009). Antibiotic use and population ecology: how you can reduce your "resistance footprint". CMAJ. 180: 416-21.
164. PEG-Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und die Infektologie (2013). GERMAP. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (letzter Zugriff: 01.02.2015).
165. Petursson P (2005). GPs' reasons for "non-pharmacological" prescribing of antibiotics: A phenomenological study. Scand J Prim Health Care. 23:120-5.
166. Ram S, Gupta R, Gaheer M (2000). Emerging antibiotic resistance among the uropathogens. Indian J Med Sci. 54(9):388-94.
167. RKI-Robert Koch-Institut (2008). Strategie zur Erkennung, Prävention und Kontrolle von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin. 39: 335-338. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/39_08.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 01.04.2015).
168. RKI-Robert Koch-Institut (2013). ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
169. RKI-Robert Koch-Institut (2014). Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html (letzter Zugriff: 01.04.2015).
170. Ronald A (2002). The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med. 113 Suppl 1A:14S-19S.
171. Sanofi (2012). Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker (Rote-Hand-Brief): Indikationseinschränkungen, neue schwerwiegende Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von TAVANIC® (Levofloxacin) Filmtabletten und Infusionslösung. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2012/rhbtavanic.pdf;jsessionid=945F09801AC6F57603E7BFDAD41A8569.1_cid322?__blob=publicationFile&v=5 (letzter Zugriff: 01.04.2015).
172. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A (2009). The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 34(5):407-13.
173. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E (2010). The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. Dtsch Arztebl Int. 107(21):361-7.
174. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J (2012). Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study. BMC Urol. 12:33.

175. Scholz H, Naber KG (1999). Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG): Einteilung der Oralcephalosporine. *Chemotherapie Journal*. 8: 227-229.
176. Scholz H, Schwabe U, Kuschinsky G (2005). Nieren- und Harnwegserkrankungen. In: Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie. 206-209. Berlin: Springer Verlag.
177. Schröder H, Nink K, Günther J, Kern WV (2003). Antibiotika: Solange sie noch wirken. *GGW*. 2(3):7-16.
178. Schulz M, Kern WV, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2014). Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen: Teil II – Krankheitsspezifische Analyse von Qualitätsindikatoren auf regionaler Ebene. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsatlas.de> (letzter Zugriff: 01.06.2016).
179. SIGN 88-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
180. Simpson SA, Wood F, Butler CC (2007). General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: A qualitative study. *J Antimicrob Chemother*. 59:292-6.
181. Slekovec C, Leroy J, Huttner A, Ruyer O, Talon D, Hocquet D, Bertrand X (2014). When the precautionary principle disrupts 3 years of antibiotic stewardship: nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 69(1):282-4.
182. Stein GE (1999). Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 21(11):1864-72.
183. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S (1987). Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria: a case-control study. *Ann Intern Med*. 107:816-23.
184. Schubert I, Swart E (2014). Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/versorgungsdaten/wissenswertes/datengutachten/dimdi-sekundaerdaten-expertise.pdf> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
185. Schwabe U, Kern W (2003). Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2003*. 167-193. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
186. Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher ME, Geerlings SE (2014). The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 20(8):O476-9.
187. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA (2000). Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 283(12):1583-90.
188. Uniklinik Düsseldorf. Allgemeine Pharmakologie Antibiotika. 2014. Verfügbar unter: http://www.uniklinikduesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/login_pharmakologie_id485/dateien/antibiotika_pharmazeuten.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015).
189. Ursapharm (2015). Fachinformation „Posifenicol® C 1%“. Stand: April 2015.
190. van Bijnen EM, den Heijer CD, Paget WJ, Stobberingh EE, Verheij RA, Bruggeman CA, Pringle M, Goossens H, Schellevis FG (2011). The appropriateness of prescribing antibiotics in the community in Europe: study design. *BMC Infect Dis*. 11:293.
191. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M (2008). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group: Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 14(11):1722-30.

192. Velasco E, Eckmanns T, Espelage W, Barger A, Krause G (2009). Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit: Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in Deutschland (EVA-Studie). Verfügbar unter: http://www.mre-netzwerk-mittelhessen.de/images/DOWNLOADS_NEU/EVA_BMG_Schlussbericht.pdf (Letzter Zugriff: 01.05.2016).
193. Velasco E, Espelage W, Faber M, Noll I, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T (2011). A national cross-sectional study on socio-behavioural factors that influence physicians' decisions to begin antimicrobial therapy. *Infection*. 39(4):289-97.
194. Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T (2012). A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Dtsch Arztebl Int*. 109(50): 878-84.
195. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Udo B, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G (2011). Klinische Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen. *Dtsch Arztebl*. 108(24): 415-23.
196. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W (2014). Urinary tract infections. *Aktuelle Urol*. 45(2): 135-45.
197. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE (1999). Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 29(4):745-58.
198. Weir M, Daly GJ (2013). Lung toxicity and Nitrofurantoin: the tip of the iceberg? *QJM*. 106(3):271-2.
199. WHA 51-Fifty-First World Health Assembly (1998). Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s16334e/s16334e.pdf> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
200. WHO-World Health Organization (2000). World Health Report on Infectious Diseases. Verfügbar unter: <http://www.who.int/infectious-disease-report/index.html> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
201. WHO-World Health Organization (2001). WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Verfügbar unter: <http://www.who.int/drugresistance/WHO%20Global%20Strategy%20Executive%20Summary%20-%20English%20version.pdf> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
202. WHO-World Health Organization (2011a). World Health Day – 7 April 2011. Antimicrobial resistance: No action today, no cure tomorrow. Verfügbar unter: <http://www.who.int/world-health-day/2011/en/index.html> (letzter Zugriff: 01.04.2013).
203. WHO-World Health Organization (2011b). Regional Committee for Europe Sixty-first session: European strategic action plan on antibiotic resistance. Verfügbar unter: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2014).
204. WHO-World Health Organization (2012a). Antimicrobial resistance. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance> (letzter Zugriff: 01.04.2015).
205. WHO-World Health Organization (2012b). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Verfügbar unter: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015).
206. WHO-World Health Organization (2014). Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2015).
207. WIdO-Wissenschaftliches Institut der AOK. (2013) Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland. Verfügbar unter: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html (letzter Zugriff: 01.04.2015).

208. Willems L, Denckens P, Philips H, Henriquez R, Remmen R (2012). Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *J Antimicrob Chemother.* 67(12):2997-3000.
209. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L (2010). Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* (10):CD007182.
210. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, Johnson J, Noreddin A, Harding GK, Nicolle LE, Hoban DJ (2005). NAUTICA Group: Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 26(5):380-8.
211. Zieschang M, Walter S (2015). Alles Cipro? Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden heute anders behandelt. *AVP.* 42(4):145-151.

15. Anhang

15.1 Lebenslauf

Name	Stanislava Dicheva Dicheva
Geburtsdatum	04.06.1984
Geburtsort	Plovdiv, Bulgarien
Staatsangehörigkeit	deutsch, bulgarisch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1990-1996	29. Grundschule „Dimitar Dimov“, Plovdiv, Bulgarien
1996-2002	Fremdsprachengymnasium „Plovdiv“, Plovdiv, Bulgarien
05/2002	Abitur (Note 1,04)

Hochschulbildung

09/2002-10/2007	Studium der Pharmazie an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
10/2007	2. Staatsexamen (Note 1,8)
07/2009	Pharmazeutische Prüfung (Note 3,0) und Approbation als Apothekerin durch die Regierung von Unterfranken

Praktika

03/2003 und 08/2003	Famulatur in der Sankt Georg-Apotheke, Würzburg
05/2008-04/2009	Pharmazeutisches Praktikum in der Mohren-Apotheke und in der VitaFit-Apotheke am Krankenhaus, Karlstadt am Main

Beruflicher Werdegang

- 08/2009-02/2016 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ab 2015: SOCIUM) der Universität Bremen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. rer. nat Gerd Glaeske, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung
- 09/2009-02/2016 Tätigkeit als angestellte Apothekerin in der Apotheke im real,- Habenhausen, Bremen
- seit 03/2016 Referentin Versorgung bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Promotion

- seit 11/2010 Promotion an der Universität Bremen bei Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske mit einer Arbeit zur „Theorie und Praxis der evidenzbasierten Medizin in der Antibiotikaverordnung bei Harnwegsinfekten bei Frauen“

Weiterbildung

- 09/2011 Grundkurs Evidenzbasierte Medizin, Lübeck
- 09/2012 Aufbaukurs Evidenzbasierte Medizin, Lübeck

15.2 Publikationsverzeichnis

Artikel

1. Peters H, Dicheva S, Fuchs D, Heyde I, Pötz A (2011). Wenn GKV-Patienten Statine privat verordnet werden. *Dtsch Apoth Ztg.* (4):72-73.
2. Dicheva S, Fuchs D, Heyde I, Peters H, Pötz A (2011). Wenn Tinnitus und Hörsturz zur Privatsache werden. *Dtsch Apoth Ztg.* (10):62-64.
3. Heyde I, Dicheva S, Fuchs D, Peters H, Pötz A (2011). Wann Medizinprodukte eine GKV-Leistung sind. *Dtsch Apoth Ztg.* (13):38-39.
4. Dicheva S, Fuchs D, Heyde I, Peters H (2011). Nicht verschreibungspflichtig: (k)ein Fall für die GKV? *Dtsch Apoth Ztg.* (20):50-55.
5. Peters H, Dicheva S, Fuchs D, Heyde I (2011). Tränen- und Speichelflüssigkeit für Kassenspatienten? *Dtsch Apoth Ztg.* (24):50-55.
6. Heyde I, Dicheva S, Fuchs D, Peters H (2011). Arzneimittel auf Rezept – für Kinder immer und kostenfrei? *Dtsch Apoth Ztg.* (28):72-74.
7. Dicheva S, Fuchs D, Heyde I, Peters H (2011). Wann ist ein Einzelimport (k)ein Fall für die GKV? *Dtsch Apoth Ztg.* (32):50-51.
8. Peters H, Dicheva S, Fuchs D, Heyde I (2011). Off label und immer wieder Streit um die Kostenübernahme. *Dtsch Apoth Ztg.* (36):66-69.
9. Heyde I, Dicheva S, Fuchs D, Peters H (2011). ACC und Co: keine Erstattung bei Apothekenpflicht? *Dtsch Apoth Ztg.* (40):114-117.
10. Dicheva S, Fuchs D, Heyde I, Peters H (2011). Wann werden Teststreifen für Typ-2-Diabetiker erstattet? *Dtsch Apoth Ztg.* (44):64-65.
11. Heyde I, Dicheva S, Fuchs D, Peters H (2011). Husten – eine Bagatelle? *Dtsch Apoth Ztg.* (48): 62-63.
12. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2012). Enterale Ernährung auf Rezept? *Dtsch Apoth Ztg.* (1):46-49.
13. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2012). Kuhmilchproteinallergien. *Dtsch Apoth Ztg.* (2):48-49.
14. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2012). Wie sich Zuzahlung und Mehrkosten errechnen. *Dtsch Apoth Ztg.* (5):66-69.
15. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2012). Privatsache Heuschnupfen? *Dtsch Apoth Ztg.* (9):52-54.
16. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2012). Schlafmittel keine Kassensleistung? *Dtsch Apoth Ztg.* (13):44-49.
17. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2012). Das Pentalong® -Problem. *Dtsch Apoth Ztg.* (19):55-59.
18. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2012). Hyaluronsäure und Co gegen Arthrose - Was hilft und was wird erstattet? *Dtsch Apoth Ztg.* (22):50-53.

19. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2012). Testosteron für jedermann? Warum die Substitution nicht generell erstattet wird. *Dtsch Apoth Ztg.* (26):48-52.
20. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2012). Rezeptpflichtige Externa keine Kassenleistung? *Dtsch Apoth Ztg.* (30):40-43.
21. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2012). Hormontherapie in den Wechseljahren. *Dtsch Apoth Ztg.* (34):42-45.
22. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2012). Kinder mit Neurodermitis: Wann sind Pflegeprodukte, wann Rezepturen verordnungsfähig? *Dtsch Apoth Ztg.* (39): 51-53.
23. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2012). Warzenmittel – keine Kassenleistung? *Dtsch Apoth Ztg.* (43):50-53.
24. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2012). Aut idem, aber wie? Austausch von Darreichungsform und Packungsgröße. *Dtsch Apoth Ztg.* (47):56-59.
25. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2013). Pille auf Kassenrezept: Wann erstattet die GKV, wann zahlt die Patientin? *Dtsch Apoth Ztg.* (4):38-41.
26. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2013). Alkohol in Arzneimitteln: Verordnung verboten? *Dtsch Apoth Ztg.* (8):48-49.
27. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2013). Verordnungsfähigkeit von Calcium und Vitamin D3. *Dtsch Apoth Ztg.* (12):72-75.
28. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2013). Leistung der gesetzlichen Krankenkasse? *Dtsch Apoth Ztg.* (18):40-43.
29. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2013). Lifestyle-Arzneimittel und die Frage der Erstattungsfähigkeit. *Dtsch Apoth Ztg.* (20):40-44.
30. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2013). Antidiarrhoika als GKV-Leistung. *Dtsch Apoth Ztg.* (24):48-51.
31. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2013). Mehrkosten für neuere inhalative Glucocorticoide. *Dtsch Apoth Ztg.* (27):42-43.
32. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2013). Zuzahlungen, Festbetrag und Mehrkosten. *Dtsch Apoth Ztg.* (27):78-79.
33. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2013). Abführmittel auf Rezept. *Dtsch Apoth Ztg.* (32):50-53.
34. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2013). Schutzimpfungen: Welche bezahlt die Krankenkasse? *Dtsch Apoth Ztg.* (35):64-67.
35. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2013). Abwehr auf Rezept? Verordnung von Umstimmungsmitteln und Immunstimulanzien. *Dtsch Apoth Ztg.* (40):46-49.
36. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2013). Privatvergnügen Sildenafil: Wissenswertes zu PDE-5-Inhibitoren. *Dtsch Apoth Ztg.* (44):42-45.

37. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2013). Oft verwendet, kaum verordnet: Verordnungsfähigkeit von Antiseptika und Desinfektionsmitteln. *Dtsch Apoth Ztg.* (50):44-47.
38. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Schmerz lass nach: Verordnungsfähigkeit von Analgetika-Kombinationen. *Dtsch Apoth Ztg.* (3):42-45.
39. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2014). Verschreibungsfreies auf Rezept: Ausnahmen vom gesetzlichen Verordnungsausschluss. *Dtsch Apoth Ztg.* (4):60-63.
40. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2014). Spritzen für den Rücken: Verordnungsfähigkeit von NSAR-Injektionen und weiteren Parenteralia. *Dtsch Apoth Ztg.* (9):40-43.
41. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Heilsames fürs Ohr Erstattungsfähigkeit von Otologika. *Dtsch Apoth Ztg.* (11): 40-43.
42. Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Homöopathie, Phytos oder Biochemie: Was bei zusätzlichen Kassenleistungen zu beachten ist. *Dtsch Apoth Ztg.* (15):28-31.
43. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Folsäure auf grünem Rezept: Wann Zusatzmedikation erstattet wird. *Dtsch Apoth Ztg.* (19):36-39.
44. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Johanniskraut bei Depression. Wann zahlt die Kasse die Therapie? *Dtsch Apoth Ztg.* (24):40-43.
45. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2014). Krank in Mund und Rachen. *Dtsch Apoth Ztg.* (28):32-33.
46. Peters H, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2014). Den Plagegeistern den Gar aus machen: Was gegen Kopfläuse hilft und verordnet werden darf. *Dtsch Apoth Ztg.* (32):36-39.
47. Dicheva S, Boeschen D, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2014). Befreit oder nicht befreit: Wann in der Schwangerschaft Zuzahlungen anfallen? *Dtsch Apoth Ztg.* (37):40-41.
48. Hinrichs A, Boeschen D, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2014). Rezepte vom Zahnarzt: Was zahlt die GKV? *Dtsch Apoth Ztg.* (41):58-61.
49. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2014). Narbenmittel auf Rezept: Wann Pflaster, Gele und Co. verordnet werden können. *Dtsch Apoth Ztg.* (46):40-41.
50. Heyde I, Boeschen D, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2015). Alt bewährt, aber selbst bezahlt: Zur Verordnungsfähigkeit traditioneller Arzneimittel. *Dtsch Apoth Ztg.* (6):36-39.
51. Peters H, Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A (2015). Wer zahlt die Eisensubstitution? *Dtsch Apoth Ztg.* (12):30-31.
52. Heyde I, Dicheva S, Hinrichs A, Peters H (2015). Gegen Juckreiz und Schmerzen: Zahlt die Kasse Hämorrhoidenmittel? *Dtsch Apoth Ztg.* (16):34-35.

53. Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2015). Zahlt nach dem Switch die Kasse? Änderung der Verordnungsfähigkeit von Limptar. Dtsch Apoth Ztg. (19):34-35.
54. Hinrichs A, Dicheva S, Heyde I, Peters H (2015). Mehrkosten sorgen oft für Diskussionen: AVP über Festbetrag. Dtsch Apoth Ztg. (32):34-35.
55. Dicheva S, Heyde I, Hinrichs A, Peters H (2015). Wer zahlt die Kinderwunschbehandlung? Dtsch Apoth Ztg. (36):70-71.

Beiträge in Sammelbänden

1. Dicheva S (2011). "Antibabypille". In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011. (8):89-112. St. Augustin: Asgard-Verlag.
2. Dicheva S (2012). Lipidsenker. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2012. (14):148-170. St. Augustin: Asgard-Verlag.
3. Dicheva S (2013). Thrombozytenaggregationshemmer. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2013. (20):106-131. St. Augustin: Asgard-Verlag.
4. Glaeske G, Dicheva S, Tholen K (2012). Antibiotikaaanwendung bei Kindern – Theorie und Praxis. In: Böcken J, Braun B, Repschläger U (Hrsg.). Gesundheitsmonitor 2012. 205-225. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung.
5. Dicheva S (2014). Orale Antikoagulanzen. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2014. (26):73-106. St. Augustin: Asgard-Verlag.
6. Dicheva S (2015). Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK-Arzneimittelreport 2015. (32):107-137. St. Augustin: Asgard-Verlag.
7. Glaeske G, Dicheva S, Sauer K (2015). Apotheke – ein moderner Supermarkt? In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R (Hrsg.). Gesundheitsmonitor 2015. 80-97. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung.

15.3 Abstract

The aim of this PhD thesis is to analyze the medical care of adult women in Germany suffering from uncomplicated urinary tract infections, as these are the most common bacterial infections encountered in ambulatory care settings.

Acute uncomplicated cystitis is one of the most common indications for prescribing of antimicrobials to otherwise healthy community-dwelling women. Antimicrobial use, whether appropriate or inappropriate, leads to a continuing increase in antimicrobial resistance.

The use of administrative data from statutory health insurance funds offers great opportunities to assess information about the antibiotic prescribing and it may allow concordance with prescribing guidelines to be assessed.

First, computerized literature searches and a review of international MEDLINE-published literature concerning uncomplicated urinary tract infections and antimicrobial resistance in uropathogens have been conducted.

Second, epidemiological data were collected as a basis for the following analyses. Based on diagnosis claims data 7,3 % of the BARMER GEK women population, aged 12 years and older, had at least once an urinary tract infection in the year 2013, 1,7 % had at least once cystitis and 0,16 % had at least once pyelonephritis.

Despite published national and international guidelines for the optimal selection of an antimicrobial agent and the duration of therapy, this study demonstrated a wide variation in prescribing practices. Most patients with urinary tract infection were not treated according to the current guidelines. A broad regional variability in antimicrobial prescribing among the German federal states has been manifested, particularly in the prescribing rates of fluoroquinolones. The prescribing rates of fluoroquinolones for cystitis varied 2013 among the different age groups between 27 and 40 %.

An optimal approach to therapy must include consideration of antimicrobial resistance and collateral damage such as the selection of drug-resistant organisms and colonization or infection with multidrug-resistant organisms. This could be achieved by evidence based guidelines and a constant monitoring of the antimicrobial prescribing. Informational programs should be initiated to raise the physicians' awareness of the problem of antimicrobial resistance and improve their guideline adherence.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich

- 1) diese Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe,
- 2) keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe und
- 3) die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift