

Antje Bergmann, Jenny Petermann, Sören Funck, Martina Bothur, Katrin Flohrs, Falko Tesch, Jens Weidner, Henna Riemenschneider, Antibiotikaverordnungen in der ambulanten hausärztlichen und gynäkologischen Versorgung in Sachsen am Beispiel unkomplizierter Zystitis – das Projekt AvoZyst, in: Spitzenforschung in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Innovationen und Auszeichnungen 2022, hrsg. von der ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim 2022, S. 8 – 12.

Antibiotikaverordnungen in der ambulanten hausärztlichen und gynäkologischen Versorgung in Sachsen am Beispiel unkomplizierter Zystitis – das Projekt AvoZyst

PROF. DR. ANTJE BERGMANN¹, JENNY PETERMANN M.SC.¹, DR. SÖREN FUNCK², MARTINA BOTHUR¹, DR. KATRIN FLOHRS³, FALKO TESCH M.SC.⁴, DIPL.-PFLEGEW. (FH) JENS WEIDNER M.P.H.⁵, DR. HENNA RIEMENSCHNEIDER, M.A., M.P.H.¹

1 Bereich Allgemeinmedizin,
Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus,
Technische
Universität Dresden,
Dresden, Deutschland

2 Berufsverband der Frauenärzte e.V. Landesverband Sachsen,
Deutschland

3 Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA) Sachsen, Dresden,
Deutschland

4 Institut für Medizinische Informatik und Biometrie,
Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus,
Technische
Universität Dresden,
Dresden, Deutschland

5 Zentrum für Medizinische Informatik,
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
Dresden, Dresden,
Deutschland

EINLEITUNG

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt (uHWI) gehört zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulanten Bereich bei Patientinnen von Frauen- und Hausärzten [1]. Oft schließt sich eine Antibiotika-Verordnung (AB-Verordnung) an, jedoch erfolgt eine kalkulierte Antibiose leitliniengerecht ohne mikrobiologische Urinuntersuchung [2, 3]. Repräsentative, regionale Daten zum Erregerspektrum und zur Resistenzsituation bei uHWI verursachenden Keimen fehlen.

Antibiotika (AB) sind sehr häufig ambulant verordnete Medikamente [4]. Der vielfache Einsatz von AB ist verbunden mit Über- und/oder Fehlversorgung sowie Resistenzentwicklungen. Zwar wird seit 2012 eine Reduktion der ambulant verordneten AB in Deutschland sowie europaweit beobachtet, jedoch werden weiterhin Breitbandantibiotika wie Cephalosporine, Makrolide und Fluorchinolone rezeptiert. Diese sollten jedoch komplizierten Verläufen vorbehalten sein [1, 5, 6, 7]. Es besteht demnach ein Optimierungsbedarf bei Auswahl und Häufigkeit der AB-Verordnung unter anderem bei uHWI [1, 5].

Ziel der AvoZyst-Studie war es, sowohl das regionale Erregerspektrum und die Resistenzsituation bei uHWI zu untersuchen, als auch das AB-Verordnungsverhalten der sächsischen Haus- und Frauenärzte zu beschreiben, um ggf. Therapieempfehlungen diesen regionalen Gegebenheiten anzupassen und evidenzbasiert Patientinnen zu behandeln.

Die Studie wurde unter der Federführung des Bereiches Allgemeinmedizin der Technischen Universität Dresden (TUD) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) Landesverband Sachsen, der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung am Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der TUD, der Sächsischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin e.V. (SGAM) durchgeführt und vom Sächsischen Ministerium für Soziales und Verbraucherschutz gefördert.

METHODIK

Die AvoZyst-Studie wurde als eine analytische Beobachtungsstudie im Mixed-Methods-Ansatz von Februar 2020 bis November 2021 durchgeführt (s. **Abb. 1**). Die teilnehmenden sächsischen niedergelassenen Frauen- und Hausärzte wurden überwiegend durch Netzwerke des Bereiches Allgemeinmedizin der TUD, der SGAM sowie des BVF Landesverband Sachsen rekrutiert. Die Arztpraxen rekrutierten volljährige Patientinnen mit Symptomen oder dem Verdacht einer Harnwegsinfektion ohne Vorliegen einer Nieren-Vorerkrankung, eines Diabetes mellitus oder einer aktuell bestehenden Schwangerschaft.

Nach Einwilligung der Patientinnen wurde prospektiv während der Anamnese ein Fragebogen zur Symptomatik und zum AB-Verordnungsverhalten durch den Arzt ausgefüllt. Anschließend folgte eine mikrobiologische Urinuntersuchung. Zusätzlich wurden retrospektiv uHWI-Episoden mit Diagnostik und Therapie der letzten 24 Monate erfasst.

Eine zustimmende Bewertung der Ethikkommission der TUD sowie der Sächsischen Landesärztekammer lag vor (EK 564122019).

ERGEBNISSE

Es wurden vom Februar 2020 bis November 2021 Patientinnen bei 24 Gynäkologen und 36 Hausärzten rekrutiert. Von den Hausärzten der Studie waren 17 weiblich und 19 männlich, bei den Frauenärzten waren 7 männlich, 17 weiblich. Das Alter der teilnehmenden Ärzte war im Mittel 48,1 Jahre (SD 9,5). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des mittleren Alters zwischen beiden Facharztgruppen (t-Test: $p=0,137$).

Eingeschlossen wurden 486 Patientinnen. Von diesen wurden 26 nachträglich wegen des Vorliegens von Ausschlusskriterien ausgeschlossen. So konnten 460 Patientinnen für weitere Analysen berücksichtigt werden. Von 454 der Probandinnen lag eine verwertbare Urinkultur vor.

Die Studienpatientinnen waren im Mittel 47,2 (SD 18,6) Jahre alt. Patientinnen der Frauenärzte waren im Mittel etwas jünger als Patientinnen der Hausärzte (45,3 vs. 48,4 Jahre, T-Test $p=0,079$). Über ein Drittel der Patientinnen (35,4%) befand sich in der Altersklasse 30 – 49 Jahre, fast ein Drittel (30,2%) in der Altersklasse 50 – 69 Jahre (s. **Abb. 2**). Die unter 30-jährigen machten 19,1% und die 70+ Jährigen 15,2% aus.

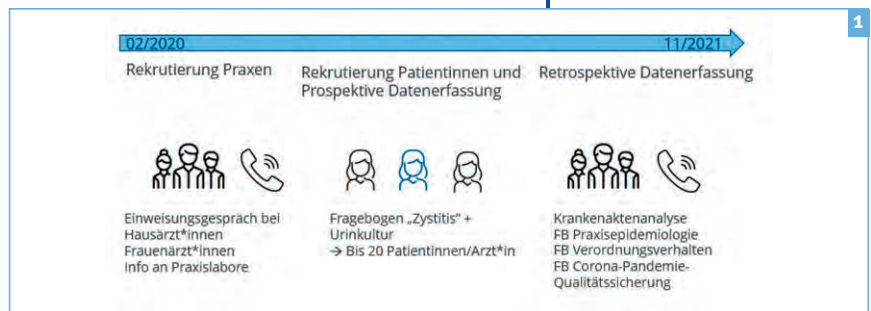
Die aktuellen Krankheitsbeschwerden wurden erfragt. Gesteigerter Harndrang (89,9%) und erhöhte Häufigkeit, Wasserlassen zu müssen (87,7%) sowie Brennen beim Wasserlassen (84,1%) waren die häufigsten. Vaginale Symptome, wie erhöhter Scheidenausfluss oder Juckreiz und/oder Irritationen, gaben signifikant mehr gynäkologische Patientinnen an (χ^2 -Test: $p=0,00$).

In 96,7% aller Fälle erfolgte ein Urinstreifentest. Eine Sonographie wurde in 75 Fällen (bei Hausärzten 2,5%, bei Frauenärzten 16,3%), eine Urinmikroskopie bei 32 Patientinnen durchgeführt (Hausärzte 6,3%, Frauenärzte 8,0%). Ein positiver Leukozytennachweis im Urinstreifentest lag bei 351 von 410 Fällen vor (bei Hausärzten bei 89,9%; Frauenärzten bei 77,5%).

Bei 309 Proben (68%) von 454 konnte ein bakterieller Erreger nachgewiesen werden. Steril waren 22 (4,8%), ein Viertel ($n=123$, 26,7%) war kontaminiert oder wies urogenitale Flora auf.

Der häufigste Erreger war mit 77,7% *E. coli*. Weitere Spezies waren: *E. faecalis* (8,4%), *S. saprophyticus* (8,1%), *S. agalactiae* (4,5%) *K. pneumoniae* (3,6%) und *P. mirabilis* (4,2%). In allen Altersgruppen war *E. coli* dominant. *S. saprophyticus* wurde bei jungen Patientinnen (18 – 29 Jahre) signifikant häufiger (χ^2 -Test: $p<0,01$) nachgewiesen. Zwischen den Gruppen der prä- und postmenopausalen Patientinnen (<50 Jahre und ≥ 50 Jahre) gab es keine signifikanten Unterschiede in den nachgewiesenen Spezies.

Für die *E. coli*-Isolate lag der Resistenzanteil gegenüber Nitroxolin und Nitrofurantoin bei 0,0%, gegenüber Fosfomycin 2,1% (95% KI: 0,1 – 4,2) und gegenüber Trimethoprim 20,5% (95% KI: 15,1 – 25,8). Die Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin lag bei 2,3% (95% KI: 0,3 – 4,2), gegenüber Levofloxacin bei 3,1% (95% KI: -0,4 – 5,8) und gegenüber Cotrimoxazol bei 16,5% (95% KI 11,7 – 21,4).



Für Ampicillin wurde eine Resistenzrate von 32,9% (95% CI 26,5 – 39,2) und für Amoxicillin/Clavulansäure von 21,9% (95% CI: 16,6 – 27,2) festgestellt.

Vergleicht man die in der AvoZyst-Studie gefundenen Resistenzraten bei einem uHWI mit Daten aus dem Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) Sachsen (6) (die wahrscheinlich überwiegend komplizierte HWI abbilden, Bewertung nach EUCAST (2019)), sind die gefundenen Resistenzraten gegenüber den meisten Substanzen in AvoZyst erwartungsgemäß niedriger (mit Ausnahme von Fosfomycin). Besonders deutlich ist der Unterschied bei den Fluorchinolonen, bei den Cephalosporinen, bei Amoxicillin mit Betalaktamaseinhibitor sowie Trimethoprim (s. **Abb. 3**).

Zudem wurde das AB-Verordnungsverhalten der Fachärzte für den uHWI untersucht. Bei ca. zwei Drittel (68,9%) der 460 Patientinnen wurde ein AB rezeptiert. Hausärzte verordneten signifikant häufiger ein AB als die teilnehmenden Frauenärzte (76,0% vs. 58,0%; χ^2 -Test: $p<0,01$).

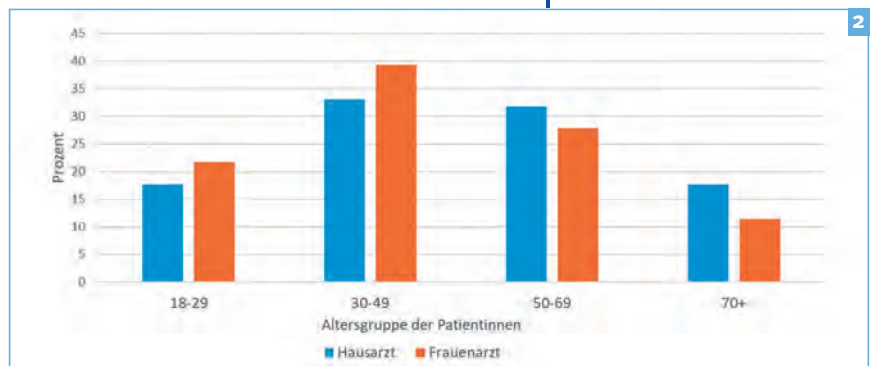
Wenn ein AB angewandt wurde, wurde in 75,7% der Fälle ein AB der 1. Wahl (u. a. 61,8% Fosfomycin, 9,8% (Piv-) Mecillinam, 2,5% Trimethoprim) und

Abbildung 1

■ Ablauf und Durchführung der AvoZyst-Studie

Abbildung 2

■ Altersgruppen der teilnehmenden Patientinnen in Haus- und Frauenarztpraxen



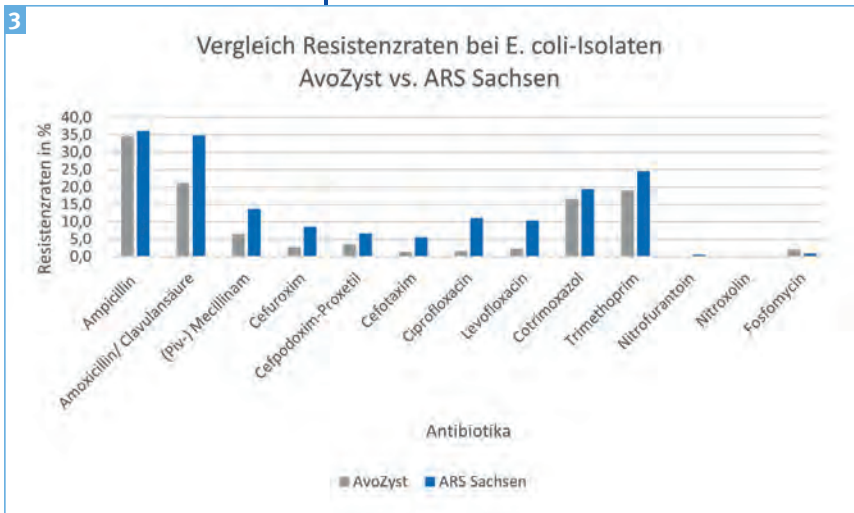


Abbildung 3
■ Vergleich Resistenzraten bei *E. coli*-Isolaten aus Urinproben: AvoZyst vs. ARS Sachsen

bei 22,4% ein AB der 2. Wahl (u. a. 4,7% Cephalosporine, 7,9% Trimethoprim/Sulfamethoxazol, 9,8% Fluorchinolone) (s. **Abb. 4**) verordnet.

Nach Gründen für die AB-Verordnung (s. **Tab. 1**) gefragt, gaben die Studienärzte beider Fachrichtungen die medizinische Notwendigkeit am häufigsten an. Einige der angegebenen Gründe (u. a. Verkürzung der Konsultationszeit, Vermeidung einer

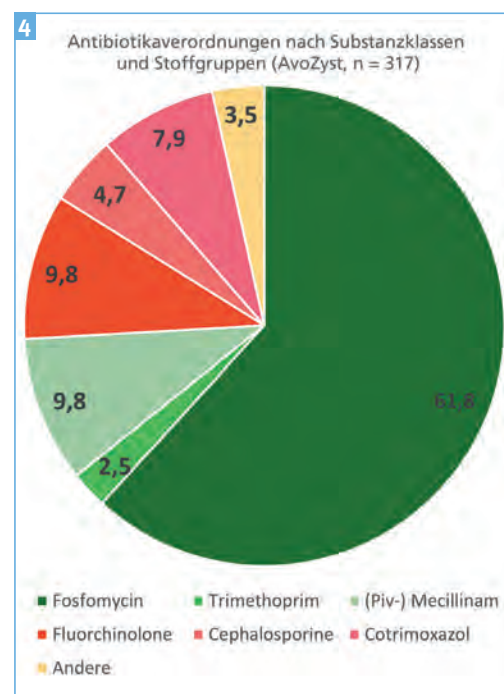


Abbildung 4
■ Antibiotikaverordnungen nach Substanzklassen und Stoffgruppen (AvoZyst, n = 317)

Wiedervorstellung) wurden weniger von Frauenärzten als von Hausärzten angegeben. Jeweils ca. ein Drittel der Ärzte in beiden Facharztgruppen gaben Beschwerdelinderung oder den Wunsch nach baldiger Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit als Verordnungsgrund an.

Zusätzlich zu einem AB oder alleinig wurden Analgetika verordnet. Von Hausärzten in 34,9% der Fälle und bei Frauenärzten in 26,3% der Fälle. Am häufigsten wurde Ibuprofen als ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) mit 53,8% empfohlen, sowie Metamizol (Novaminsulfon) in 25,9% und Paracetamol in 12,6% der Fälle.

DISKUSSION

In der vorliegenden AvoZyst-Studie wurde bei 69% der Patientinnen mit uHWI ein AB verordnet. Im Vergleich zu nationalen Daten, die auf HWI-Zahlen basieren und in einzelnen Bezirken der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen sehr stark variieren, lag diese Rate höher (Verordnungsdurchschnitt der BRD mit 57,5%) [1]. Die aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin [7] empfehlen, wegen des geringen Risikos eines abwendbar schweren Verlaufes bei uHWI eine symptomatische Therapie zu erwägen. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie und das ESAC-Net dagegen empfehlen eher eine Antibiose [8, 9]. In der AvoZyst-Studie verordneten Dreiviertel (76%) aller teilnehmenden Hausärzte und ca. die Hälfte der Frauenärzte (58%) ein AB. Dieser Unterschied war signifikant (χ^2 -Test: $p < 0,01$). Einschränkend jedoch können zu möglichen »delayed prescribings« keine Aussagen getroffen werden, da sie möglicherweise in diese Verordnungsrate inkludiert sind und nicht explizit in der AvoZyst-Studie erfasst wurden. Zudem spielt eventuell der Hawthorne-Effekt eine Rolle. Dieser besagt, dass Teilnehmer ihr natürliches Verhalten ändern können, wenn sie wissen, dass sie Teilnehmer einer Studie sind. Die Auswirkungen der Pandemie auf diese Studie sind ebenso in Betracht zu ziehen. Eventuell haben die subjektiv weniger Erkrankten den Arzt nicht aufgesucht. Hierzu fehlt jedoch die Vergleichsgruppe. Die konsultierten Ärzte beider Fachgruppen führten in 96,7% der Fälle einen Urinstreifentest durch. Dies hat vermutlich einen unmittelbaren Einfluss auf die empfohlene Therapie, da ein Leukozytennachweis oder »Nitrit positiv« einen vorliegenden uHWI impliziert.

Die AvoZyst-Studie zeigt, dass in Sachsen vor allem Mittel der 1. Wahl (Fosfomycin, (Piv-)Mecillinam) verordnet wurden, was auch den Leitlinienempfehlungen [7] entspricht. Zudem wurden Fluorochinolone häufig verordnet – auch in den höheren Altersgruppen. Basierend auf den Ergebnissen zum Erregerspektrum und zur regionalen Resistenzsituation sind jedoch angepasste Empfehlungen zur kalkulierten antibiotischen Therapie beim uHWI für Sachsen notwendig: Begründet durch die hohen Resistenzraten bei Trimethoprim (20,5 %; 95 % KI: 15,1 – 25,8), sollte dies in Sachsen nicht als AB der 1. Wahl verwendet werden, da die aktuelle und regionale Resistenzrate nun bekannt ist und diese über 20 % beträgt. Der am zweithäufigsten nachgewiesene Keim war *S. saprophyticus* (8,1 %), der eine intrinsische Resistenz gegenüber Fosfomycin, Ampicillin und (Piv-)Mecillinam aufweist. Er wurde vor allem bei jüngeren Frauen nachgewiesen und scheint mit sexueller Aktivität assoziiert zu sein. Ein negatives Nitritergebnis im Urinstreifentest kann ein Hinweis auf eine Infektion mit *S. saprophyticus* sein, in diesem Fall sollten Nitroxolin oder Nitrofurantoin verordnet werden.

Diese regional für Sachsen angepassten Empfehlungen zur kalkulierten antibiotischen Therapie beim uHWI wurden mit den Kooperationspartnern sowie teilnehmenden Ärzten entwickelt und konsentiert. Die Therapieempfehlungen sind in einem »Entscheidungsbaum« zusammengefasst. Dieser soll als Ergänzung zur DEGAM Leitlinie »Brennen beim Wasserlassen« für sächsische Frauenärzte und Hausärzte als Entscheidungshilfe zur Verfügung stehen und ist unter: <https://tud.link/iuiz> abrufbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Studie konnte ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der ambulanten Versorgung sächsischer Patientinnen mit uHWI-Symptomatik geleistet werden. Kenntnis der regionalen Resistenzlage und eine partizipative Entscheidungsfindung über die jeweiligen Verordnungen können helfen, Fehl- bzw. Überversorgung zu reduzieren.

LITERATUR

1. Schulz M., Kern W.V., Hering R., Schulz M., Bätzing-Feigenbaum J. Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionskrankheiten in 2009 – Teil 1 und 2. Berlin; 2014.

Ich verordne der Patientin ein Antibiotikum:	Facharzttrichtung			
	Hausarzt		Frauenarzt	
	N	%	N	%
weil es aus der Indikation heraus notwendig ist	30	96,7	18	85,7
um die Konsultationszeit zu reduzieren	11	36,6	0	0,0
um eine Wiedervorstellung zu vermeiden	16	53,3	1	4,8
um »auf der sicheren Seite« zu stehen	5	16,7	2	9,5
um den Patientenwunsch bei Beschwerden/Schmerzen nachzukommen	11	36,7	7	33,3
um den Patientenwunsch nach baldiger Arbeitsfähigkeit nachzukommen	13	43,3	7	33,3

2. Wagenlehner F.M.E., Hoyme U.B., Kaase M., Fünfstück R., Naber K.G., Schmiemann G. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Dtsch Arztebl International. 2011;108 (24):415-23.
3. Klingeberg A., Noll I., Willrich N., Feig M., Emrich D., Zill E., et al. Antibiotikaresistenz von E. coli bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion. Dtsch Arztebl International. 2018;115(29-30):494-500.
4. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit P-E-GfCeV. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence. 2016.
5. Holstiege J., Schulz M., Akmatov M.K., Steffen A., Bätzing J. Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie. Berlin; 2019.
6. LUA LfdG-uVS. Antibiotika-Resistenz-Surveillance, ARS Sachsen Bericht 2018. Dresden: Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen; 2019.
7. DEGAM DGfAuF. Brennen beim Wasserlassen. S3-Leitlinie und Anwederversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. Berlin 2018.
8. DGU. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Kurzversion 1.1.-2. 2017.
9. Adriaenssens N., Coenen S., Tonkin-Crine S., Verheij T.J., Little P., Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. BMJ quality & safety. 2011;20(9):764-72.

Tabelle 1

■ Zustimmung der Ärzte zu den angegebenen Gründen für eine AB-Verordnung

SCHLÜSSELWÖRTER

- unkomplizierter Harnwegsinfekt
- Antibiotikaresistenzen
- Sachsen
- AvoZyst



Prof. Dr. med. habil. Antje Bergmann ist Leiterin des Bereichs Allgemeinmedizin an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Sie ist ebenfalls niedergelassen als Fachärztin für Allgemeinmedizin in einer Gemeinschaftspraxis in Dresden tätig und hält die Zusatzbezeichnungen »Naturheilkunde« und »Diabetologie«.

Nach dem Studium an der Charité/Berlin und der TU Dresden absolvierte Antje Bergmann die Facharztweiterbildung am Universitätsklinikum Dresden und war in Folge als Fachärztin für Allgemeinmedizin am Medizinischen Versorgungszentrum des Dresdner Universitätsklinikums tätig. Sie habilitierte 2008 zum Thema »Gesundheitsverhalten und Krankheitsrisiken in unterschiedlichen medizinischen Berufsgruppen« und wurde 2010 auf dem Lehrstuhl für

Allgemeinmedizin der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus berufen.

Zu ihren Forschungsschwerpunkten zählen: Organisation von Primärversorgung: Hausbesuche und Interprofessionalität, Delegation; Primärversorgung von älteren Patienten: Multimorbidität und Polypharmazie; Primärversorgung von Patienten mit spezifischen Krankheiten: Schilddrüsenerkrankungen, Somatoforme Störungen, Diabetes Mellitus; Gesundheitsverhalten und Prävention, Gesundheitsförderung, Gesundheitskompetenz; Psychosomatische Grundversorgung in der Hausarztpraxis; Praxisepidemiologische Forschung; und Telemedizinische Versorgungsforschung.

Frau Professor Bergmann ist seit 2022 Präsidentin der Sächsischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (SGAM). Sie engagiert sich ferner als Vorstandsmitglied und Ausschussvorsitzende »Medizinische Ausbildung« in der Sächsischen Landesärztekammer. Weiterhin ist sie Mitglied der Ständigen Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

Für das hier vorgestellte Projekt AvoZyst wurde Frau Professor Bergmann 2022 mit dem Forschungspreis »Appetizer Research« – Lust auf Forschung in der hausärztlichen Praxis – Kategorie »Die Praxis als Schaltstelle« ausgezeichnet.

KONTAKT



Prof. Dr. Antje Bergmann
 Bereich Allgemeinmedizin
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
 Tel. 0351 / 458-3687
 E-Mail: antje.bergmann@ukdd.de