

Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis (ARESC Studie)

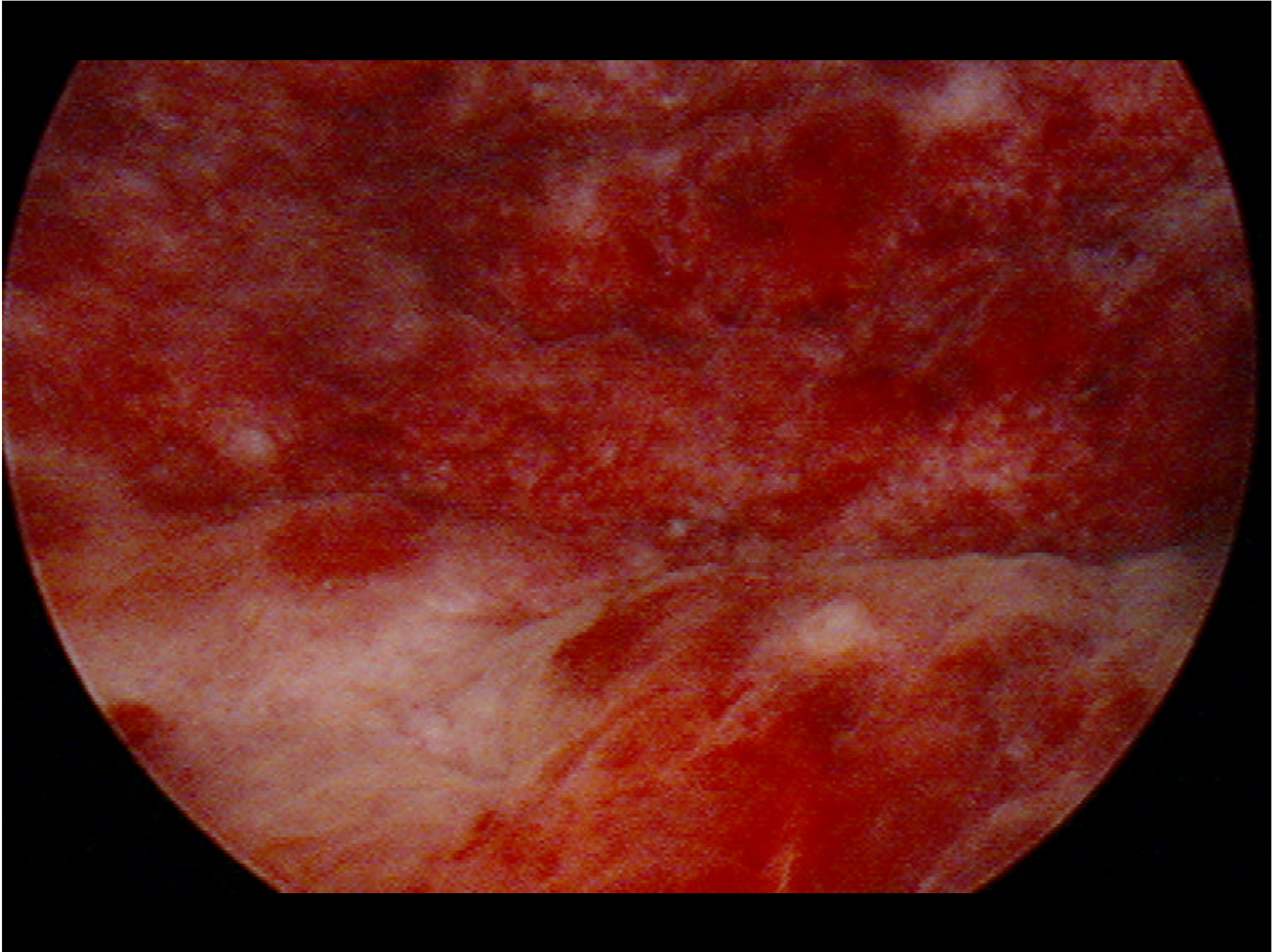
F.M.E. Wagenlehner¹, K. Naber¹ G.C. Schito², A. Marchese², L. Gualco²

¹ Urologische Klinik, Klinikum St. Elisabeth, Straubing

² Universität Genua, Genua, Italien (ARESC Arbeitsgruppe)

20 Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

14. – 16. September 2006, Bonn



Nr. 14

Capital

Capital

Das Wirtschaftsmagazin

FRAGEBOGEN
faxen & gewinnen



Ein unbekannter Wirtschafts-Faktor

Harnwegs- Infektionen

Jährlich über 1,7 Mio. Tage
Arbeitsunfähigkeit.



Prävalenz der unkomplizierten Zystitis

- **20-30% der erwachsenen Frauen erleiden eine/ mehr dysurische Episoden/ Jahr**
- **Die meisten dieser Episoden sind Ausdruck einer HWI**
- **Geschlechtsverkehr scheint die Ursache bei 75-90% aller HWI bei sexuell aktiven Frauen zu sein**

Akute Zystitis in USA

- **7 Millionen Fälle pro Jahr**
 - **Jährliche Kosten: > 1 Milliarde US
\$**
-

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen - Behandlungsziele

- **Rasche Symptombefreiung**
 - **Reduzierung der Morbidität**
 - **Reinfektionsprophylaxe**
-

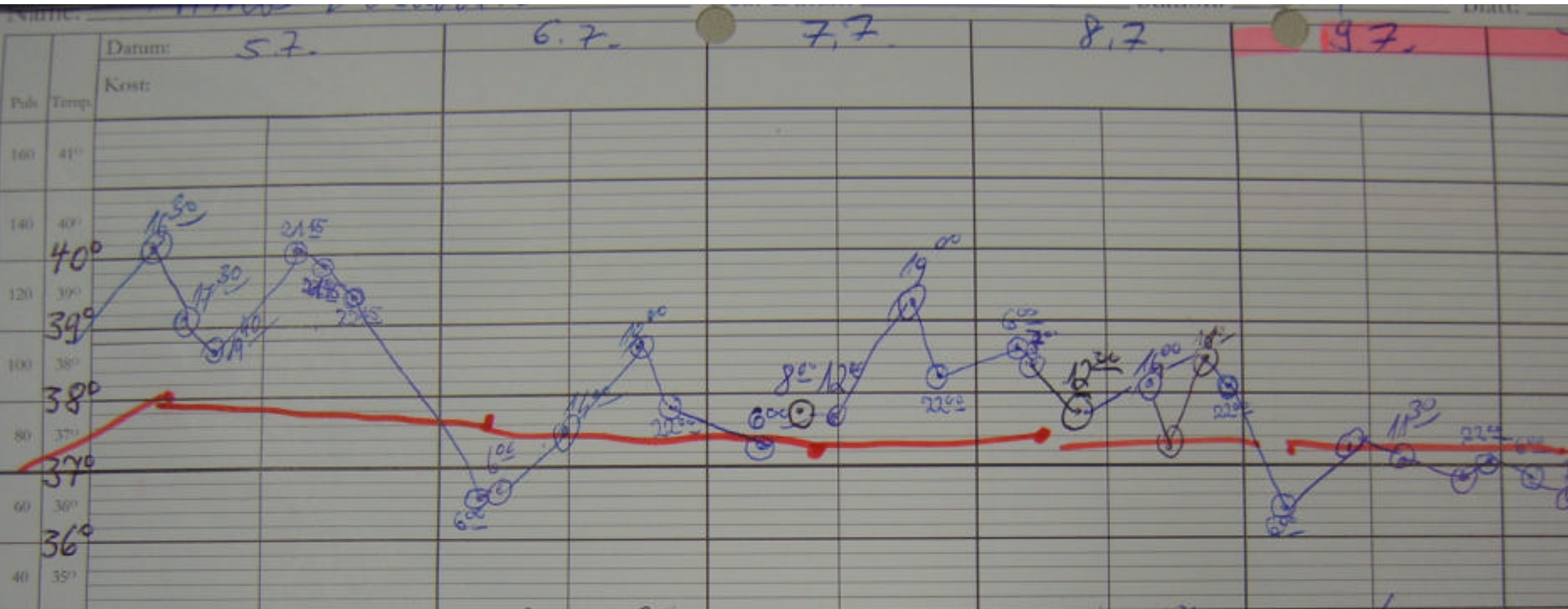
Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

- **Antibiotikatherapie im allgemeinen empirisch (nicht basierend auf Mikrobiologie)**
- **Standard bisher Cotrimoxazol**

Fallbericht

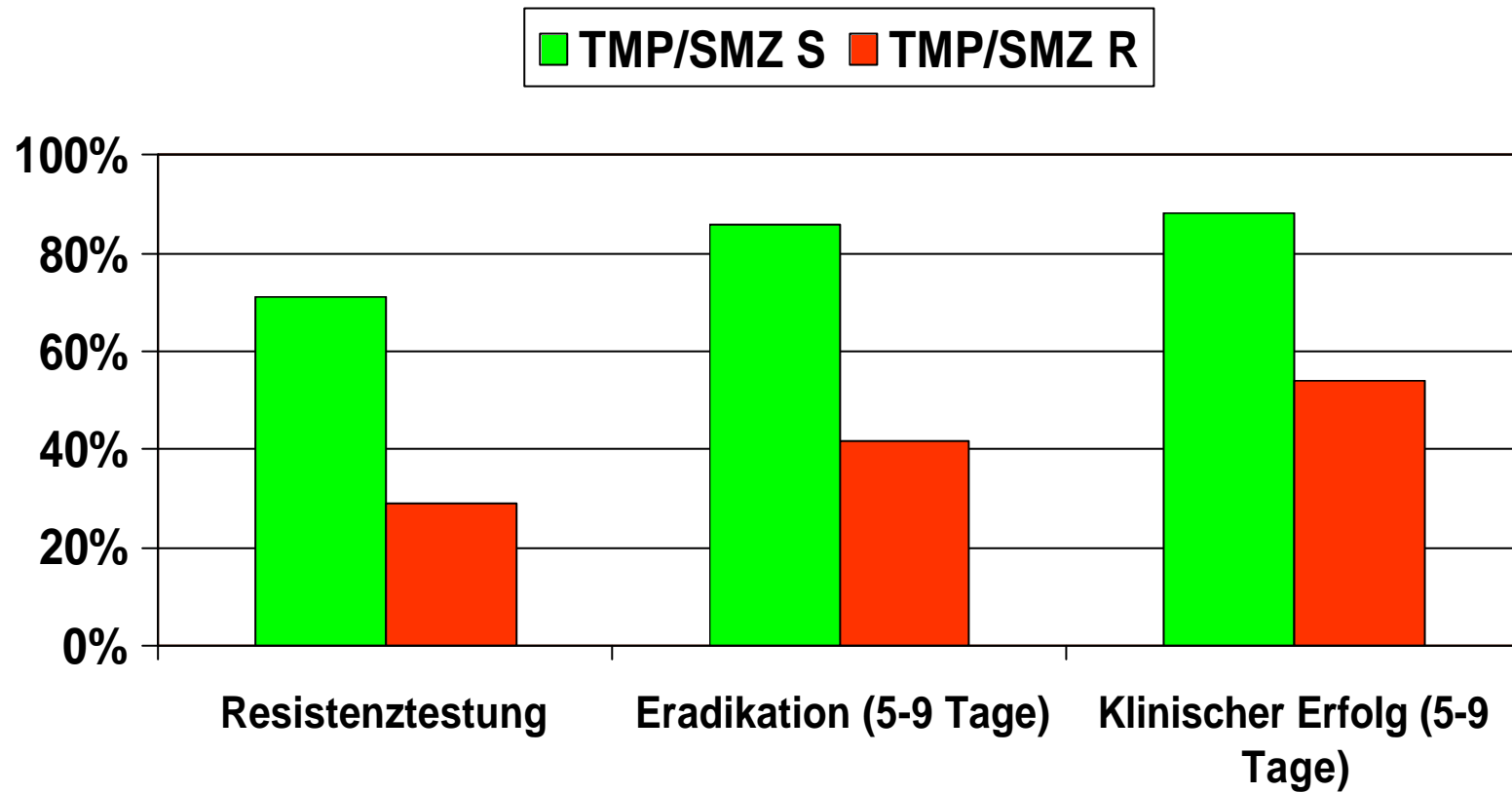
- **49-Jahre alte Patientin (rezidivierende Zystitis)**
- **Seit 30. Juni 2005 Dysurie**
- **Therapie mit TMP/ SMZ 160/800mg 2x/ Tag/ 3 Tage**
- **Seit 3. Juli 2005 zunehmende Schmerzen in beiden Flanken**
- **Seit 5. Juli 2005 Fieber (40.2°C)**
- **Aufnahme Urologie**
- **aufsteigende Pyelonephritis mit TMP/SMZ resistenten E. coli**





RR	110/60	95/60	re. 7 ^{te}	120/60	7 ^{te}	130/80	7 ^{te}	120/60	re
RR		80/50	li. 7 ^{te}	140/80	19 ⁰⁰				
RR		120/60	re. 11 ^{te}						
Größe / Gew.	165 cm 69 kg								
Erbrechen									
Stuhl	0	1				1		1	
Urin (DK)	Silikon / Latex Ch.	Blockung	ml						
Einfuhr									
Ausfuhr									
Braunüle	←	→						→ Sperr	neu
PEG/MS/ES									
Sonstiges	0 = Fixierung eigenes Blatt								
Betruhe / Mobilisation									
Sprechverbot / Allergie									
Med. gerichtet			- ausgehändigt						

TMP/SMX bei resistenten E. coli (544 Patientinnen)



Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

- **Antibiotikatherapie im allgemeinen empirisch (nicht basierend auf Mikrobiologie)**
- **Cotrimoxazol-resistente E. coli werden nicht suffizient eradiziert**
 - **(Heilung: < 50% wenn R versus > 90% wenn S)**
- **Cotrimoxazol sollte nicht empirisch verordnet werden, wenn Resistenz > 10-(20)%**

Infectious Diseases Society of America

Empirische Therapie der Akuten Unkomplizierten Zystitis

- 1. TMP/SMZ Resistenz <10(-20)%
TMP oder TMP/SMZ (3 Tage)**

 - 2. TMP/SMZ Resistenz >10(-20)%
Fluorchinolone (3 Tage)
(Nitrofurantoin 7 Tage)
(Pivmecillinam 7 Tage)
(Fosfomycin trometamol SDT)**
-

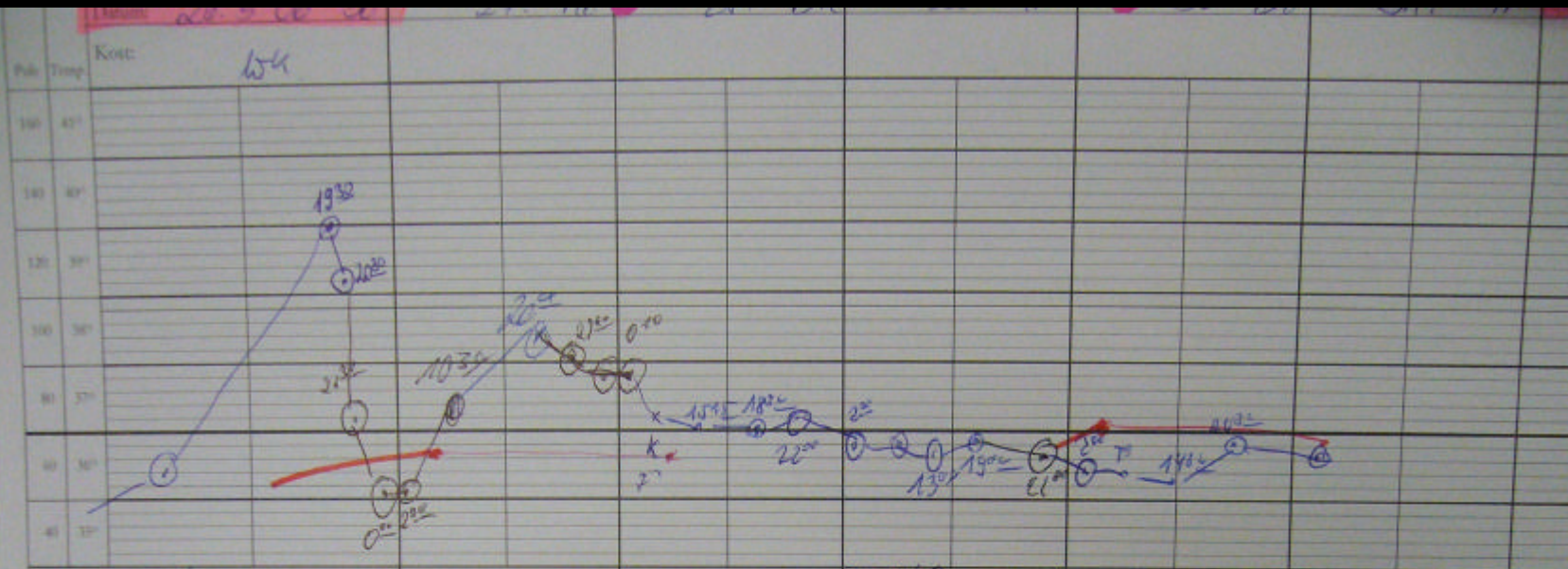
Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

- **Antibiotikatherapie im allgemeinen empirisch (nicht basierend auf Mikrobiologie)**
- **Cotrimoxazol-resistente E. coli sind nicht suffizient eradiziert**
 - **(Heilung: < 50% wenn R versus > 90% wenn S)**
- **Cotrimoxazol sollte nicht empirisch verordnet werden, wenn Resistenz > 10-(20)%**
- **Derselbe Richtwert trifft wahrscheinlich für alle Antibiotika zu?**

Fallbericht

- 21-Jahre alte Patientin
- **2 Wochen vorher:**
 - Dysurie, Pollakisurie
 - Therapie: Ciprofloxacin 100 mg/ 2x/ Tag/ 3 Tage – leichte Besserung
- **1 Woche vorher:**
 - Mäßige Flankenschmerzen
- **3 Tage vorher:**
 - Therapie: Ciprofloxacin 250mg/ 2x/ Tag
- **1 Tag vorher:**
 - Fieber 38.9° C
- Aufnahme Urologie
- aufsteigende Pyelonephritis mit Ciprofloxacin resistenten E. coli





RR 105/60
 RR 90/40 P
 RR 100/60
 RR 100/70
 RR 90/60
 RR 100/70 2000

Größe / Gew.

Erbsen

Stuhl

Urin (DK) Sdikon / Latex Ch. Blockung ml

Einfuhr

Ausfuhr

Braunüle ← ne HK →

PEG/MS/ES

Summipen
 0 = Fixierung eigenes Blatt

Betrübe / Mobilisation

Speicherverbot / Allergie

Med. gerichtet - ausgehändigt

Arm Arm Arm Arm Arm Arm Arm Arm Arm Arm

Pille

1/2 Kaimax 1-0-0 1-0-0



Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

- **Antibiotikatherapie im allgemeinen empirisch (nicht basierend auf Mikrobiologie)**
- **Cotrimoxazol-resistente E. coli sind nicht suffizient eradiziert**
 - **(Heilung: < 50% wenn R versus > 90% wenn S)**
- **Cotrimoxazol sollte nicht empirisch verordnet werden, wenn Resistenz > 10-(20)%**
- **Derselbe Richtwert trifft wahrscheinlich für alle Antibiotika zu**
- **Überwachungsstudien wichtig für die empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis**

ECO•SENS Projekt

Resistenzmuster *E. coli* bei akuter Zystitis

<i>Substanz gesamt*</i>		<u><i>D, A, NL</i></u>	<u><i>E, P</i></u>
		27,0 %	54,3 %
● Ampicillin	29,9 %	30,1 %	54,3 %
● Sulfamethoxazol	30,3 %	14,6 %	33,7 %
● Trimethoprim	15,6 %	13,7 %	34,8 %
● TMP/SMZ	14,6 %	2,2 %	3,3 %
● Cefadroxil	2,3 %	2,2 %	19,6 %
● Ciprofloxacin	2,9 %		

* 1960 Patientinnen aus 186 Zentren aus 16 europäischen Ländern plus Kanada
 Kahlmeter G (2000) The ECO•SENS Project. JAC 46. Suppl. S1. 15-22. Tab.

ARESC STUDIE

**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE
EPIDEMIOLOGICAL
SURVEY ON
CYSTITIS**

Beginn: September 2003

Ende: Juni 2006

ARESC STUDIE

END-PUNKTE

PRIMÄR:

Prävalenz und Empfindlichkeit der Pathogene bei der unkomplizierten, unteren, in der Gemeinschaft erworbenen HWI.

SEKUNDÄR:

Prävalenz und Empfindlichkeit der Pathogene bei Patientinnen mit rezidivierenden HWI und während der Schwangerschaft.

ARESC STUDIE

61 Zentren in 10 Ländern

- Patientinnen mit Symptomen unkomplizierter HWI
- e-Form mit klinischer und demographischer Information (Alter, Schwangerschaft ...)

Urin
Proben



lokales mikrobiologisches Labor

Urinkultur: Identifikation der Pathogene

Stämme



Genua Italien (zentrales Labor)

- Re-Identifikation der Pathogene
- Empfindlichkeitstestung gegen 9 Antibiotika (CLSI Mikrodilution Methodik)

Einschluss Kriterien

- **Patientinnen (18 - 65 Jahre) mit Symptomen einer unkomplizierten Zystitis**
- **Schwangere Frauen**
- **Rezidivierende unkomplizierte Zystitis (³ 3 Episoden im letzten Jahr)**
- **Schriftliche Einwilligung**
- **Positive Urinuntersuchung (internationale Richtlinien – EAU, IDSA)**

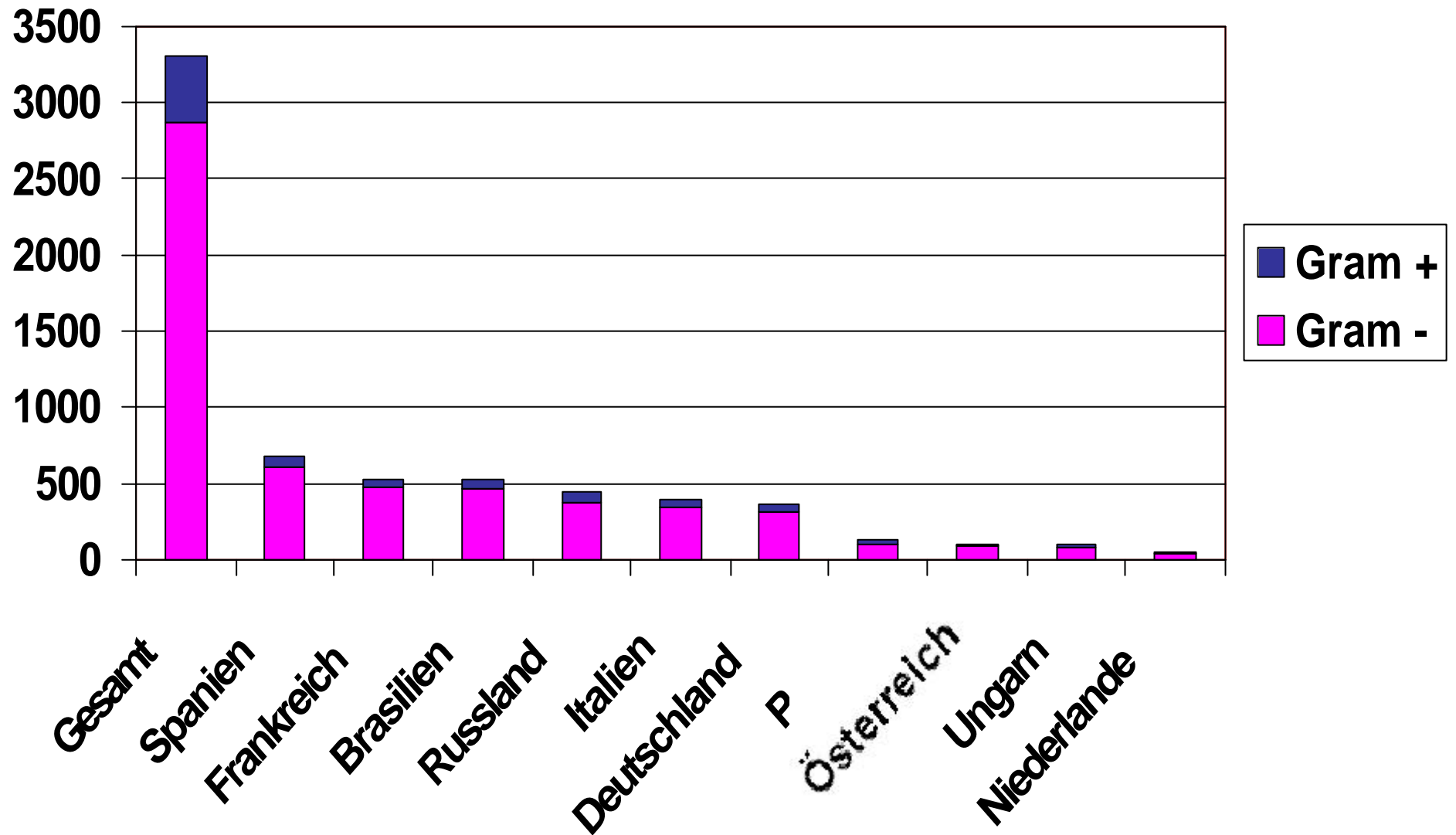
Ausschluss Kriterien

- **Antibiotikatherapie innerhalb von 15 Tagen**
- **Klinische Symptome einer oberen HWI**
 - (Fieber $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, Rücken-Flankenschmerzen, Übelkeit)
- **Dauerkatheter**
- **Urolithiasis, Harnwegscarcinom**
- **Niereninsuffizienz in der Anamnese**
- **Anomalien des Harntraktes, andere komplizierende Faktoren**

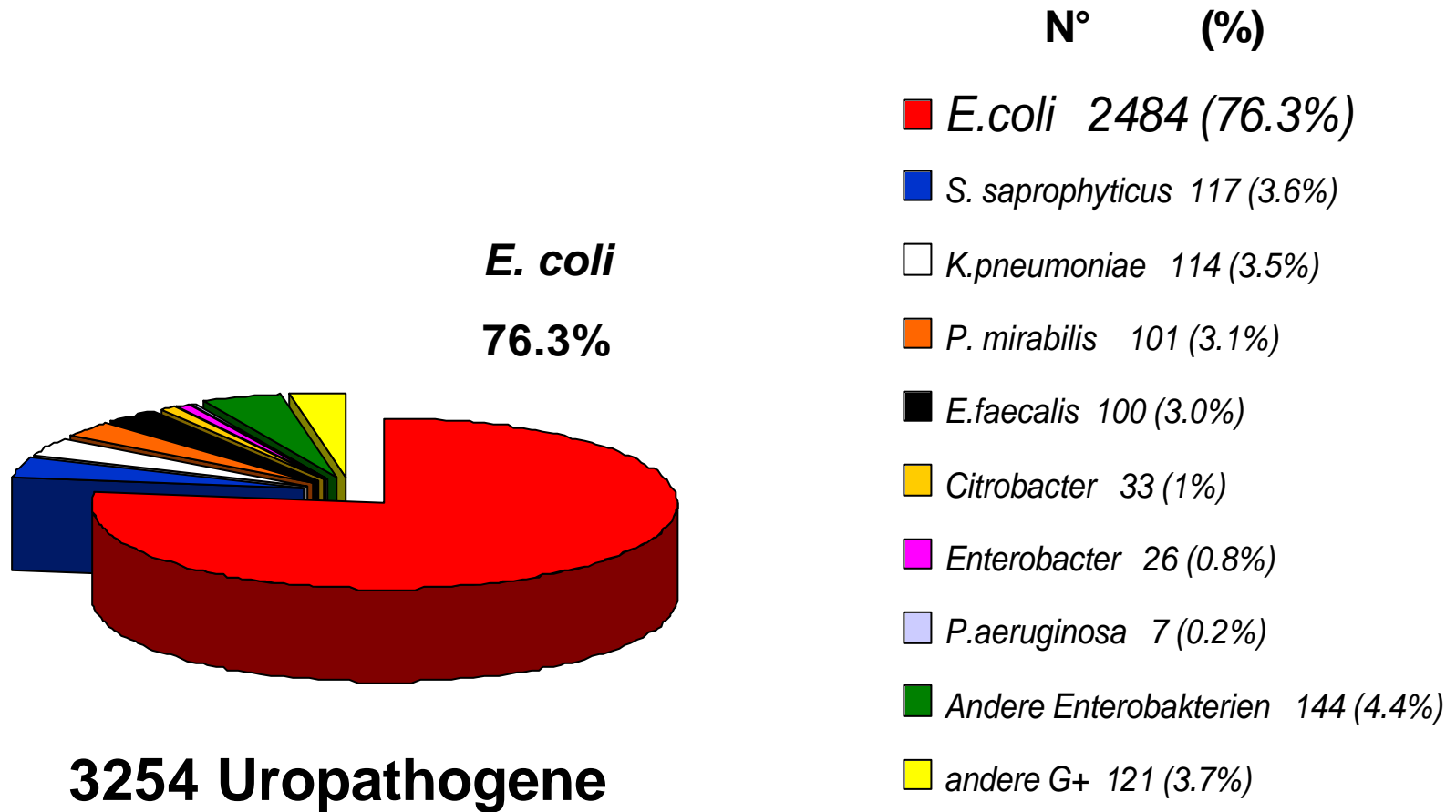
ARESC STUDIE

- **4100** Patienten eingeschlossen
- **3051 (74.4%)** positive Urinproben
- **3254** Pathogene im Zentrallabor getestet (Genua, Italien)

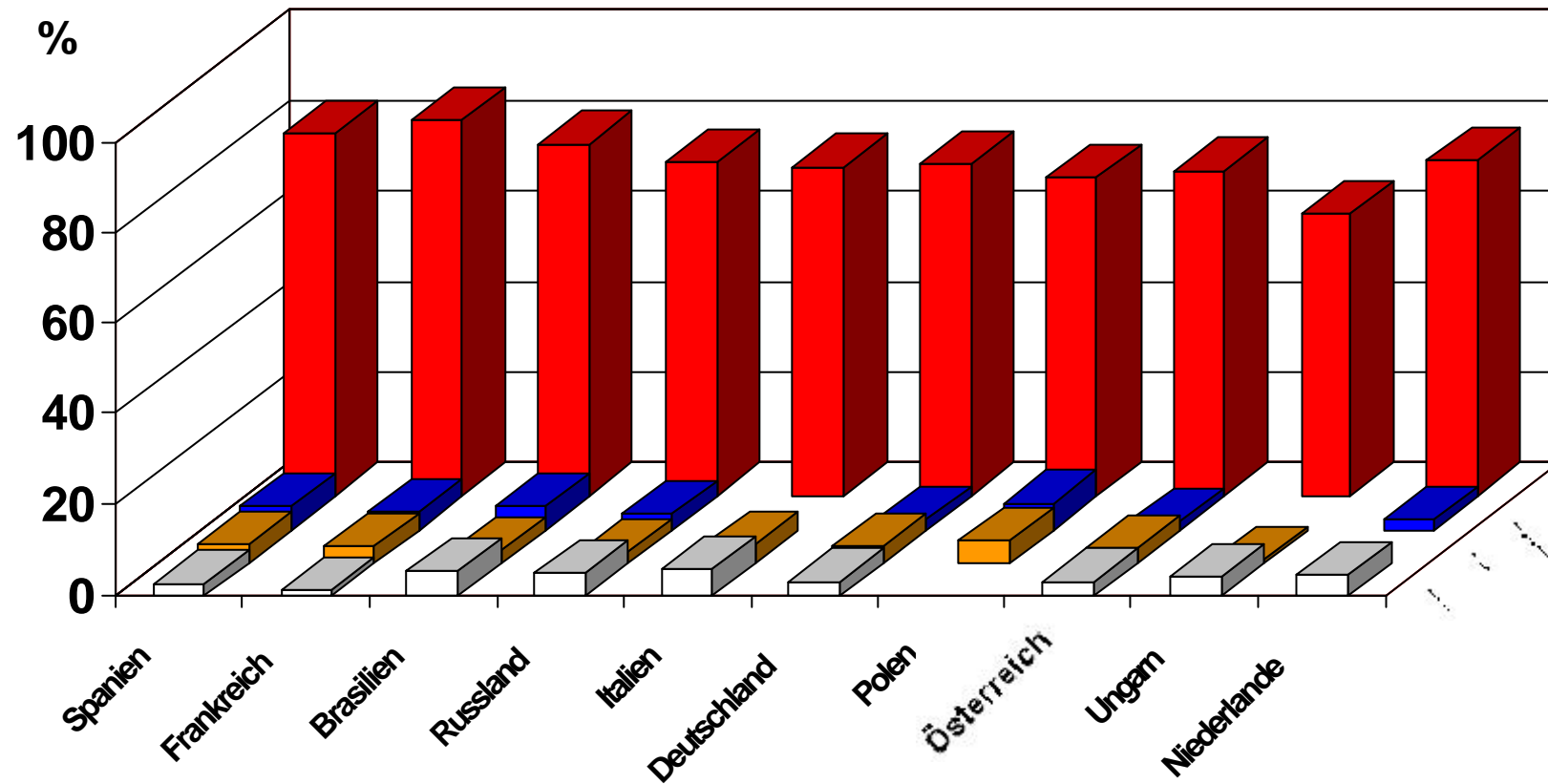
N° der Stämme



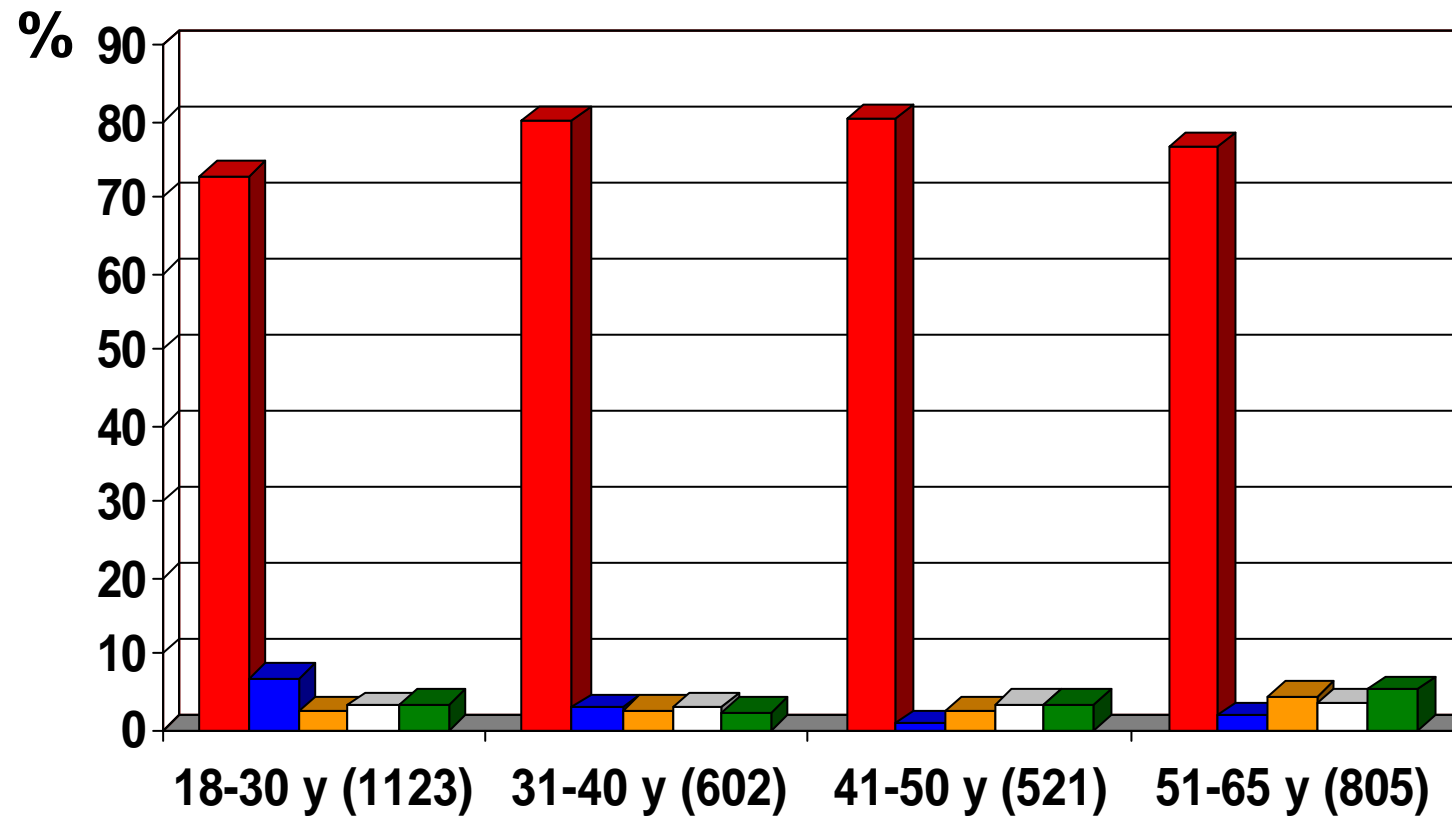
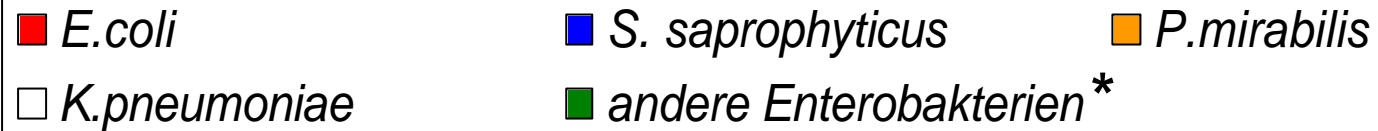
ÄTIOLOGIE



ÄTIOLOGIE nach Ländern

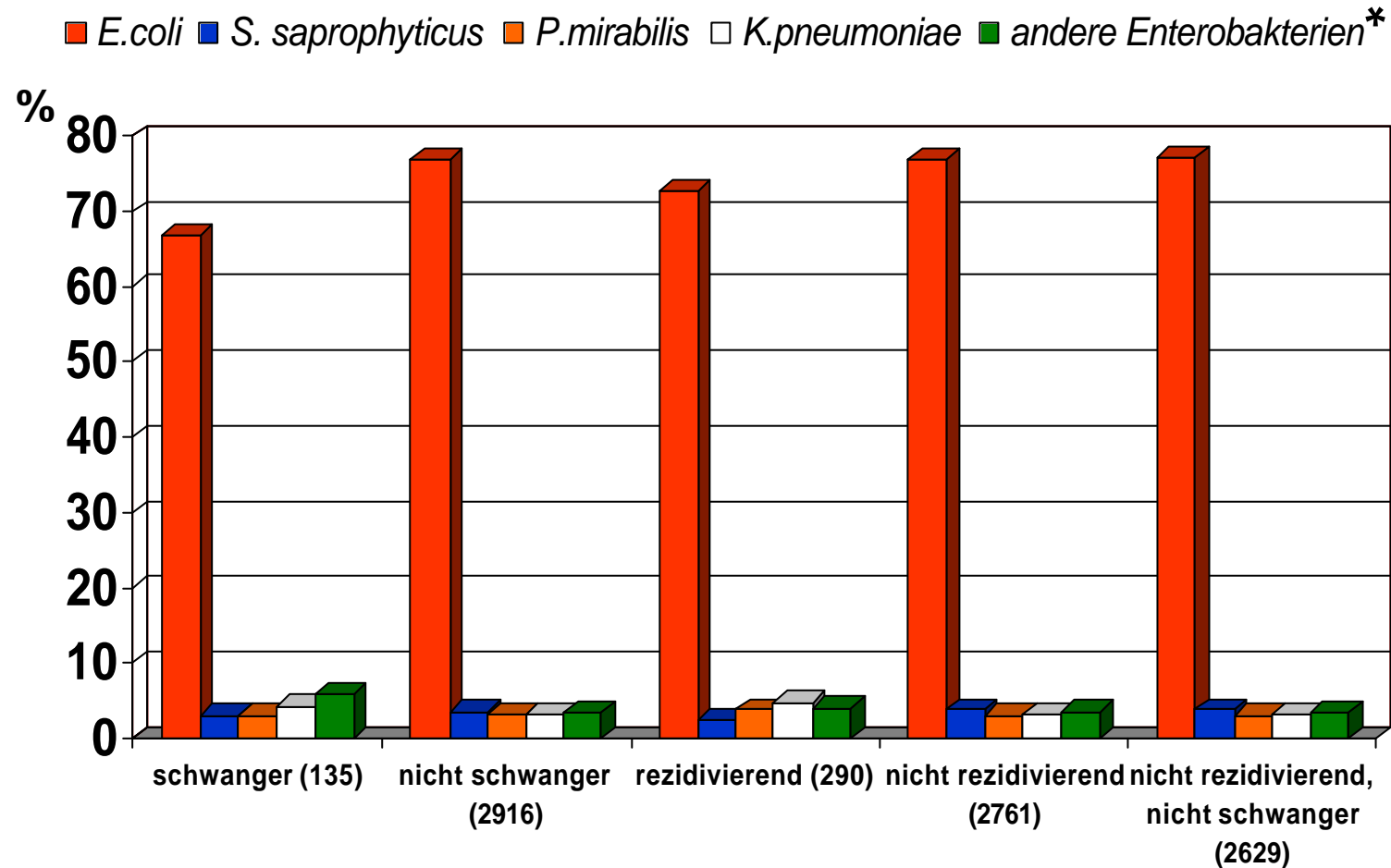
□ *Klebsiella*■ *P. mirabilis*■ *S. saprophyticus*■ *E. coli*

ÄTIOLOGIE nach Altersgruppen



* *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *M. morganii*, *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.....

ÄTIOLOGIE nach Begleitumständen



*Enterobacter spp., Citrobacter spp., M. morganii, Serratia spp., Klebsiella spp., Proteus spp.....

Empfindlichkeit gesamt
(E.coli 1562)

ARESC

Antibiotikum	% S
Fosfomycin	98.3
Mecillinam	95.4
Nitrofurantoin	94.8
Ciprofloxacin	92.3
Nalidixinsäure	83.1
Amoxi-Clavulansäure	80.9
Cefuroxim axetil	80.1
Co-trimoxazol	72.2
Ampicillin	41.7

>90%

80-90%

<80%

Empfindlichkeit von *E.coli* (%)

Antibiotikum	Land									
	E (438)	F (331)	D (222)	RUS (146)	I (124)	Br (88)	PL (84)	A (64)	NL (37)	H (28)
1. Fosfomycin	97.5	99.4	96.4	98.6	98.4	98.9	100	100	100	100
2. Mecillinam	95.0	96.7	95.9	95.2	91.1	94.4	98.8	100	97.3	92.9
3. Nitrofurantoin	93.8	97.3	90.1	95.9	97.6	94.3	91.7	98.4	94.6	100
4. Ciprofloxacin	87.0	97.9	95.5	90.4	85.5	93.2	94.0	98.4	97.3	92.9
5. Nalidixinsäure	72.8	92.5	89.2	84.2	74.2	80.7	85.7	89.1	94.6	89.3
6. Amoxi/clav	75.1	88.8	82.9	82.2	65.3	84.1	88.1	92.2	78.4	71.4
7. Cefuroxim	74.4	87.3	89.2	77.4	75.8	80.7	77.4	79.7	89.2	67.9
8. TMP-SMX	64.4	86.1	69.4	72.6	63.7	63.6	82.1	71.9	78.4	78.6

Empfindlichkeit Frankreich

E. coli (331)

ARESC

Antibiotikum	% S
Fosfomycin	99.4
Ciprofloxacin	97.9
Nitrofurantoin	97.3
Mecillinam	96.7
Nalidixinsäure	92.5
Amoxi-Clavulanate	88.9
Cefuroxim axetil	87.3
Co-trimoxazol	86.1
Ampicillin	55.6

>90%

80-90%

<80%

Empfindlichkeit Deutschland

E.coli (222)

ARESC

Antibiotikum	% S
Fosfomycin	96.4
Mecillinam	95.9
Nitrofurantoin	90.1
Ciprofloxacin	95.5
Nalidixinsäure	89.2
Amoxi-Clavulanate	82.9
Cefuroxim axetil	89.2
Co-trimoxazol	69.4
Ampicillin	53.2

>90%

80-90%

<80%

**Empfindlichkeit Italien (124) und Spanien
(438)
*E.coli***

ARESC

Antibiotikum	% S
Fosfomycin	98.6-97.5
Mecillinam	91.1-95.0
Nitrofurantoin	95.9-93.8
Ciprofloxacin	85.5-87.0
Nalidixinsäure	74.2-72.8
Amoxi-Clavulanate	65.3-75.1
Cefuroxim axetil	75.8-74.4
Co-trimoxazol	63.7-64.4
Ampicillin	32.3-29.2

>90%




80-90%

<80%

Empfindlichkeit gesamt rezidivierende HWI (156)

E.coli

ARESC

Antibiotikum	% S	
Fosfomycin	97.4	
Mecillinam	94.2	
Nitrofurantoin	93.6	
Ciprofloxacin	82.7	
Amoxi-Clavulanate	74.4	
Cefuroxime axetil	72.4	
Nalidixic acid	70.5	
Co-trimoxazole	64.7	
Ampicillin	28.8	

Zusammenfassung

- ***E.coli* häufigster Erreger unkomplizierter HWI**
- **Resistenz am häufigsten gegenüber AMPICILLIN und SXT**
- **Antibiotika welche spezifisch bei HWI eingesetzt wurden**
 - FOSFOMYCIN
 - MECILLINAM
 - NITROFURANTOIN**wiesen niedrige Resistenzraten in allen Ländern und allen HWI auf**
- **Für FQ und andere β -Laktame sind lokale epidemiologische Daten notwendig für empirische Therapie**