

Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz von Escherichia coli bei Harnwegsinfektionen 2022



März 2023

Um eine weiterhin wirksame, kalkulierte, antibiotische Therapie bei bakteriellen, ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen zu gewährleisten, informieren wir Sie hiermit über das regionale Erregervorkommen und die Resistenzsituation im niedergelassenen Bereich.

Das Erregerspektrum der letzten Jahre zeigt insgesamt unveränderte Anteile potentiell uropathogener Erreger. Auch im Jahr 2022 wird das Erregerspektrum der eingesandten Urine und Urikulture durch Escherichia coli (*E. coli*) dominiert (Tab.1). Grundlage der Auswertungen bildeten wie in den Jahren zuvor mögliche HWI-Erreger, d.h. nicht-HWI Erreger wie z.B. Koagulase-negative Staphylokokken (außer *S. saprophyticus*) oder auch andere Kommensalen des Harntrakts wurden nicht berücksichtigt

Von den untersuchten Materialien aus dem Jahr 2022 zeigten circa 92% der Proben ein Erregerwachstum in **signifikanter Keimzahl** von $\geq 10^3$ KBE/ml. In **etwa der Hälfte** der Fälle (57,3%) gab es einen **Einzelerręgernachweis** (Reinkultur) und bei etwa einem Drittel (34%) fanden sich zwei und mehr Erreger (DD: Kontamination, bei Mittelstrahlurinen ein häufiges bzw. bekanntes Problem). Um eine optimalen Materialgewinnung zu gewährleisten, steht Ihnen hierzu unser Patientenflyer „Gewinnung von Mittelstrahlurin“ unter <https://www.amedes-group.com/service/materialien-zum-download/>¹ zur Verfügung.

Tabelle 1 Erregerspektrum Urin/Urikult, Zeitraum 01.01.2022 bis 31.12.2022 und der Jahre 2021/2020

Erreger-Gruppe	2022	2021	2020
<i>Enterobacterales</i>	%	%	%
Escherichia coli	67,3	67,4	66,7
Klebsiella spp.*	12,3	11,4	11,2
Proteus spp.	8,7	10,3	9,2
Citrobacter spp.	4,2	3,8	3,3
Enterobacter spp.	3,3	2,8	3,4
Morganella morganii	2,3	2,3	2,0
Serratia spp.	0,5	0,5	0,4
<i>Nonfermenter</i>			
Pseudomonas aeruginosa	3,2	3,3	3,3
Acinetobacter baumannii	0,3	0,3	0,3
Stenotrophomonas maltophilia	0,2	0,2	0,1

¹ Direkter download des Patientenflyer: https://www.amedes-group.com/fileadmin/content/Service/Patientenflyer/573910_FL_Mittelstrahlurin_blaue_211216.pdf

Erreger-Gruppe	2022	2021	2020
<u>Enterococcus spp.</u>			
Enterococcus faecalis	27,9	27,7	26,9
Enterococcus faecium	1,0	1,0	0,8
Enterococcus faecium (VRE**)	0,1	0,1	0,1
Aerococcus urinae	1,2	0,9	0,3
<u>Staphylococcus spp.</u>			
Staphylococcus saprophyticus	1,2	1,6	0,6
Staphylococcus aureus MSSA***	3,0	2,7	2,5
Staphylococcus aureus MRSA***	0,3	0,4	0,2
<u>Streptococcus spp.</u>			
Streptococcus agalactiae	5,5	6,0	5,6
*spp. = spezies (Plural); taxonomisch: Zusammenfassung verschiedener Arten derselben Gattung			
**VRE = Vancomycin-resistenter E. faecium			
*** MSSA = Methicillin-sensibler, MRSA = Methicillin-resistenter S. aureus			

Erregerempfindlichkeit E. coli

Auch die Empfindlichkeitsprüfung für *E. coli* des Jahres 2022 spiegelt das unveränderte Resistenzniveau der letzten Jahre wider (vgl. Abb.1 und 2.).

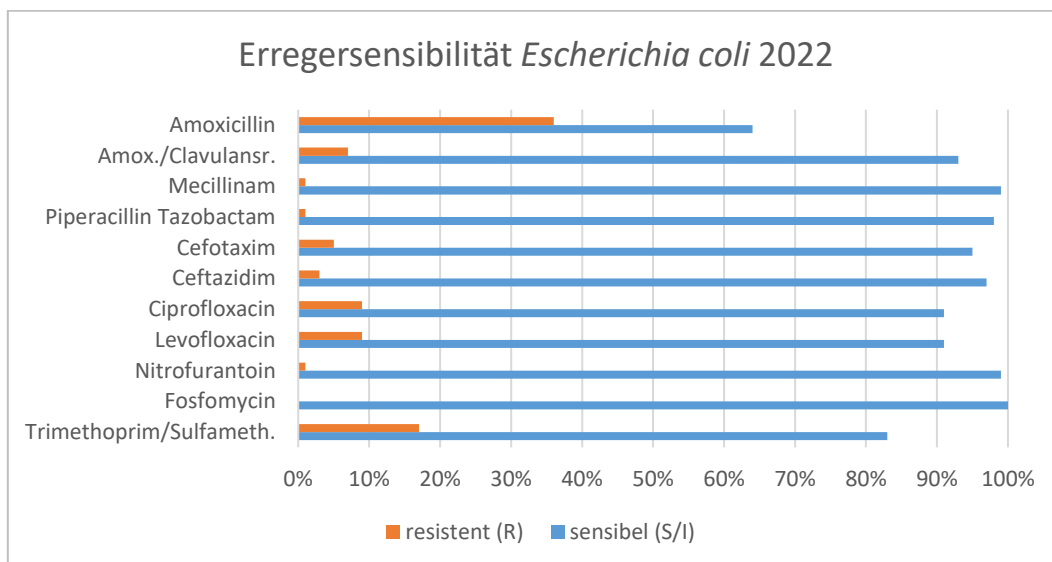


Abbildung 1 Erregersensibilität *Escherichia coli* 2022- Bewertung nach EUCAST Version 12.0 (Ausnahme Fosfomycin, s.u.); unter dem Begriff sensibel sind die Isolate gemäß der EUCAST Bewertung sensibel (S) und sensibel bei erhöhter Exposition (I) bzw. resistent (R) zusammengefasst. Hinweis: Amox. /Clavulansäure hat hierbei einen für die p.o. Anwendung für unkomplizierte Zystitis höheren Grenzwert ($R > 32 \text{ mg/l}$) als für sonstige Anwendungen ($R > 8 \text{ mg/l}$)! Dies ist für den Vergleich mit anderen Daten wichtig zu beachten! Ausnahme: Fosfomycin(-Trometamol) Bewertung zur oralen Anwendung für unkomplizierte Zystitis mit einer MHK von 8 mg/l anstelle der zuvor geltenden 32 mg/l erfolgt erst ab 2023 (s. Text)!

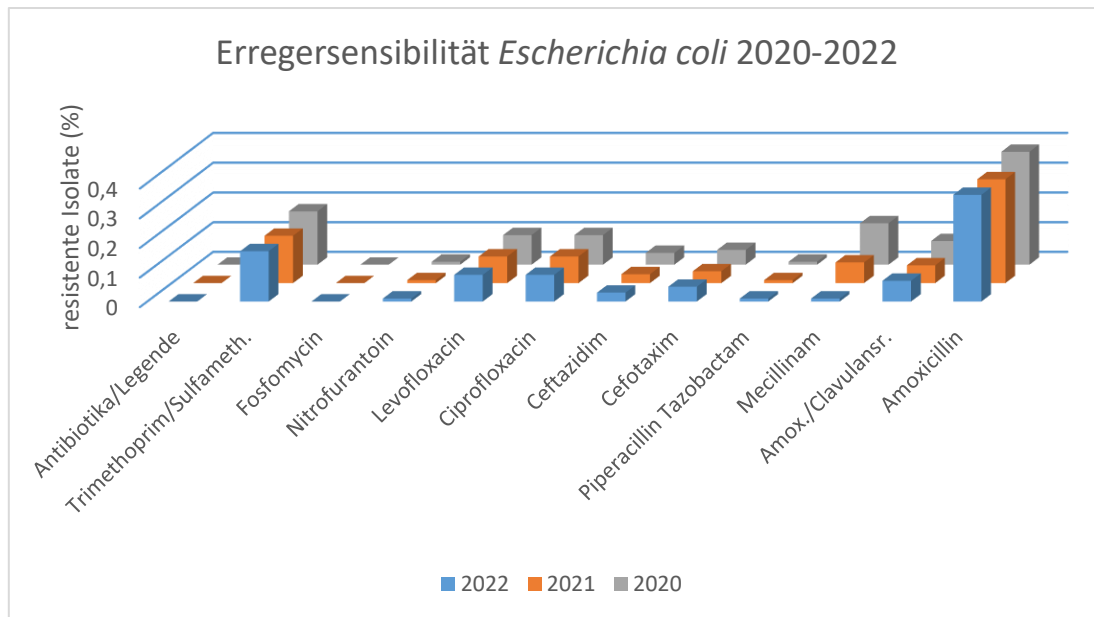


Abbildung 2 Erregersensibilität *Escherichia coli* 2020-2022- Bewertung nach EUCAST Version 12.0; Isolate gemäß der EUCAST Bewertung resistent (R)

Der höchste Resistenzanteil zeigte sich erneut bei Amoxicillin mit 38%, mit unverändert geringer Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure mit 7%. Somit liegt der Anteil Amoxicillin-Clavulansäure resistenter Isolate im Vergleich zu 2015/16 erhobenen Daten des RKI unterhalb des bundesweiten Durchschnitts [1]. Neuere Daten hingegen zeigen vergleichbare Resistenzanteile für unkomplizierte Harnwegsinfekte [2]. Generell ist der Vergleich verschiedener Resistenzdaten kritisch zu werten, da auch innerhalb eines Regelwerks (z.B. EUCAST) unterschiedliche Bewertungskriterien der Empfindlichkeitstestungen für einzelne Substanzen (z.B. zur i.v. vs. orale Anwendung bei unkomplizierter Zystitis) vorliegen und Ergebnisse nur bei Verwendung der übereinstimmenden Grenzwerte vergleichbar sind.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf die aktuellen EUCAST Breakpoints für orale **Aminopenicilline bei Enterobakterien** [3] und der Etablierung von insgesamt 12 verschiedenen Bewertungen für die Substanzen Amoxicillin (-Clavulansäure) /Ampicillin (-Sulbactam) hinweisen. Um einen übersichtlichen Befund zu gewährleisten, erfolgt die Reportierung bei Urinen und Urinkulturen im niedergelassenen Bereich lediglich für die Grenzwerte von Aminopenicillinen für **unkomplizierte HWI und orale Anwendung** [4]. Um zudem Kontinuität der Befunde beizubehalten, erfolgt die Bewertung sensibler Isolate für Amoxicillin weiterhin mit der Bezeichnung „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition/Dosis) entsprechend einer zuvor gültigen NAK-Empfehlungen [5].

Die insgesamt günstige Resistenzlage für weitere Betalaktam-Antibiotika besteht auch im letzten Jahr mit einem Anteil von >95% empfindlichen Isolaten. Der erhöhte Anteil von 99% bei **Mecillinam** empfindlichen Isolaten im Vergleich zu 93% in 2021 und 86% in 2020 ist wahrscheinlich auf eine Herstellerbedingte Umstellung des Testverfahrens im letzten Jahr zurückzuführen.

Auch die Resistenzraten für Fluorchinolone bleiben mit 9% fortwährend unter dem bundesweiten Durchschnitt (zur Verwendung s. Rote-Hand-Brief [6]).

Unverändert zu den Jahren zuvor ergab auch die Empfindlichkeitsprüfung weiterer Antibiotika stabil niedrige bzw. keine Resistenzanteile für **Nitrofurantoin** (1%)² und **Fosfomycin** (0%). Durch die bei uns ab 03/2023 herstellerbedingte Anpassung der Grenzwerte für Fosfomycin(-Trometamol) für die orale

² Anmerkung: da Nitrofurantoin eine Leitlinien-empfohlene Substanz ist, gemäß EUCAST allerdings nur ein Grenzwert für *E. coli* für unkomplizierte Zystitis verfügbar ist, bewerten wir andere Enterobacterales nach dem *E. coli* Grenzwert

Anwendung von ≤ 8 mg/l (zuvor bisher ≤ 32 mg/l; vgl. hierzu Laborinformation „Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz von Escherichia coli bei Harnwegsinfektionen 2020“), ist ein Anstieg Fosfomycin-resistenter Isolate in 2023 zu erwarten.



Bei bekannter globaler Zunahme Carbapenem resistenter Enterobacterales (**CRE**) konnten im Rahmen unserer Resistenztestungen im letzten Jahr nur zwei *E.coli* Isolate mit einer Carbapenemase vom Typ **OXA-244** und dem Nachweis einer Metallo-Betalaktamase vom Typ **NDM-5** nachgewiesen werden [7]. Für beide Carbapenemasen wurden im letzten Bericht des nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger ein erstmaliger Rückgang seit 2013 dargelegt [8]. Eines der Isolate (*E. coli*-Isolat mit NDM-5 Nachweis) zeigte zudem Resistenzen gegenüber neueren Substanzen wie z.B. dem Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol. Die zunehmende Beobachtung von Resistenzen bei dieser erst seit 2020 zugelassenen Substanz [9,10] machen deutlich, wie

wichtig der rationale Einsatz antiinfektiver Therapien in der Zukunft sein wird.

Ihre Ansprechpartner

Für weitere Informationen oder Fragen stehen Ihnen folgende Ansprechpartner zur Verfügung:

- Herr PD Dr. Probst-Kepper (Tel: 05205/7299-2112)
- Frau Dr. Stefanie Witzke (Tel: 05205/7299-2109)

Literatur

[1] Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, Krenz-Weinreich A, Kalka-Moll W, Oberdorfer K, Schmiemann G, Eckmanns T: Antibiotic-resistant *E. coli* in uncomplicated community-acquired urinary tract infection—a prospective cohort study from 2015/16 (the SARHA study) compared with data from the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 494–500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494

[2] Kresken M, Pfeifer Y, Wagenlehner F, Werner G, Wohlfarth E, Therapy OBOSG'ROTPESFI. Resistance to Meropenem and Nine Other Antibiotics for Oral Use in *Escherichia coli* Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20. *Antibiotics* (Basel). 2022 May 31;11(6):751. doi: 10.3390/antibiotics11060751. PMID: 35740157; PMCID: PMC9220249.

[3] "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>."

[4] „Neue Breakpoints für orale Aminopenicilline – Vorschläge zur Umsetzung“ zu finden unter: <https://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/nak-dokumente/grenzwerte.html>

[5] „Version 1.3 -Von EUCAST abweichende Grenzwerte für Amoxicillin bei Enterobakterien“ zu finden unter: <https://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/nak-dokumente/grenzwerte.html>

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

[7] Karakostas S, I Kritsotakis E, Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: A systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, 75, 271–282.

[8] Pfennigwerth N, Schauer J: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger - Zeitraum 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021, Epid Bull 2022;19:3-9 | DOI 10.25646/10034

[9] Karakonstantis, S.; Rousaki, M.; Kritsotakis, E.I. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. Antibiotics 2022, 11, 723. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11>

[10] Klein S, Boutin S, Kocer K, Fiedler MO, Störzinger D, Weigand MA, Tan B, Richter D, Rupp C, Mieth M, Mehrabi A, Hackert T, Zimmermann S, Heeg K, Nurjadi D. Rapid Development of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-resistant Enterobacter cloacae During Therapy Is Associated With Heterogeneous Mutations in the Catecholate Siderophore Receptor cirA. Clin Infect Dis. 2022 Mar 9;74(5):905-908. doi: 10.1093/cid/ciab511. PMID: 34079986; PMCID: PMC8906715.