

**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR UROLOGIE  
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Retrospektive Untersuchung der lokalen Antibiotika-  
Resistenzsituation von stationär behandelten Prostatitiden,  
Epididymitiden und Pyelonephritiden: Keimnachweis- und  
Resistenzraten und deren klinische Konsequenz**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
*Philipp Julian Spachmann*

2015



**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR UROLOGIE  
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Retrospektive Untersuchung der lokalen Antibiotika-  
Resistenzsituation von stationär behandelten Prostatitiden,  
Epididymitiden und Pyelonephritiden: Keimnachweis- und  
Resistenzraten und deren klinische Konsequenz**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
*Philipp Julian Spachmann*

2015



Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Erster Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Hans-Martin Fritsche

Zweiter Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. André Gessner

Tag der mündlichen Prüfung:

21.06.2016

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meiner Familie, insbesondere meinen beiden verstorbenen Großvätern, sowie meinen Conactiven des VDSt Würzburg-Jena.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

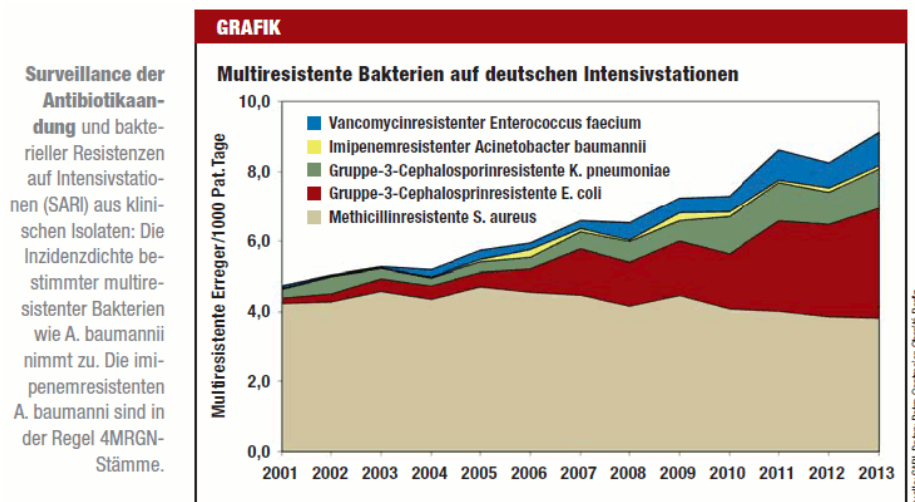
1	Einleitung .....	3
1.1	Erregerspektrum und generelle Resistenzsituation in Urin- und Blutkulturen ...	4
1.1.1	Escherichia coli .....	4
1.1.2	Klebsiella species .....	5
1.1.3	Pseudomonas species .....	6
1.1.4	Andere Enterobacteriaceae: Enterokokken und Enterobacter cloacae.....	7
1.2	Untersuchte Antibiotika .....	8
1.2.1	Penicilline.....	8
1.2.2	Fluorchinolone .....	9
1.2.3	Sulfonamide .....	10
1.2.4	Cephalosporine.....	10
1.2.5	Carbapeneme .....	11
1.2.6	Glykopeptide .....	11
1.3	Erkrankungen.....	11
1.3.1	Prostatitis .....	11
1.3.2	Epididymitis .....	11
1.3.3	Pyelonephritis.....	12
2	Zielsetzung und Fragestellungen.....	13
3	Material und Methoden.....	15
4	Ergebnisteil.....	17
4.1	Auswertungen .....	17
4.1.1	Prostatitis .....	17
4.1.2	Epididymitis .....	20
4.1.3	Pyelonephritis.....	24
4.2	Entwicklungen der Patientenzahlen .....	29
4.3	Analyse aller Urinkulturen des Caritas-Krankenhauses St. Josef.....	30
5	Diskussion .....	32
5.1	Kalkulierte krankheitsübergreifende Therapieschemata in der Klinik.....	32
5.2	Problematik der Präanalytik und Analytik.....	33
5.3	Problematik der Antibiotogramme.....	35
5.4	Kalkulierte Initial-Therapie und kalkulierte Eskalation.....	37
5.5	Pyelonephritis-spezifische kalkulierte Initialtherapie .....	39
5.6	Epididymitis-spezifische kalkulierte Initialtherapie .....	41
5.7	Prostatitis-spezifische kalkulierte Initialtherapie .....	42

5.8	Praktikabilität einer Antibiose im klinischen Alltag und Wirtschaftlichkeit	42
5.9	Therapieempfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie.....	45
5.10	Limitierungen der Studie .....	46
5.11	Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	46
6	Quellenverzeichnis.....	49
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	52
8	Eidesstattliche Erklärung.....	53
9	Lebenslauf .....	54
10	Danksagungen.....	55

# 1 Einleitung

Zahlreiche Wirkstoffe sind seit der Entdeckung, dem Beginn der industriellen Produktion und der klinischen Nutzung von Antibiotika Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelt und eingesetzt worden. Nach dem zweiten Weltkrieg begann das Zeitalter der Massenproduktion von Antibiotika. Entgegen der damaligen Hoffnung, dass mit der breiten Verfügbarkeit das Zeitalter der Infektionserkrankungen vorbei sei, beschleunigte sich in den letzten Jahren der Anstieg resistenter Bakterienstämme. Dies hat durchschlagende Konsequenzen für den Einsatz von Antibiotika in Kliniken. Empfehlungen aus infektiologischen Leitlinien berücksichtigen immer mehr die lokalen Resistenzsituationen. [1] Entsprechend der antiinfektiven Grundregel, den Keim möglichst früh und hart zu treffen, muss die lokale Situation daher laufend erfasst und in die therapeutischen Erwägungen miteinbezogen werden.

Abb. 1: Multiresistente Bakterien auf deutschen Intensivstationen. [2]



Zunehmend gerät das Thema der Antibiotikaresistenzen auch in den berufs- und standespolitischen Fokus. So wurde kürzlich die neue deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) vom Bundesministerium für Gesundheit vorgestellt. [3] Dies unterstreicht die gesamtgesellschaftliche Relevanz dieses Themas.

Berufspolitisch wurde im Deutschen Ärzteblatt Anfang 2015 auch auf dieses Thema eingegangen. Hier lag der Fokus bei den nosokomialen Infektionen. [2] Dabei zeigt sich ein deutlicher Anstieg der resistenten Escherichia coli (E. coli).

Auch der WHO-Bericht bezüglich Antibiotikaresistenzen 2014 meldete steigende Resistenzen von E. coli gegenüber einzelnen Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation. [4] E. coli ist ein urologisch relevanter Keim als europaweit häufigster Verursacher von unkomplizierten Harnwegsinfekten bei Frauen [5, 6]. Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten Generation sind die bis dato am häufigsten in der Urologie der Universität Regensburg eingesetzten Antibiotika. Gerade hier ist die kalkulierte Therapie vor Erregernachweis hinsichtlich ihres klinischen Sinns zu überprüfen. Dies gilt auch für die Prostatitis [7] sowie die nicht durch sexuell übertragbare Erreger bedingte Epididymitis. [8]

Üblicherweise werden die Daten bezüglich des Keim- und auch Resistenzspektrums der Urinkulturen von den durchführenden Instituten und Laboren gesammelt, jedoch findet eine urologische Auswertung der vorhandenen Daten in Bezug auf die einzelnen Erkrankungen zur Überprüfung der Sinnhaftigkeit der jeweiligen empirischen Therapieschemata bisher selten statt. Zumeist erfolgen im klinischen Alltag einfache Auswertungen auf Ebene der gesamten Klinik oder zumindest auf Ebene der meist interdisziplinär genutzten Stationen.

Die häufigsten urologischen Infekte, die stationär i.v.-antibiotisch behandelt wurden, waren die Fälle mit der klinischen Aufnahmediagnose Prostatitis, Epididymitis sowie Pyelonephritis. In den Jahren 2012 und 2013 wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg 35 Patienten mit fieberhafter Prostatitis, 72 mit fieberhafter Epididymitis und 119 mit fieberhafter Pyelonephritis stationär behandelt.

## **1.1 Erregerspektrum und generelle Resistenzsituation in Urin- und Blutkulturen**

### **1.1.1 Escherichia coli**

E. coli ist weltweit der häufigste Erreger von Harnwegsinfekten. [5, 7, 8] Es handelt sich bei E. coli um ein gramnegatives Bakterium, welches physiologisch den Darm besiedelt. Einige Stämme verfügen über spezielle Fimbrien, die Pyelonephritis-assoziierten Pili (PAP), die eine Haftung am Urothel und somit auch die Schädigung des Gewebes erleichtern. [9]

Die Resistenzentwicklung von *E. coli* geschieht entweder mittels Mutation oder über Plasmide. [4]

Im Report der WHO zur Antibiotikaresistenz von 2014 wird für den Bereich Europa über eine Resistenzrate von bis zu 48% von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen berichtet. [4] Die Resistenzen in Blutkulturen gegenüber Ciprofloxacin in Deutschland lagen 2013 prozentual mit 21,3% in etwa auf dem Niveau von 2008 mit 21,8%. Allerdings kam es zu einem leichten Anstieg intermediär sensibler Keime von 0,1% auf 0,8%. Betrachtet man die Entwicklung der im Bericht erfassten Zahlen der resistenten oder intermediär sensiblen Keime, so fällt das Ergebnis folgendermaßen aus: bei einer mehr als vierfachen Steigerung der erfassten Fälle von 27.347 auf 123.195 zwischen 2008 und 2013 kam es zu einem mehr als vierfachen Anstieg der gegenüber Ciprofloxacin resistenten Keime bei einer Entwicklung von 5.971 auf 26.267 Fälle. Die Zahl der intermediär wirksamen Keime stieg von 23 auf 954 an, eine mehr als 41fache Steigerung. Die Sensibilitätsraten blieben mit 78,1% und 77,9% nahezu stabil. [10]

Gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bestehen in Europa Resistenzraten bis zu 82%. [4] Dem gegenüber bestehen speziell in Deutschland in Blutkulturen Resistenzen gegenüber Cefotaxim von 12,1% und Cefuroxim 16,6%. Allerdings ist ein deutlicher Anstieg der allgemeinen erfassten Resistenzen zwischen 2008 und 2013 zu verzeichnen: 2008 waren gegenüber Cefotaxim lediglich 6,5% und Cefuroxim 8,8% resistent. Die erfassten Fallzahlen stiegen von 27.171 auf 114.574 bzw. von 27.136 auf 122.486. [11, 12] Gegenüber Meropenem gibt es erfreulicherweise statistisch gesehen kaum Resistenzen oder auch relevante intermediär sensible Keime. [13] Ein deutlicher Anstieg ist jedoch bei den Resistenzraten in Blutkulturen gegenüber der häufigen Zweitlinientherapie mit Piperacillin/Tazobactam zu verzeichnen: Hier stiegen die Resistenzraten von 7% 2008 auf 12,2% 2012 und sanken zwar 2013 wieder auf 10,5% trotz steigender Kulturnachweise (2008: 27.022, 2012: 104.867 und 2013: 119.412) ab, generell ist jedoch eine Zunahme der Resistenzen zu beobachten. [14]

### 1.1.2 *Klebsiella species*

Klebsiellen sind gramnegative Stäbchenbakterien, welche nicht beweglich sind. Sie bilden keine Sporen, sind jedoch bekapselt. Neben *Klebsiella oxytoca* kommt *Klebsiella pneumoniae* die größte Bedeutung dieser Erregerklasse zu. Problematisch

für die Therapie ist die natürliche, durch eine genetisch kodierte Betalactamase bedingte Resistenz dieser Klasse gegenüber Benzyl- und Aminopenicillinen. Weitere Resistenzen entwickeln sich insbesondere über Plasmid-Austausch oder Transposon-Tausch. [4, 9] Da es sich hier um fakultativ pathogene Keime handelt, ist eine immunsupprimierende Prädisposition wie zum Beispiel Diabetes, HIV oder Drogenabusus häufig Grundlage einer Infektion. [4, 9] Weltweit steigen die Raten resistenter Stämme an, *Klebsiella pneumoniae* ist einer der häufigsten Vertreter von *extended spectrum betalactamasis* (ESBL) Keimen weltweit, was zu einer eingeschränkten Möglichkeit einer oralen Therapie z.B. mit Fluorchinolonen führt. In Deutschland entwickelten sich die Resistenzen in Blutkulturen bzgl. Ciprofloxacin von 12,8% (2008) auf 13,4% (2012) und 13,7% (2013) auch steigend. [15]

Die Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation betragen in Europa bis zu 82%, in der Region Südostasien der WHO sogar bis zu 100%. In Deutschland betrug die Rate in Blutkulturen gegen über Cefotaxim 2012 12,4% und 2013 15%. Ähnlich entwickelte sich die Situation von Cefuroxim, die resistenten Stämme stiegen von 17,7% 2012 auf 2013 20,2%. [16, 17]

Besonders erwähnenswert sind die steigenden Raten von Resistenzen gegenüber Carbapenemen außerhalb Deutschlands: in Europa bestehen bis 68% Resistenzen gegenüber dieser Stoffklasse. [4] Allerdings stehen dem äußerst geringe Resistenzraten in Blutkulturen in Deutschland gegenüber: in den Jahren 2012 und 2013 betrug die Resistenzrate von Meropenem und Imipenem 0,3%, die Rate der nur intermediär sensiblen Stämme zeigte sich im Jahr 2013 für beiden Substanzen bei 0,1%. [16, 17] Piperacillin/Tazobactam zeigte steigende Resistenzraten in den Blutkulturen von 10,8% 2008 auf 14,5% 2012 und 15% 2013. [18]

### 1.1.3 *Pseudomonas species*

Pseudomonaden (Pseud.) sind gramnegative Stäbchenbakterien. Von besonderer klinischer Bedeutung ist Pseud. aeruginosa. Der Keim ist ein sog. „Pfützenkeim“. Als ein häutchenbildender Aerobier besiedelt er Flüssigkeiten an deren Oberfläche. Sowohl durch Invasion als auch durch die Produktion von Endo- und Exotoxinen betreibt der Keim seine Pathogenese. Durch die bei gramnegativen Bakterien typische äußere Membran ist der Keim unempfindlicher gegenüber vielen Antibiotika, da hier ein Diffusionshindernis besteht. Zudem sind die „Porine“ genannten Tunnelproteine der Pseudomonaden besonders eng strukturiert, so dass viele

eingesetzte Antibiotika nicht eindringen können. [9] Die Datenlage gegenüber den untersuchten Antibiotika bezüglich *Pseud. aeruginosa* ist nicht so gut wie bei den vorgenannten Erregern, was auch durch die oben angeführten natürlichen Resistenzen bedingt ist: so werden bei *Pseud. aeruginosa* im Antibiogramm nicht Cefuroxim und Cefotaxim aufgeführt als Vertreter der Generationen 2 und 3a, sondern stattdessen Ceftazidim und Cefepim als Vertreter der Generation 3b der Cephalosporine, welche insbesondere eine Wirksamkeit gegenüber *Pseud. aeruginosa* haben.

Die Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin sanken zwischen 2008 und 2013 von 17,8% über 17,4% 2012 auf 16,3%, trotz einer Vervierfachung der erfassten Isolate (26.701 2013 versus 6.619 2012). [19] Dem entgegengesetzt verläuft die Entwicklung bei Ceftazidim. Hier stiegen die Resistenzen in den Blutkulturen zwischen 2008 von 7,1% über 11,1% 2012 auf 10,7% 2013, ebenfalls bei einer Vervierfachung der Isolate. [20] Gegenüber Cefepim kam es zu einem Anstieg von 5,5% 2008 über 6,4% 2012 auf 2013 7,1%. [21] Meropenem blieb mit 6,5% versus 6,0% 2012 und 6,7% 2013 ungefähr gleich, wobei wiederum eine Vervierfachung der erfassten Isolate zu verzeichnen ist. [22] Deutlich ist jedoch bei Piperacillin/Tazobactam der Anstieg der Resistenzen von 4,9% 2008 über 13% 2012 auf 2013 15,1%, abermals bei einer Vervierfachung der Isolate. [23]

#### **1.1.4 Andere Enterobacteriaceae: Enterokokken und *Enterobacter cloacae***

Enterokokken sind grampositive, häufig paarweise angeordnete Streptokokken. Für die Humanpathogenese wichtigste Vertreter sind *Enterococcus faecalis* beziehungsweise *faecium*. Eine multiresistente Subvariante sind die Vancomycin-resistenten Enterokokken. Enterokokken sind weitestgehend gegenüber Benzylpenicillinen und Cephalosporinen resistent. [9]

Die folgende Datenlage bei beiden Erregern bezieht sich auf Deutschland. Die Resistenzen von *Enterococcus faecalis* gegenüber Levofloxacin stiegen an zwischen 2008 und 2013 bei 37,3% (2008) über 37,1% (2012) auf 39,6% 2013. [24] Die Raten von Vancomycin resistenten *Enterococci faecales* sank von 0,8% 2012 auf 0,2% 2013 bei einer Isolatanzahlerhöhung von 4.758 im Jahre 2008 auf 31.251 im Jahre 2013. [25]

Enterobacter ist ein gramnegatives begeißeltes Stäbchenbakterium, wichtigster Vertreter ist Enterobacter cloacae. Der Keim ist fakultativ pathogen und gewinnt im Rahmen nosokomialer Infekte an Bedeutung. Die natürliche Resistenzlage ist den Enterokokken ähnlich, insbesondere gegenüber älteren Cephalosporinen und Aminopenicillinen. [9]

Bei Enterobacter cloacae sind ebenfalls hinsichtlich Ciprofloxacin registrierte Resistenzraten zu verzeichnen: 2008 waren 8,3% der Isolate resistent, 2012 7,7% und 2013 7,0%, bei einer gleichzeitigen Vervierfachung der Isolatzahlen. [26] Bei den Cephalosporinen zeigt sich bei Cefotaxim ein Anstieg von 25,8% (2008) über 31,0% (2012) auf 30,8% (2013). [27] Bei Cefepim als Vertreter der Generation 3b zeigte sich ein sehr dezenter Rückgang zwischen 2008 und 2013: 2008 betrug die Resistenzrate 6,7%, 2012 10,6% und 2013 6,0%. [28] Bei Meropenem sind sehr geringe Resistenzraten zu vermerken, hier gab es 2008 keinerlei resistente Isolate, 2012 und 2013 betrug die Raten jeweils 0,2%. [29] Hinsichtlich Piperacillin/Tazobactam zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten: Schon 2008 waren 19,7% der Isolate resistent, 2012 25,8% und 2013 schließlich 26%. Die Isolatzahlen vervierfachten sich dabei. [30]

## **1.2 Untersuchte Antibiotika**

### **1.2.1 Penicilline**

Das klassische Penicillin mit klinischer Relevanz ist Benzylpenicillin, auch Penicillin G genannt. Die Wirkweise beruht auf einer Hemmung der Transpeptidase, welche für die Zellwandsynthese mit verantwortlich ist, mittels des sogenannten Beta-Lactam-Rings. Dieses Wirkmolekül ist gleichzeitig auch der Angriffsort der bakteriellen Resistenzentwicklung mittels Betalactamase. [31] Zielkeime sind grampositive Kokken mit Ausnahme der Enterokokken, die weitgehend resistent sind, grampositive Stäbchen wie Clostridien, gramnegative Kokken wie Gono- und Meningokokken sowie Spirochäten wie Treponema pallidum. Die Applikation erfolgt aufgrund einer fehlenden oralen Stabilität als intramuskuläre (i.m.)-Injektion. [32] In der Urologie ist dieser Wirkstoff insbesondere in der Therapie von Gonokokken und Treponema pallidum von Relevanz.

Eine Weiterentwicklung sind die Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin. Ampicillin zeichnet sich durch eine verminderte Wirksamkeit gegenüber grampositiven Keimen aus im Vergleich zu Penicillin G, ist aber zum Beispiel im Gegensatz zu diesem auch gegenüber *Proteus mirabilis* wirksam. Eine Wirklücke besteht gegenüber anderen häufig urologisch relevanten Keimen wie *Klebsiellen*, *Enterobacter* und *Pseudomonas aeruginosa*. Amoxicillin ist gegenüber dem oral schlechter verträglichen Ampicillin das Mittel der Wahl, während Ampicillin i.v. verabreicht wird. Zur Erhöhung der Resistenz gegenüber Betalactamase-bildenden Erregern erfolgt die Kombination mit Clavulansäure, welche die Betalactamase der Bakterien hemmt. Vertreter von Kombinationspräparaten sind Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure sowie Piperacillin/Tazobactam. Letzteres wird zur kalkulierten Eskalation bei Versagen der parenteralen initialen Therapie eingesetzt. [31]

### 1.2.2 Fluorchinolone

Diese Gruppe von Antibiotika wird auf Grund ihres Wirkmechanismus, der Hemmung der DNA-Gyrase, auch Gyrasehemmer genannt. Hier ist einer der bekanntesten Vertreter Ciprofloxacin, welches eine hohe Wirkkomponente gegenüber gramnegativen Bakterien besitzt, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*. Ein weiterer Vertreter ist Levofloxacin, welches insbesondere eine Wirkung gegenüber grampositiven und intrazellulären Keimen hat. Die Hemmung der Topoisomerase II, bei grampositiven Bakterien der Topoisomerase IV, hat eine Verhinderung der ordnungsgemäßen DNA-Replikation zur Folge. Die Resistenzentwicklung geschieht durch chromosomale Mutation. Hierdurch kommt es zu einer einer verminderten Möglichkeit der Fluorchinolone an die Topoisomerase zu binden und ihre Wirkung zu erzielen. Ebenso wird der Export des Wirkstoffs mit Hilfe von Effluxpumpen erhöht, welche in erhöhter Anzahl in die Zellwände eingebaut werden. [31] Ciprofloxacin ist generell das am häufigsten verwendete orale Antibiotikum in der Urologie in Deutschland, im Speziellen auch in der Klinik für Urologie der Universität Regensburg.

### 1.2.3 Sulfonamide

Sulfonamide hemmen kompetitiv den Folsäurestoffwechsel und erzielen somit ihre bakteriostatische, allerdings nicht bakterizide Wirkung. Sulfamethoxazol, eingesetzt mit Trimethoprim, einem Diaminobenzylpyrimidin, welches den gleichen Wirkmechanismus hat, ist als Cotrimoxazol eines der bekanntesten, allerdings auch mit sehr großer Resistenzlast behafteten Antibiotika. Die Wirkung ist breit und erstreckt sich neben Chlamydien und *Toxoplasma gondii* auf Streptokokken. Durch die Kombination der beiden genannten Wirkstoffe kommt es zu einer Erweiterung des Zielkeimspektrums neben einer Verzögerung der Entwicklung von Resistenzen sowie zu einer insgesamt verbesserten Wirkung. [31]

### 1.2.4 Cephalosporine

Cephalosporine sind ebenfalls Betalactam-Antibiotika, welche allerdings durch Modifikation eine erhöhte Betalactamase-Stabilisierung erhalten. Es werden fünf Gruppen unterschieden, die Generationen genannt werden. Die 1. Generation zeichnet sich durch eine gute Wirkung bei grampositiven Kokken aus und wird in der Urologie meist zur Prophylaxe von Wundinfektionen perioperativ eingesetzt. Beispiel für eine parenterale Applikation ist Cefazolin, für eine orale Cefaclor. Die 2. Generation hat eine zusätzliche Wirkung gegenüber gramnegativen Keimen wie *Haemophilus influenzae* und ebenfalls eine gewisse Stabilität hinsichtlich Betalactamasen. Intravenös werden Cefuroxim und Cefotiam verabreicht, per os wird Cefuroximaxetil als sog. Prodrug von Cefuroxim und Carbacephem verabreicht. Generation 3 hat eine hohe Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Keimen und wird in zwei Untergruppen a und b unterteilt, wobei der Unterschied darin liegt, dass Gruppe 3b eine Wirksamkeit gegenüber dem urologisch relevanten Keim *Pseudomonas aeruginosa* hat. Vertreter der Gruppe 3a sind die oral applizierbaren Cefixim und Cefpodoximproxetil sowie die parenteralen Cefotaxim und Ceftriaxon, auf die in dieser Arbeit näher eingegangen wird. Parenterale Vertreter der Gruppe 3b sind Ceftazidim und Cefepim. Die 4. Generation besitzt im Vergleich zur 3. Generation auch eine Wirkung gegenüber Staphylokokken, während die 5. Generation besonders resistent gegenüber von Anaerobiern gebildeten Betalactamasen ist. [31]

### 1.2.5 Carbapeneme

Auch Carbapeneme sind Betalactam-Antibiotika. Bekannte Vertreter sind Imipenem und Meropenem. Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum gegenüber grampositiven und -negativen Erregern aus inklusive *Pseudomonas aeruginosa* und werden als Reserveantibiotika zumeist zur Eskalation bei schweren Infektionen eingesetzt. [31]

### 1.2.6 Glykopeptide

Vancomycin und Teicoplanin sind Glykopeptid-Antibiotika mit besonderer Wirkung gegenüber Staphylokokken und den urologisch relevanten Enterokokken. Ihre Wirkung entwickeln sie durch Stoppen der Transglykosylase und Transpeptidase und somit der Mureinsynthese. Eine orale Verabreichung ist nicht möglich. Die Gabe sollte bei schweren Infektionen der oben genannten Keime erfolgen. [31]

## 1.3 Erkrankungen

### 1.3.1 Prostatitis

Unter Prostatitis wird in der vorliegenden Arbeit eine akute fieberhafte Infektion der Prostata verstanden. Die Diagnose wird durch Anamnese und klinische Untersuchungsbefunde, insbesondere Fieber, digital-rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall sowie laborchemischen Entzündungszeichen gestellt. Bei den untersuchten Patienten führte die Diagnostik zu einer stationären Aufnahme mit antibiotischer Therapie. Die häufigsten bekannten Erreger sind *E. coli*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* sowie *Pseudomonas aeruginosa* – also die häufigsten Harnwegsinfekterreger generell. Ein Zusammenhang diskutiert wird bei *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* sowie Streptokokken und Staphylokokken. [7, 8] Eine Gefahr der Prostatitis ist die fortschreitende Erkrankung hin zur Abszedierung oder chronischen Prostatitis.

### 1.3.2 Epididymitis

Die Epididymitis wird ebenfalls klinisch diagnostiziert. Neben Fieber sind die Palpation der Hoden sowie die Hodensonographie wegweisend. Anamnestisch

bestehen neben Fieber und dysurischen Beschwerden langsam beginnende, meist einseitige, Nebenhodenschmerzen. Das Erregerspektrum entspricht generell dem der Harnwegsinfektionen, wie oben bei der Prostatitis genannt, sowie zusätzlich dem der sexuell übertragbaren Erkrankungen, wobei insbesondere Chlamydien zu nennen sind. [33] Gefahren einer nicht suffizient behandelten Epididymitis sind Infertilität sowie ein chronisches Schmerzsyndrom.

### 1.3.3 Pyelonephritis

Die Diagnose wird bei der Pyelonephritis analog zu den vorgenannten Erkrankungen gestellt. aurikuläres Fieber über 38,0°C und Flankenschmerzen sind häufige klinische Symptome neben den allgemeinen eines Harnwegsinfektes, wie Algurie und Pollakisurie. Auch bei der Pyelonephritis ist der häufigste Vertreter E. coli, gefolgt von Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis und Klebsiella pneumoniae, während die Enterokokken häufiger bei Mischinfektionen detektiert werden. [1] Gefahren einer nicht ausreichenden Behandlung liegen insbesondere bei einer akuten und dann ggf. chronischen Nierenfunktionsverschlechterung.

## 2 Zielsetzung und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Resistenzraten bei stationär behandelten urologischen Infekterkrankungen. Die stationär behandelten Pyelonephritiden, Prostatitiden und Epididymitiden der Jahre 2012 und 2013 sollen bezüglich des Keimspektrums, der Resistenzsituation der isolierten Keime sowie Veränderungen in der Resistenzsituation untersucht werden. Hierbei soll insbesondere untersucht werden, ob das bei i.v.-antibiotisch behandelten Infekten kalkuliert eingesetzte Ceftriaxon weiterhin das Mittel der Wahl ist oder die empirische Therapie angepasst werden muss.

Die Notwendigkeit der lokalen Erfassung der Resistenzlage zeigt sich nicht nur durch den klinischen Alltag, in welchem häufiger gegenüber den standardmäßig eingesetzten Antibiotika resistente Erreger angetroffen werden. Auch die Leitlinien empfehlen die Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation. [1, 34] Zudem kommt der retrospektiven und restriktiven Strategie des klinischen Einsatzes von Antibiotika und insbesondere der Risikoanpassung bei den Strategien zur Vermeidung eines weiteren Resistenzanstieges große Bedeutung zu. [35]

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, erstmals im untersuchten Haus die Erreger sowie die Resistenzen gegenüber den klinisch gebrauchten intravenösen Antibiotika zu beschreiben. Ziel ist es zudem, datenbasierte Verbesserungsmöglichkeiten für die kalkuliert Therapie herauszuarbeiten. Als weiteres Ziel besteht auch die Herausarbeitung der Eskalationsmöglichkeiten sowie der Ausweichtherapiemöglichkeiten bei klinisch nicht erfolgreicher Therapie und zugleich fehlendem Keim-Nachweis oder auch bei Kontraindikationen wie zum Beispiel Allergien.

Zudem sollen eventuelle Probleme bei der Keimgewinnung oder der Antibiogrammstruktur bei erfolgtem Keimnachweis untersucht werden. Hier geht es darum, die Möglichkeiten sinnvoller Anpassung zu finden und Vorschläge zu erarbeiten, um häufiger eine testgerechte Therapie im Verlauf durchführen zu können.

Zudem soll die gesundheitsökonomische Komponente nicht außer Acht gelassen werden. Die Verweildauer im Krankenhaus wird durch die Wirksamkeit der kalkulierten antibiotischen Therapie beeinflusst. Bei einer Persistenz oder Aggravation der Beschwerden ist regelhaft mit einer Verlängerung der Verweildauer

zu rechnen. Da die Kostenübernahme durch die Krankenkassen der Fallpauschale nach DRG unterliegt, ist eine eventuelle defizitäre Behandlung bei nur unzureichend oder nicht wirksamer Initialtherapie möglich. Zudem kann es durch eine insuffiziente Behandlung zu Mehrkosten hinsichtlich der supportiven Therapie mittels Analgetika oder intravenöser Flüssigkeitssubstitution kommen. Mehrkosten durch die dann notwendige testgerechte Umstellung bei Vorliegen der Antibiogramme sind eine logische Folge.

Die Praktikabilität der Antibiose im klinischen Alltag ist ebenfalls wichtig: Die Anzahl der Gaben pro Tag beeinflusst die klinisch-pflegerische Praktikabilität im Arbeitsalltag.

Abschließend wird auf die strategische restriktive Antibiotikastrategie sowie deren Bestandteile eingegangen.

### 3 Material und Methoden

Es wurden sämtliche Antibiogramme von Urinkulturen von 226 Patienten in die retrospektive Untersuchung aufgenommen. Die Kulturen stammen von Patienten, die in den Jahren 2012 und 2013 im Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg stationär mit Pyelonephritis, Prostatitis und Epididymitis behandelt wurden. Die Erkrankungen schlüsseln sich dabei wie folgt auf:

Es wurden insgesamt 35 Patienten mit Prostatitis, 72 mit Epididymitis sowie 119 Patientinnen und Patienten mit Pyelonephritis stationär behandelt. Diese Daten wurden in eine SPSS-20©-Datenbank eingespeist und statistisch mittels Häufigkeitsanalysen analysiert. SPSS© steht für „Superior Performing Software System“ und ist ein Programm zur statistischen Analyse von Daten, für die Datenverwaltung sowie zur graphischen Darstellung ermittelter Daten. Hersteller ist die Firma IBM (USA).

Es wurden die Resistenzen gegenüber den klinisch eingesetzten und von der Firma Synlab Weiden standardmäßig ausgetesteten Antibiotika untersucht. Zu beachten ist, dass nicht immer alle ausgetesteten Antibiotika im Antibiogramm angegeben wurden. Die Ungenauigkeiten der Kreisdiagramme hinsichtlich der Addition der Einzelwerte in Hinblick auf eine Gesamtsumme von 100% sind durch Rundungen begründet. In den Tabellen wurden die Werte auf 100% angepasst.

Untersucht wurden die Antibiotika Cipro- und Levofloxacin, Meropenem und Imipenem, Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol, Cefotaxim und Ceftriaxon. Diese Auswahl wird geprägt durch die im untersuchten Haus am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe bzw. relevante weitere Vertreter der eingesetzten Wirkstoffgruppen. Die genannten Wirkstoffe wurden in jedem Antibiogramm ausgetestet.

In den Fällen, in denen kein Keimnachweis gelang, wurde die Therapie nach klinischem und laborchemischem Ansprechen auf die kalkulierte Therapie mit Ceftriaxon mit einem Fluorchinolon, meist Ciprofloxacin, für einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen oral weitergeführt. Bestand im Vorfeld ein frustraner Therapieversuch mit einem Fluorchinolon, wurde auf Amoxicillin/Clavulansäure oder Cotrimoxazol umgestellt.

Die gewonnenen Urine sind Mittelstrahlurine, welche die Patienten in der Notaufnahme dem Pflegepersonal abgaben. Nach Benetzen einer Urotube wurde diese an die

Firma Synlab Weiden übermittelt. Die Lagerung bis zur Abholung erfolgte lichtgeschützt und bei Raumtemperatur. Beim mikrobiologischen Dienstleister wurden die Kulturen über 48 bis 72 Stunden bebrütet und die gegebenenfalls wachsenden Keime analysiert sowie ein Standardantibiogramm erstellt. Bei Antibiotikaeinnahme im Vorfeld sowie hiermit folgendem Nachweis von Hemmstoffen wurde dies im Antibiogramm vermerkt. Auch die Keimanzahl wurde angegeben sowie vermerkt, wenn von einer Kontamination der Probe zum Beispiel durch Keime der Hautflora auszugehen sei. Die vorhandenen Antibiogramme wurden standardmäßig im zeitlichen Verlauf beziehungsweise auf telefonischen Abruf dem behandelnden Arzt per Fax übermittelt. Die Antibiogramme wurden unter dem entsprechenden Patienten sowie dem jeweiligen Fall und dem Eingangsdatum gespeichert, so dass der Abruf auch bei erneuter Vorstellung möglich war. Im Falle des Ausbleibens eines Keimnachweises wurden differentialdiagnostische Anmerkungen, zum Beispiel der Hinweis auf Chlamydien oder Mykoplasmen als weitere potentielle Verursacher der Beschwerden, vermerkt.

Das gebräuchliche Schema für die genannten Patientenkohorten ist im untersuchten Zeitraum die kalkulierte i.v.-Gabe von Ceftriaxon gewesen. Es folgte im Verlauf die Deeskalation auf ein orales Antibiotikum nach Erregernachweis, meist Ciprofloxacin. Die Oralisierung erfolgte nur bei einem mindestens 48-stündigen fieberfreien Intervall sowie bei klinischer und laborchemischer Regredienz der Befunde. Die orale Antibiose wird nach Hausstandard für einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen ambulant fortgeführt. Sollte es zu persistierenden oder steigenden klinischen oder laborchemischen Entzündungszeichen ohne Erregernachweis kommen, wurde eine Eskalation kalkuliert auf Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem durchgeführt.

## 4 Ergebnisteil

Insgesamt wurden 35 Patienten mit Prostatitis (Alter 31-96, Median bei 61 Jahren), 72 mit Epididymitis (Alter 16-90, Median 59 Jahre) sowie 119 Patientinnen und Patienten (Alter 16-96, Median 45 Jahre) mit Pyelonephritis stationär behandelt (100 Frauen vs. 19 Männer / 84% vs. 16%).

### 4.1 Auswertungen

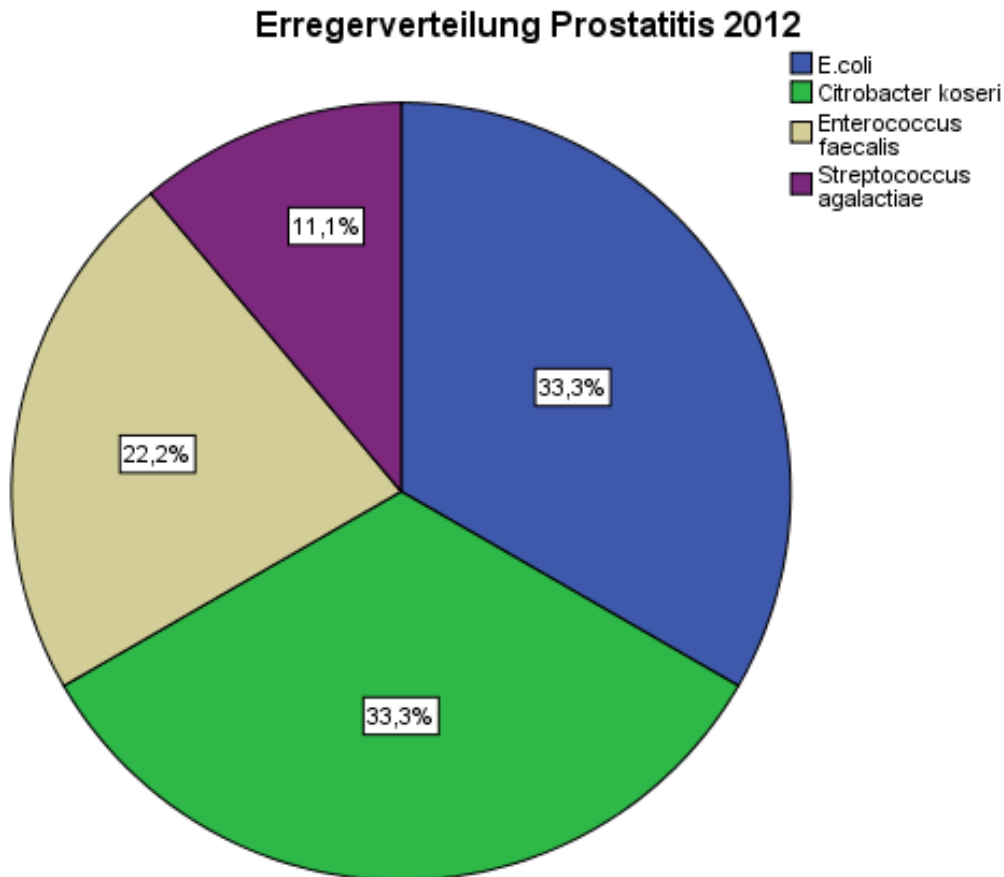
#### 4.1.1 Prostatitis

Im Jahr 2012 wurden zwölf Patienten stationär mit der Diagnose einer Prostatitis behandelt. Bei diesen wurden in sechs Fällen keine Keime nachgewiesen, in vier Fällen jeweils ein Keim und in jeweils einem Fall zwei bzw. drei Keime. Somit wurde in 50% der Patienten kein Erregernachweis erzielt. In den neun Urinkulturergebnissen zeigte sich folgende Erregerverteilung: ein Drittel der Urinkulturen zeigte einen E. coli, ein weiteres Drittel zeigte einen Citrobacter koseri. Sonst zeigten sich zweimal ein Enterococcus faecalis und einmal ein Streptococcus agalactiae. 2013 wurden mit der Diagnose 23 Patienten stationär behandelt, bei diesen gelang nur in 43,5% kein Keimnachweis. In allen 13 positiven Kulturen zeigte sich ein singulärer Keimnachweis. In über 75% zeigte sich ein E. coli, jeweils einmal fanden sich Staph. epidermidis, Pseudomonas aeruginosa und Enterococcus faecalis.

Tabelle 1: Erreger Prostatitis.

Spektrum Prostatitis Erreger	Häufigkeit 2012		Häufigkeit 2013	
	%	absolut	%	absolut
Escherichia coli	33,3	3	76,9	10
Enterococcus faecalis	22,2	2	7,7	1
Streptococcus agalactiae	11,2	1	0	0
Citrobacter koseri	33,3	3	0	0
Staphylococcus epidermidis	0	0	7,7	1
Pseudomonas aeruginosa	0	0	7,7	1

Abb. 2: Erregerverteilung bei Prostatitis im Jahre 2012.



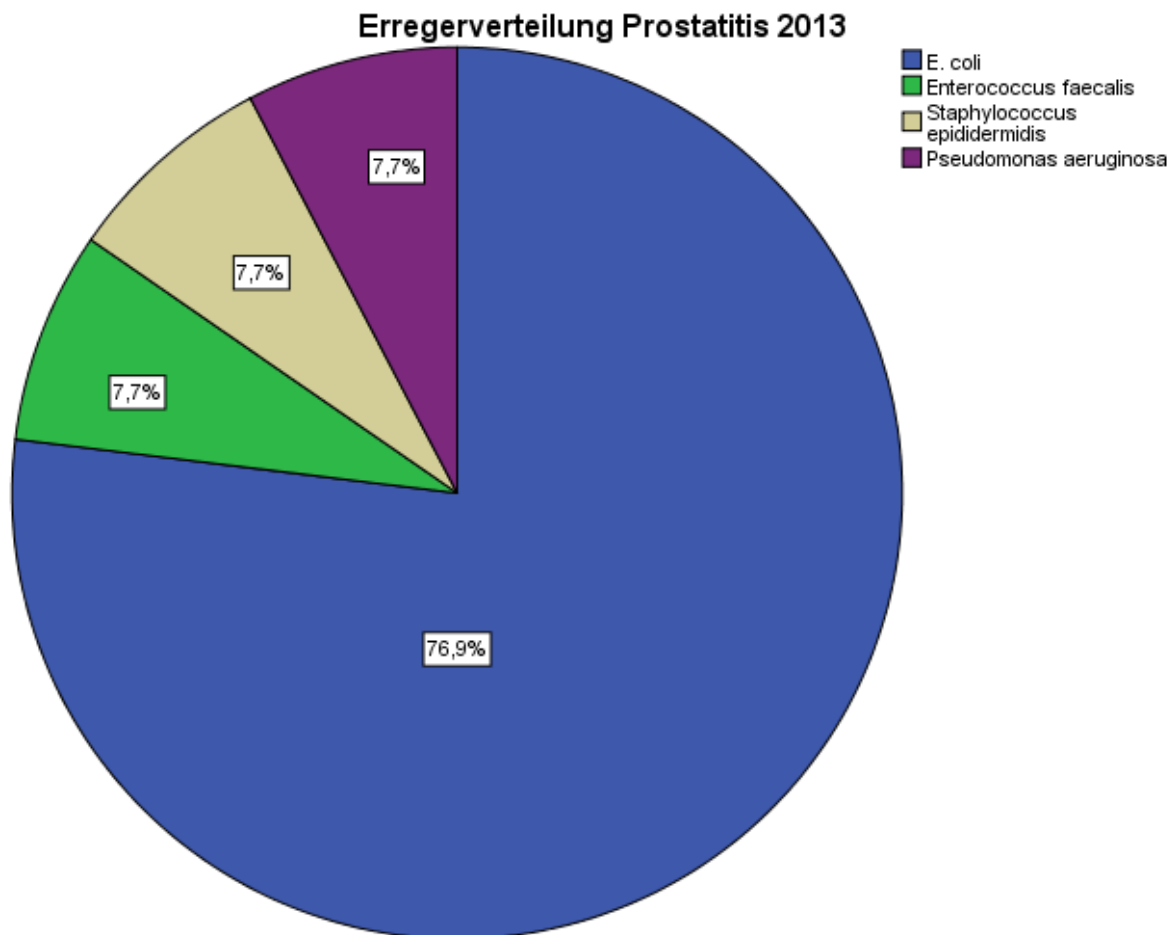
Bei E. coli zeigte sich 2012 in allen Fällen eine Sensibilität gegenüber Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol, Levofloxacin und Ciprofloxacin als gebräuchliche oral einzunehmende Antibiotika. Gegenüber den parenteral applizierbaren Antibiotika Ceftriaxon, Cefotaxim, Meropenem und Piperacillin/Tazobactam zeigte sich E. coli komplett sensibel.

Citrobacter koserii zeigte sich in allen Fällen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim und Meropenem sensibel. Gegenüber Amoxicillin alleine bestand in allen Fällen eine Resistenz, eine von drei Urinkulturen zeigte sich resistent gegenüber Ceftriaxon.

Enterococcus faecalis zeigte sich in beiden Fällen sensibel gegenüber Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem. Gegenüber den Cephalosporinen und Meropenem bestand in beiden Fällen eine komplette Resistenz. Intermediär wirksam waren Levofloxacin und Ciprofloxacin, ebenso

Cotrimoxazol. Die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin waren komplett wirksam.

Abb. 3: Erregerverteilung bei Prostatitis im Jahre 2013.



Die 2013 gefundenen E. coli waren zu 60% empfindlich gegenüber Amoxicillin, in Kombination mit Clavulansäure in 70%. Piperacillin/Tazobactam war in 90% wirksam, ebenso Cefotaxim. Ceftriaxon-sensible Keime lagen in 80% vor, ebenso verhielt es sich mit Ciprofloxacin und Levofloxacin. Cotrimoxazol war in 90% wirksam. Volle Wirksamkeit hatten Meropenem und Imipenem.

Der isolierte Pseudomonas aeruginosa war nur sensibel auf Meropenem und Imipenem.

Der Enterococcus faecalis war sensibel auf Amoxicillin, entsprechend auch die Kombination mit Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, und Imipenem.

Cotrimoxazol, Levo- und Ciprofloxacin wie auch Meropenem waren nur intermediär wirksam. Die Cephalosporine zeigten sich unwirksam.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Resistenzspektrum aller Erreger bezogen auf die untersuchten Antibiotika. Hier zeigen sich die bessere Sensibilität von Cefotaxim gegenüber Ceftriaxon sowie die Überlegenheit von Levofloxacin im Vergleich zu Ciprofloxacin. Die Antibiotika mit Betalactamaseinhibitoren Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam zeigten volle Wirksamkeit.

Auch 2013 zeigte sich Cefotaxim gegenüber Ceftriaxon überlegen, ebenso Imipenem gegenüber Meropenem. Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten sich gleichwertig.

Tabelle 2: Resistenzen Prostatitis.

Resistenzen Prostatitis	Resistenzraten 2012						Resistenzraten 2013					
	resistent		sensibel		intermediär		resistent		sensibel		intermediär	
	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Amoxicillin	33,3	3	66,7	6	0	0	46,2	6	53,8	7	0	0
Amoxicillin/Clavulansäure	0	0	100	9	0	0	30,8	4	69,2	9	0	0
Piperacillin/Tazobactam	0	0	100	9	0	0	15,4	2	84,6	11	0	0
Cefotaxim	22,2	2	77,8	7	0	0	23,1	3	76,9	10	0	0
Ceftriaxon	33,3	3	66,7	6	0	0	30,8	4	69,2	9	0	0
Imipenem	0	0	100	9	0	0	0	0	100	13	0	0
Meropenem	22,2	2	77,8	7	0	0	7,7	1	92,3	12	0	0
Levofloxacin	0	0	77,8	7	22,2	2	23,1	3	69,2	9	7,7	1
Ciprofloxacin	0	0	66,7	6	33,3	3	23,1	3	69,2	9	7,7	1
Cotrimoxazol	0	0	77,8	7	22,2	2	15,4	2	76,9	10	7,7	1

#### 4.1.2 Epididymitis

Im Jahre 2012 wurden 33 Patienten mit einer Epididymitis behandelt. In 17 Fällen, also mehr als 50%, zeigte sich wiederum kein Keimnachweis in der Urinkultur. In 5 Fällen zeigten sich zwei Keimnachweise in der Urinkultur. In über einem Drittel (acht von 21 Fällen) zeigte sich ein E. coli und in fast 20% (19%) ein Enterococcus faecalis. 39 Patienten wurden 2013 mit einer Epididymitis stationär behandelt, hier zeigte sich in über 50% kein Keimnachweis in der Urinkultur. In den positiven Urinkulturen zeigte sich in zwei Dritteln ein E. coli. Die restlichen Erregerverteilungen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

E. coli waren 2012 gegenüber Amoxicillin in 50% sensibel, die Kombination mit Clavulansäure als Betalactamaseinhibitor steigerte die Sensibilität auf 75%; auch bei 75% der Isolate war Cotrimoxazol wirksam. Bezüglich Levofloxacin und Ciprofloxacin

war nur eines von acht Isolaten resistent, ebenso verhielt es sich mit Ceftriaxon. Piperacillin/Tazobactam war in 87,5% sensibel, in einem Fall, also 12,5%, bestand eine nur mehr intermediäre Wirksamkeit. Meropenem zeigte sich bei allen E. coli-Isolaten als wirksam, Cefotaxim ebenso.

Tabelle 3: Erreger Epididymitis.

Spektrum Epididymitis Erreger	Häufigkeit 2012		Häufigkeit 2013	
	%	absolut	%	absolut
Escherichia coli	38,1	8	66,4	12
Morganella morgagnii	4,8	1	0	0
Enterococcus faecalis	19,0	4	5,6	1
Streptococcus agalactiae	4,8	1	5,6	1
Staphylococcus aureus	4,8	1	0	0
Klebsiella pneumoniae	9,5	2	0	0
Pseudomonas aeruginosa	9,5	2	5,6	1
Citrobacter koseri	9,5	2	0	0
Enterococcus faecium	0	0	5,6	1
Enterobacter aerogenes	0	0	5,6	1
Pseudomonas moneilii	0	0	5,6	1

Bei den isolierten Enterococci faecales gestaltet sich die Situation anders. Neben der kompletten Resistenz gegenüber Cephalosporinen zeigte sich der Keim gegenüber Meropenem zu 75% resistent. Bei Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten sich bei einer Resistenzquote von 75% die restlichen 25% als nur intermediär wirksam, bei Cotrimoxazol ist die Situation ident. Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure, ebenso wie Piperacillin/Tazobactam und Imipenem zeigten eine uneingeschränkte Wirksamkeit.

Die isolierten Citrobacter koseri waren sensibel gegenüber Amoxicillin, entsprechend auch in der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure. Ebenfalls wirksam waren Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Meropenem und Imipenem wie auch Ciprofloxacin, Leovfloxacin und Cotrimoxazol. Nur in 50% war Ceftriaxon wirksam.

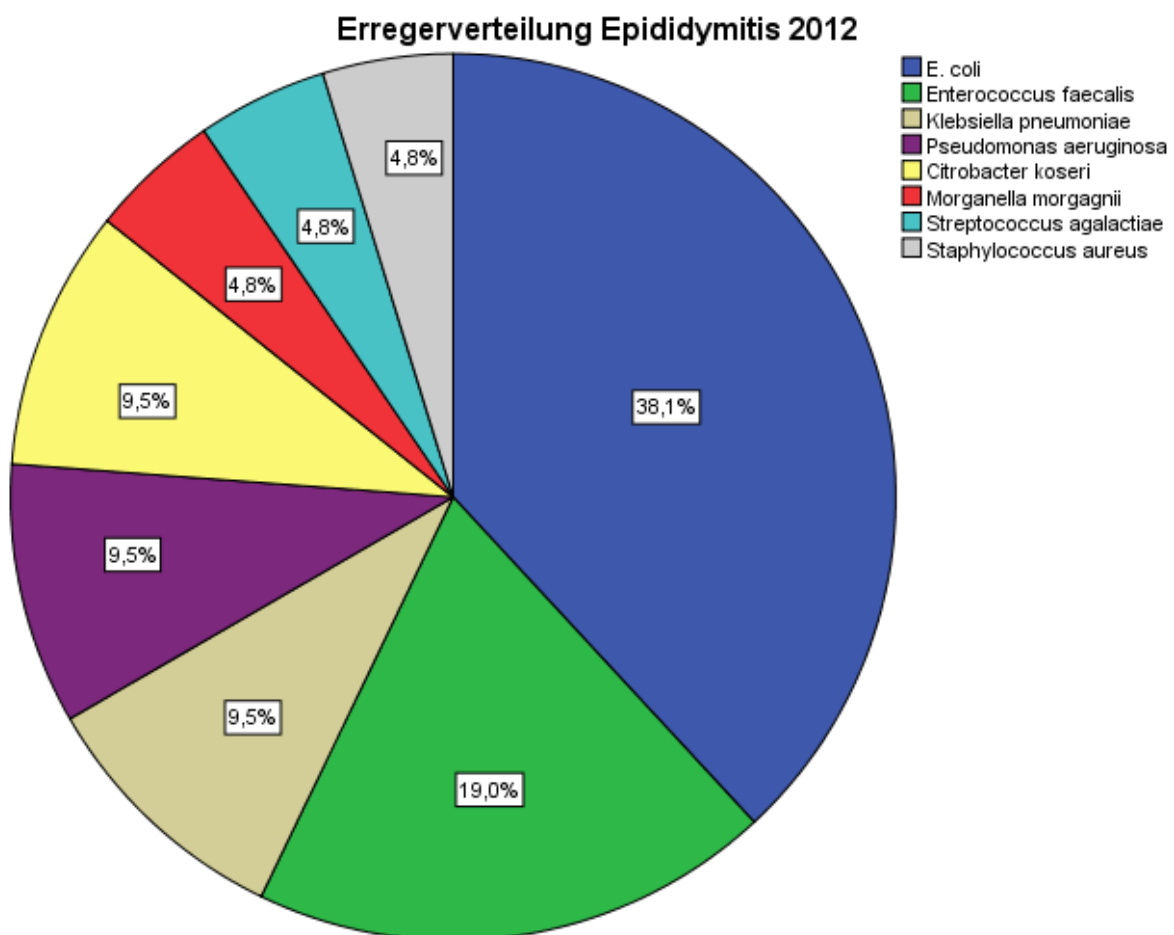
Klebsiella pneumoniae konnte mit Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Cotrimoxazol zu 100% wirksam bekämpft werden. Amoxicillin war stets unwirksam, Meropenem nur in der Hälfte der Fälle wirksam.

Pseudomonas aeruginosa zeigte eine Unempfindlichkeit gegenüber Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure. Piperacillin/Tazobactam war nur in der Hälfte der

Isolate sensibel. Die Cephalosporine Cefotaxim und Ceftriaxon waren komplett unwirksam, während Meropenem, Imipenem und Ciprofloxacin volle Wirksamkeit hatten. Levofloxacin war zur Hälfte jeweils wirksam bzw. intermediär wirksam.

E. coli zeigte sich 2013 in der Hälfte der Isolate als unempfindlich gegenüber Amoxicillin, mit Clavulansäure gelang eine Steigerung auf eine Empfindlichkeit auf 58,3%. Piperacillin/Tazobactam war in 75% wirksam, ebenso Cefotaxim, Ciprofloxacin und Levofloxacin. E. coli zeigte sich nur in 50% sensibel auf Ceftriaxon, war jedoch uneingeschränkt sensibel gegenüber Meropenem und Imipenem. Cotrimoxazol war in knapp über der Hälfte der Isolate wirksam.

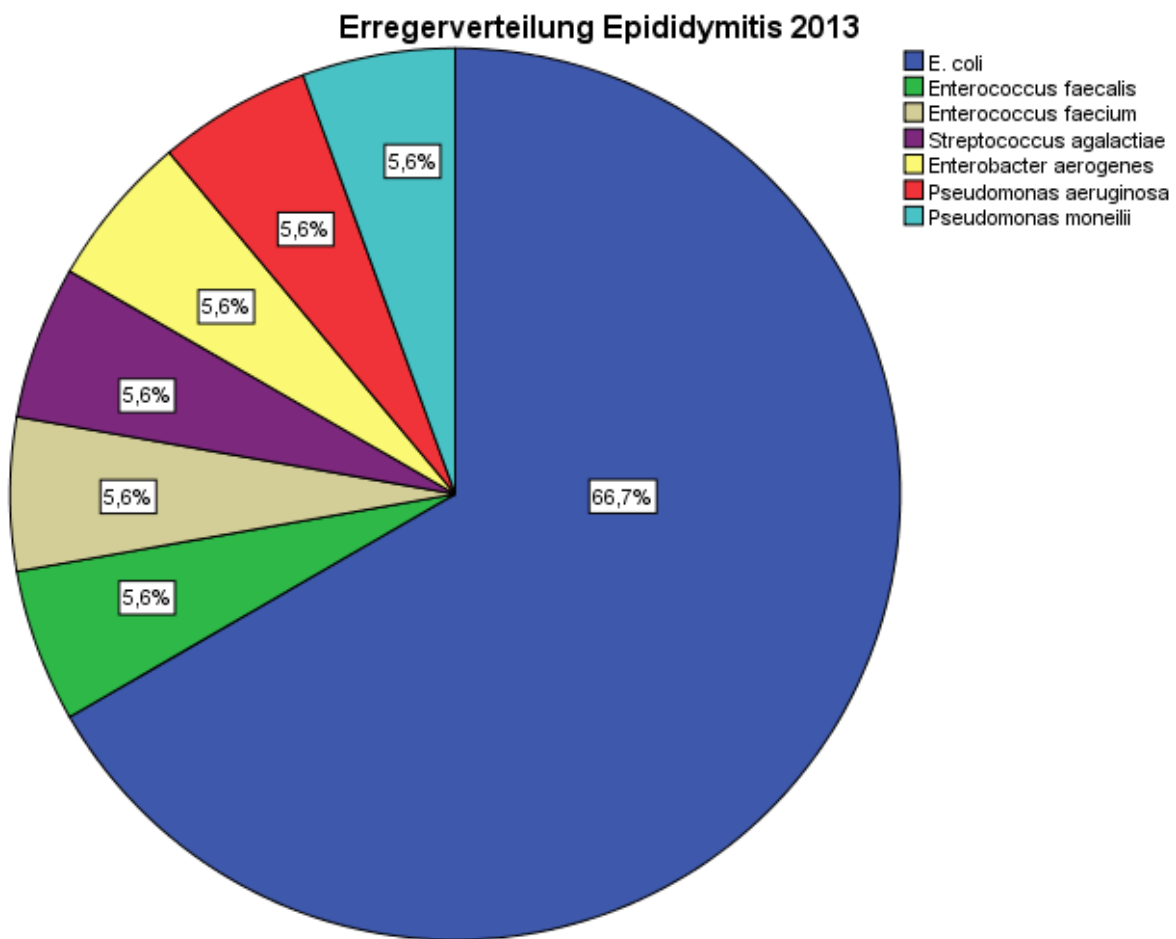
Abb. 4: Erregerverteilung bei Epididymitis im Jahre 2012.



Gegenüber Pseudomonas aeruginosa zeigte sich Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure, unwirksam. Ebenso waren Cefotaxim und Ceftriaxon, Meropenem und Imipenem, Ciprofloxacin und Levofloxacin und auch Cotrimoxazol unwirksam. Sensibel reagierte der Keim auf Piperacillin/Tazobactam. Enterococcus faecalis

zeigte sich sensibel auf Amoxicillin, entsprechend auch Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem. Cefotaxim, Ceftriaxon, Meropenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Cotrimoxazol waren nicht wirksam. Wirksam waren jedoch Vancomycin und Teicoplanin. Enterococcus faecium war von den bisher genannten Antibiotika nur mehr sensibel auf Vancomycin und Teicoplanin. Enterobacter aerogenes war empfindlich gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Meropenem, Imipenem, Levo- und Ciprofloxacin sowie Cotrimoxazol.

Abb. 5: Erregerverteilung bei Epididymitis im Jahre 2013.



Auch hier zeigt sich in der Resistenzanalyse der Prostatitis-Erreger 2012 über alle Erreger hinweg insgesamt eine höhere Wirksamkeit von Cefotaxim im Vergleich zu Ceftriaxon. Das in Zweitlinie zur Eskalation genutzte parenterale Antibiotikum Piperacillin/Tazobactam zeigte eine über 90%ige Sensibilität. Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten gleiche Resistenzraten. Meropenem war Imipenem unterlegen (80% versus 100% Sensibilität).

Wiederum zeigte sich 2013 Cefotaxim Ceftriaxon gegenüber überlegen, ebenso wie Imipenem im Vergleich zu Meropenem. Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten sich gleichwertig, Piperacillin/Tazobactam war in über 75% wirksam.

Tabelle 4: Resistenzen Epididymitis.

Resistenzen Epididymitis	Resistenzraten 2012						Resistenzraten 2013					
	resistent		sensibel		intermediär		resistent		sensibel		intermediär	
	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Amoxicillin	57,1	12	42,9	9	0	0	55,6	10	44,4	8	0	0
Amoxicillin/Clavulansäure	23,8	5	76,2	16	0	0	50	9	50	9	0	0
Piperacillin/Tazobactam	4,8	1	90,4	19	4,8	1	22,2	4	77,8	14	0	0
Cefotaxim	33,3	7	66,7	14	0	0	38,9	7	61,1	11	0	0
Ceftriaxon	42,9	9	57,1	12	0	0	61,1	11	38,9	7	0	0
Imipenem	0	0	100	21	0	0	11,1	2	88,9	16	0	0
Meropenem	19	4	81	17	0	0	16,7	3	83,3	15	0	0
Levofloxacin	28,6	6	61,9	13	9,5	2	38,9	7	61,1	11	0	0
Ciprofloxacin	28,6	6	61,9	13	9,5	2	38,9	7	61,1	11	0	0
Cotrimoxazol	38,1	8	57,1	12	4,8	1	50	9	50	9	0	0

#### 4.1.3 Pyelonephritis

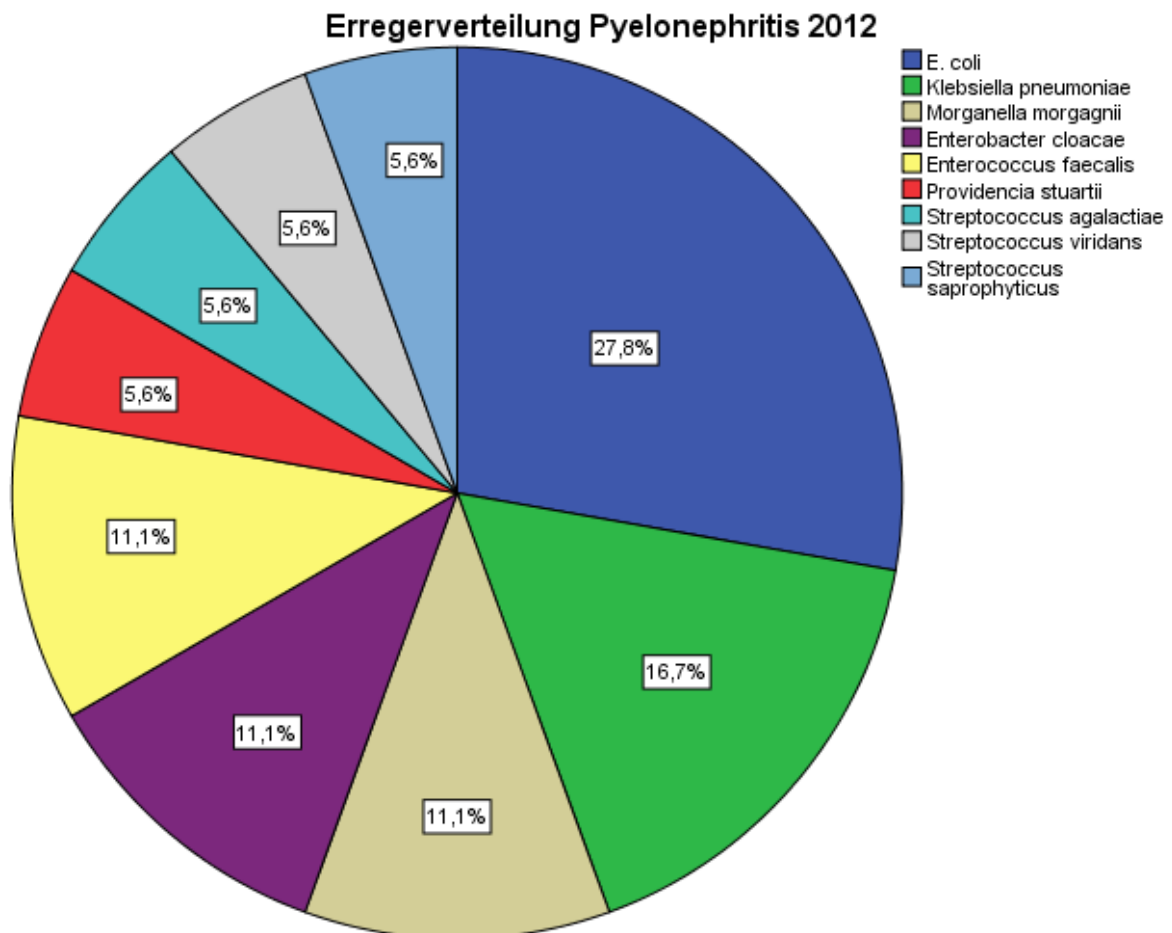
Im Jahr 2012 wurden 17 Patienten (1 Mann, 16 Frauen) stationär mit der Diagnose Pyelonephritis behandelt. Bei diesen gelang in 29,4% kein Keimnachweis. In acht Fällen konnte ein Keim nachgewiesen werden, in jeweils zwei Fällen wurden zwei bzw. drei Keime isoliert. 2013 wurden 102 Patienten stationär mit Pyelonephritis behandelt, davon 18 Männer und 84 Frauen. In 50 von 102 Fällen gelang kein Keimnachweis, was einer negativen Detektionsrate von fast 50% entspricht. In fast drei Viertel der Fälle fand sich ein E. coli, immerhin in knapp über 5% fand sich ein Enterobacter cloacae.

2012 zeigten sich die isolierten E. coli, welche einen Anteil von 27,8% des Keimspektrums ausmachten, nur in 40% sensibel gegenüber Amoxicillin. Durch die Kombination mit Clavulansäure wurde eine Sensibilität in 60% der Fälle erzielt. Die Kombination von Piperacillin/Tazobactam war in 80% der Fälle sensibel. Dieselbe Rate an Sensibilität erzielte Cefotaxim, während Ceftriaxon in nur 60% der Fälle wirksam war. Imipenem und Meropenem waren in allen Isolaten uneingeschränkt wirksam. Die Fluorchinolone Levofloxacin und Ciprofloxacin erzielten Sensibilitätsraten von 80%.

Tabelle 5: Erreger Pyelonephritis.

Spektrum Pyelonephritis Erreger	Häufigkeit 2012		Häufigkeit 2013	
	%	absolut	%	absolut
Escherichia coli	27,8	5	73,2	41
Providencia stuartii	5,6	1	0	0
Morganella morgagnii	11,0	2	0	0
Enterobacter cloacae	11,0	2	5,4	3
Enterococcus faecalis	11,0	2	1,8	1
Enterococcus faecium	0	0	1,8	1
Streptococcus agalactiae	5,6	1	1,8	1
Streptococcus viridans	5,6	1	0	0
Staphylococcus saprophyticus	5,6	1	3,6	2
Staphylococcus haemolyticus	0	0	1,8	1
Staphylococcus aureus	0	0	1,8	1
Klebsiella pneumoniae	16,8	3	1,8	1
Stenotrophas maltophilia	0	0	3,6	2
Proteus mirabilis	0	0	1,8	1
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1,8	1

Abb. 6: Erregerverteilung bei Pyelonephritis im Jahre 2012.



Gegenüber *Klebsiella pneumoniae* war Amoxicillin nicht wirksam, die Ergänzung mit Clavulansäure zeigte jedoch eine Wirksamkeit in allen Fällen. Ebenfalls in allen Fällen wirksam waren Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem sowie Imipenem. Auch Levo- und Ciprofloxacin waren voll wirksam. Cotrimoxazol war in einem Drittel der Fälle unwirksam.

Gegenüber *Enterobacter cloacae* zeigten sich nur Ciprofloxacin, Levofloxacin, Cotrimoxazol sowie Meropenem und Imipenem wirksam, alle anderen vorgenannten Antibiotika zeigten sich unwirksam.

*Enterococcus faecalis* zeigte neben der Resistenz gegenüber Cephalosporinen eine Sensibilität gegenüber Ciprofloxacin, Levofloxacin, Cotrimoxazol und Meropenem in 50%. Amoxicillin sowie die Kombination mit Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem waren uneingeschränkt wirksam.

Die 2013 isolierten *E. coli* waren in über der Hälfte resistent gegenüber Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure konnte immerhin eine Sensibilitätsquote von knapp über 78% erzielt werden. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Cefotaxim waren in über 90% wirksam, Ceftriaxon-sensible Keime lagen in über 75% der Fälle vor. Cotrimoxazol war in ca. 65% wirksam, während Meropenem und Imipenem stets wirksam waren.

*Enterobacter cloacae* zeigte sich gegenüber Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure nur in einem Drittel der Fälle sensibel, Piperacillin/Tazobactam sowie Cefotaxim gegenüber in 65% der Fälle. Ceftriaxon-sensibel waren alle isolierten *Enterobacter cloacae*. Ciprofloxacin, Levofloxacin und Cotrimoxazol waren zu jeweils 30% resistent, sensibel und intermediär sensibel. 66,6% waren sensibel gegenüber Meropenem und Imipenem. 33,3% zeigten jeweils nur intermediäre Sensibilität.

*Enterococcus faecalis* war sensibel auf Amoxicillin, entsprechend auch auf Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Imipenem. Resistent war der Keim durchgehend auf Cephalosporine. Intermediäre Wirkung hatten Cipro- und Levofloxacin sowie Cotrimoxazol.

*Enterococcus faecium* zeigte neben einer Sensibilität gegenüber Teicoplanin und Vancomycin nur gegenüber Ceftriaxon. Cefotaxim, Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam sowie Ciprofloxacin, Levofloxacin und Cotrimoxazol waren unwirksam ebenso wie Meropenem und Imipenem.

Klebsiella pneumoniae zeigte neben einer Resistenz gegenüber Amoxicillin eine Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Meropenem, Imipenem sowie Cipro- und Levofloxacin und Cotrimoxazol.

Pseudomonas aeruginosa war unsensibel gegenüber Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure, Cotrimoxazol sowie gegenüber Cefotaxim und Ceftriaxon. Meropenem, Imipenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Piperacillin/Tazobactam zeigten sich wirksam.

Auch hier zeigt sich in der allgemeinen Antibiotika-bezogenen Analyse ein Vorteil für Cefotaxim vs. Ceftriaxon. Piperacillin/Tazobactam liefert mit unter drei Vierteln Sensibilität noch akzeptable Ergebnisse in der Zweitlinie, übertroffen von Meropenem und Imipenem, wobei Imipenem weniger Resistenzen hat im Vergleich zu Meropenem. Levofloxacin ist Ciprofloxacin überlegen an Sensitivität.

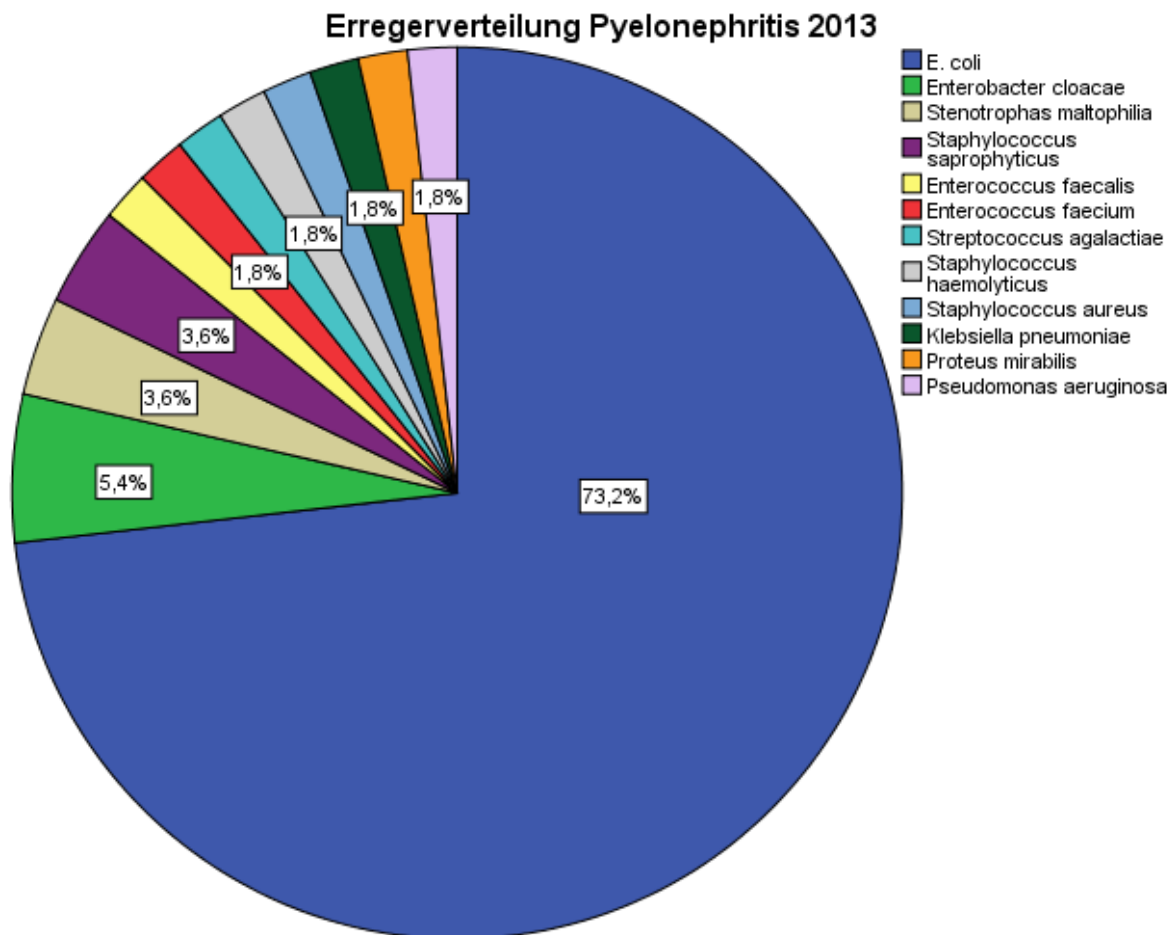
Tabelle 6: Resistenzen Pyelonephritis.

Resistenzen Pyelonephritis	Resistenzraten 2012						Resistenzraten 2013					
	resistent		sensibel		intermediär		resistent		sensibel		intermediär	
	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Amoxicillin	66,7	12	33,3	6	0	0	58,9	33	41,1	23	0	0
Amoxicillin/Clavulansäure	44,4	8	55,6	10	0	0	28,6	16	71,4	40	0	0
Piperacillin/Tazobactam	27,8	5	72,2	13	0	0	16,1	9	82,1	46	1,8	1
Cefotaxim	38,9	7	61,1	11	0	0	16,1	9	80,3	45	3,6	2
Ceftriaxon	50	9	50	9	0	0	23,2	13	75	42	1,8	1
Imipenem	5,6	1	94,4	17	0	0	7,1	4	91,1	51	1,8	1
Meropenem	11,1	2	88,9	16	0	0	8,9	5	89,3	50	1,8	1
Levofloxacin	16,7	3	77,7	14	5,6	1	17,8	10	78,6	44	3,6	2
Ciprofloxacin	16,7	3	66,6	12	16,7	3	17,8	10	76,8	43	5,4	3
Cotrimoxazol	33,3	6	61,1	11	5,6	1	30,3	17	66,1	37	3,6	2

Von besonderer Bedeutung ist allerdings beim Krankheitsbild der Pyelonephritis die Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen, wie die Unterscheidung auch in den Leitlinien getroffen wird. [1] Als durchschnittliches Alter für die Menopause werden 50 Jahre angenommen. [36] Von den 100 Patientinnen, welche im untersuchten Zeitraum behandelt wurden, waren 61 jünger als 50 Jahre, 39 waren 50 Jahre oder älter. Ein Keimnachweis gelang in 57 von 100 Fällen (57,0%) mit 64 Isolaten.

In der Gruppe der unter 50-Jährigen gelang in 52,5% (32 von 61) ein Keimnachweis mit insgesamt 34 Isolaten. E. coli zeigte sich in 78,1%, Staphylococcus saprophyticus in 9,4% und Klebsiella pneumoniae in 6,1%. Insgesamt zeigte sich hier eine Sensibilität auf Ciprofloxacin von 93,8%, Levofloxacin 96,9%, Ceftriaxon 84,4%, Cefotaxim 93,7%, Pip/Taz 90,6%, Meropenem und Imipenem von je 96,9%.

Abb. 7: Erregerverteilung bei Pyelonephritis im Jahre 2013.



Bei den ab 50jährigen gelang in 64,1% (25 von 39) ein Nachweis mit 30 Isolaten. E. coli zeigte sich in 60,0%, Enterobacter cloacae, Stenotrophas maltophilia und Klebsiella pneumoniae in je 8,0%. Die Gesamtsensibilität auf Cipro- und Levofloxacin betrug 64,0%, Ceftriaxon 60,0%, Cefotaxim 72,0%, Pip/Taz 76,0%, Meropenem 76,0% und Imipenem 80,0%.

Tabelle 7: Resistenzen Pyelonephritis Frauen jünger 50 Jahre 2012-2013.

Resistenzen Pyelonephritis jünger 50 Jahre	Resistenzraten 2012-2013					
	resistent		sensibel		intermediär	
Antibiotikum	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Amoxicillin	37,5	12	62,5	32	0	0
Amoxicillin/Clavulansäure	25	8	75	24	0	0
Piperacillin/Tazobactam	9,4	3	90,6	29	0	0
Cefotaxim	6,3	2	93,7	30	0	0
Ceftriaxon	15,6	5	84,4	27	0	0
Imipenem	3,1	1	96,1	1	0	0
Meropenem	3,1	1	96,1	1	0	0
Levofloxacin	3,1	1	96,1	1	0	0
Ciprofloxacin	3,1	1	93,8	1	3,1	1
Cotrimoxazol	31,3	10	68,7	22	0	0

Tabelle 8: Resistenzen Pyelonephritis Frauen ab 50 Jahren 2012-2013.

Resistenzen Pyelonephritis älter 50 Jahre	Resistenzraten 2012-2013					
	resistent		sensibel		intermediär	
Antibiotikum	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Amoxicillin	36,0	9	64,0	16	0,0	0
Amoxicillin/Clavulansäure	36,0	9	64,0	16	0,0	0
Piperacillin/Tazobactam	24,0	6	76,0	19	0,0	0
Cefotaxim	24,0	6	72,0	18	4,0	1
Ceftriaxon	40,0	10	60,0	15	0,0	0
Imipenem	16,0	4	80,0	20	4,0	1
Meropenem	20,0	5	76,0	19	4,0	1
Levofloxacin	28,0	7	64,0	16	8,0	2
Ciprofloxacin	28,0	7	64,0	16	8,0	2
Cotrimoxazol	24,0	6	68,0	17	8,0	2

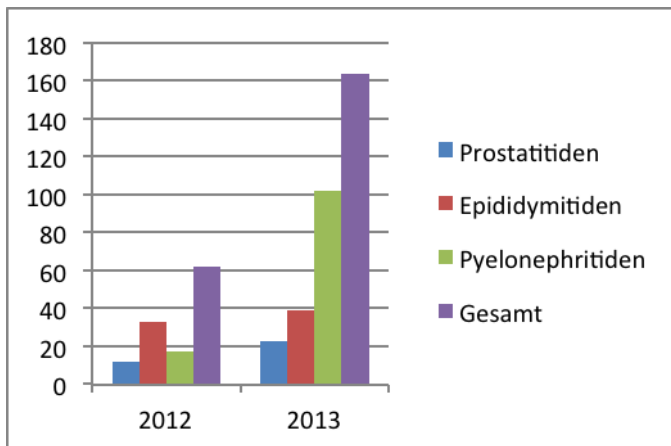
## 4.2 Entwicklungen der Patientenzahlen

Es zeigt sich ein insgesamt vorhandener Anstieg der Patientenzahlen im Vergleich der Jahre 2012 und 2013. Besonders ins Auge fallend ist jedoch der Anstieg der stationär behandelten Pyelonephritiden von 17 Patienten 2012 auf 102 Patienten 2013, wobei keine Änderung der klinischen Kriterien für eine stationäre Aufnahme zugrunde liegt.

Wiederum sei darauf verwiesen, dass die Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg im Caritas-Krankenhaus St. Josef die einzige Hauptabteilung

im untersuchten Zeitraum gewesen ist, weswegen sich hier auch ein regionaler Gesamtanstieg der stationär zu behandelnden urologischen Infekterkrankungen widerspiegelt.

Tabelle 9: Entwicklung der Patientenzahlen.



### 4.3 Analyse aller Urinkulturen des Caritas-Krankenhauses St. Josef

Die kumulative Analyse aller angefertigten Urinkulturen, sowohl ambulanter als auch stationärer Patienten, bzgl. des Resistenzspektrums, angefertigt vom Synlab MVZ Weiden, zeigt folgende Ergebnisse:

Bezüglich E. coli blieb die Resistenzlast gegenüber Piperacillin/Tazobactam mit jeweils geringen 9% stabil. Die trifft auch für Cefotaxim zu (6% 2012 und 7% 2013). Carbapeneme zeigten statistisch gesehen keinerlei Resistenzen in beiden Jahren. Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten 2013 im Vergleich zu 2012 keinerlei Verschlechterung der Resistenzrate mit jeweils 19%. Auch die Resistenzlast gegenüber Cotrimoxazol blieb 2013 annähernd gleich gegenüber 2012 mit 24% versus 23%.

Bei den Enterobacteriaceae sanken die Resistenzen bezüglich Piperacillin/Tazobactam von 27% auf 19% ab. Ebenso sanken die Resistenzen gegenüber Cefotaxim, welches 2012 in 30% unwirksam war, 2013 nur mehr in 21%. Carbapeneme zeigten sich mit 0% Resistenzen statistisch durchweg wirksam. Cipro- und Levofloxacin lagen 2012 gleichauf mit einer Resistenzlast von 9%, welche 2013 etwas auf 7% abfiel. An absoluten Zahlen, jedoch nicht prozentual betrachtet, ist Levofloxacin Ciprofloxacin mit niedrigeren Resistenzraten leicht überlegen. Bei

Cotrimoxazol kam es zu einem Anstieg der Resistenzlast von 7% 2012 auf 14% 2013.

Auch bei *Klebsiella pneumoniae* zeigten sich weitgehend stabile Verhältnisse. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam waren in beiden Jahren 9% der Keime resistent, gegenüber Cefotaxim stiegen die Resistenzen von 5% auf immer noch geringe 6% an. Carbapeneme zeigten bei in beiden Jahren keine Resistenzen, während Fluorchinolonen gegenüber die Resistenzlast mit 7% 2012 und 6% 2013 fast identisch war. Cotrimoxazol blieb mit 9% resistenten Keimen 2013 in etwa stabil im Vergleich zu 2012 mit 8%.

*Pseudomonas aeruginosa* zeigte einen Anstieg der Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 6% 2012 auf 8% 2013. Cefotaxim war in beiden Jahren gegenüber diesem Keim unwirksam. Carbapeneme zeigen hier erstmals eine eingeschränkte Wirksamkeit: lagen gegenüber Imipenem 2012 in 6% Resistenzen vor, waren es 2013 immerhin 14%. Bei Meropenem kam es zu einem Anstieg der Resistenzlast von 8% 2012 auf 10% 2013. Levofloxacin zeigte mit 31% resistenten Keimen 2012 und 22% 2013 eine Abnahme, jedoch eine immer noch höhere Resistenzlast gegenüber Ciprofloxacin, bei welchem die Resistenzlast von 19 auf 17% abfiel. [37, 38]

Enterokokken zeigten einen deutlichen Anstieg resistenter Keime gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 11% 2012 auf 20% 2013. Cefotaxim zeigte sowohl 2012 als auch 2013 erwartungsgemäß keine Wirkung. Bei Meropenem kam es von 90% 2012 zu einem Anstieg auf 100% resistenter Keime 2013. Auch Imipenem zeigten einen Anstieg von 11 auf 20%. Von den Fluorchinolonen war Ciprofloxacin stets unwirksam, bei Levofloxacin kam es zu einem Anstieg der Resistenzen 2012 von 92% auf 100% resistente Keime 2013. Cotrimoxazol war stets unwirksam. Vancomycin und Teicoplanin gegenüber lagen 2012 keine Resistenzen vor, 2013 war 1% der Keime gegenüber Vancomycin resistent, Teicoplanin gegenüber gab es eine Resistenzlast von weiterhin 0%. [39, 40]

## 5 Diskussion

Nach der Erfassung der Erreger- und Resistenzsituation gilt es Konsequenzen für das klinische Handeln zu ziehen, um die kalkulierte antibiotische Patientenversorgung an die lokale Resistenzsituation anzupassen. Dies ist umso mehr aussagekräftiger, da die Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg im Caritas-Krankenhaus St. Josef 2012 und 2013 die einzige vollstationäre Urologie im Raum Regensburg war. Somit ist eine direkte Übertragung auf die Verhältnisse der Population im Raum Regensburg möglich.

### 5.1 Kalkulierte krankheitsübergreifende Therapieschemata in der Klinik

Es zeigte sich in allen Auswertungen der Erkrankungen eine Überlegenheit von Cefotaxim gegenüber dem momentan als kalkulierte parenterale Erstlinie gebrauchten Ceftriaxon. Der Unterschied in der Resistenzlage bei zwei Cephalosporinen derselben Gruppe lässt sich zum Beispiel durch den breiten Einsatz von Ceftriaxon auch bei Pneumonien erklären, während Cefotaxim nach Rücksprache mit den anderen Abteilungen im Caritas St. Josef Regensburg ebenso wie in der Urologie im untersuchten Zeitraum keinerlei klinisch relevanten Stellenwert hatte, da es nicht bzw. nur sehr selten eingesetzt wurde. Am ehesten handelt es sich bei diesem Wirkungs-Unterschied um ein statistisches Artefakt infolge einer zu geringen Fallzahl.

Allerdings zeigte sich kalkuliert auch eine gute Wirkquote von Piperacillin/Tazobactam, immer, wenn auch teilweise nur wenig, überlegen gegenüber Cefotaxim in den allgemeinen Auswertungen. Meropenem und Imipenem zeigten hervorragende Sensibilitätsraten bei sehr geringen Resistenzraten. Meropenem war meist Imipenem unterlegen, was an dem höheren klinischen Einsatz von Meropenem im Vergleich zu Imipenem liegen kann. Eine Konsequenz ist jedoch nicht direkt zu ziehen, da die Carbapeneme nicht kalkuliert, sondern wenn, dann nach Sensibilitätsnachweis in der Urinkultur eingesetzt werden sollten und da Piperacillin/Tazobactam nicht immer deutlich Cefotaxim überlegen ist. Auch sollte

durch den breiten kalkulierten Einsatz von Reserveantibiotika nicht die Resistenzlast erhöht werden.

Ciprofloxacin und Levofloxacin zeigten Sensibilitätsraten von 69,6% und 72,6%, Die Fluorchinolone sollten angesichts steigender Resistenzraten jedoch nur nach Sensibilitätsnachweis im Antibiogramm eingesetzt werden, obwohl sich insbesondere bei prämenopausalen Pyelonephritiden der allgemeine Anstieg in der untersuchten Population nicht zeigt. Angesichts dieser guten Wirksamkeit wird die Notwendigkeit eines verantwortungsvollen Einsatzes dieser Substanzgruppe nochmals unterstrichen.

Amoxicillin zeigte sich unterlegen gegenüber der Kombination mit Clavulansäure und sollte an Hand der vorliegenden Ergebnisse nicht kalkuliert gegeben werden. Amoxicillin/Clavulansäure kommt in der Analyse aller Keime bei der kalkulierten oralen Gabe bei fehlendem Keimnachweis und nach frustriertem oralem ambulantem Therapieversuch mit einem Fluorchinolon insbesondere an Hand der Daten aus 2013 eine Bedeutung zu. Es kann kalkuliert, nach Versagen der Fluorchinolone in der ambulanten Behandlung vor stationärer Vorstellung, eingesetzt werden, wenn kein Keimnachweis gelingt. Cotrimoxazol überwiegt zwar in einzelnen Auswertungen bezüglich der Sensibilität gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure.

Als initiale Therapie ist also nach diesen Ergebnissen bei stationärer Aufnahme mit klinischer und/oder laborchemischer Diagnose einer der o.g. Erkrankungen die parenterale Therapie mit Cefotaxim oder mit Piperacillin/Tazobactam zu erwägen.

Allgemein lag der Anteil der Cefotaxim-resistenten Keime über alle Gruppen und beide Jahre bei gerade über 25%. Als suffiziente alternative weitere Möglichkeit steht nach dem Regensburger Kollektiv Piperacillin/Tazobactam zur Eskalation zu Verfügung. Sollten primär klinisch schwere Fälle im Sinne einer komplizierten Harnwegsinfektion initial behandelt werden, z.B. bei anatomischen Anomalien des Harntraktes, so ist eine Ergänzung von Piperacillin/Tazobactam um ein Aminoglykosid nach den Leitlinien empfehlenswert. [1, 34]

## **5.2 Problematik der Präanalytik und Analytik**

Auch die Probleme bei der Keimgewinnung traten im Zuge der Auswertungen zu Tage. Hier geht es darum, die Möglichkeiten sinnvoller Anpassung zu finden und Vorschläge zu erarbeiten, um häufiger eine testgerechte Therapie im Verlauf

durchführen zu können. So sind neben den klinisch-therapeutischen auch andere diagnostische und präanalytische Konsequenzen zu ziehen.

In insgesamt fast 50% der Fälle zeigten sich Urinkulturen ohne Keimnachweis. Daraus ergibt sich ein zwingender Handlungsbedarf. So ist es notwendig, die Präanalytik zu verbessern.

Bezüglich der Abgabe von Urin für Urinkulturen gilt es, die genaue Durchführung der Urinabgabe, nämlich die Abgabe von Mittelstrahlurin, den Patienten sowie Pflegepersonal nochmals genau zu erklären. [41]

Aktuell ist nicht davon auszugehen, dass in wirklich jeder Situation auf die Notwendigkeit eines Mittelstrahlurins hingewiesen wird. Ebenso wird nicht jedem Patienten erklärt, wie ein Mittelstrahlurin abzugeben ist. Weiterhin wird über die Gründe für eine ordnungsgemäße Urinabgabe weder von Pflegepersonal noch Ärzteschaft reflektiert. Die Compliance des medizinischen Personals gilt es angesichts dieser nicht zufriedenstellenden Situation zu heben. Auch fehlt eine einfache, verständliche, strukturierte und schriftliche Erklärung der Abgabetechnik für die Patienten.

Die wichtigen technischen Punkte sind bei Männern das Rückstreichen der Vorhaut, bei den Frauen das Spreizen der Labien. Die letzte Miktion sollte circa drei Stunden vorher erfolgt sein. [1] Auch die genaue Erklärung des Mittelstrahlurins ist wichtig: Beginn der Miktion, Verwerfung des Erstportionurins, Auffangen des Zweitportionurins sowie wiederum Verwerfen der dritten Portion. Insbesondere der genaue Hinweis auf Mittelstrahlurin statt nur die Bitte um Abgabe einer Probe ist einer der nach internen Beobachtungen aktuell nicht immer erfolgenden aber dringend benötigten Faktoren.

Hier kann mit einfacher verbesserter Kommunikation und somit relativ geringem zeitlichem und wenn überhaupt minimalem finanziellen Aufwand eine detektierte und lösbare diagnostische Lücke geschlossen werden. Eine Ergänzung um eine Fraktion Prostataexprimaturin bei akuter Prostatitis ist nach Leitlinien nicht indiziert. [42] Als Erklärung kann man zum einen die für den Patienten schmerzhafteste Probegewinnung ansehen und zum anderen die Gefahr der hämatogenen Aussaat bei Manipulationen an der Drüse.

Eine weitere Problematik stellt die oftmals vorbestehende antibiotische ambulante Behandlung dar. Oftmals erscheinen die Patienten mit schon erfolgtem, oft auch zusätzlich nicht mehr namentlich erinnerlichem antibiotischen Therapieversuch. Es wurde in den genannten Urinkulturen bei vorhandenen Hemmstoffen keine weitere Austestung durchgeführt, was auch zur Nichtverwertbarkeit der Urinkulturen bei schon erfolgtem ambulantem antibiotischem Therapieversuch beiträgt. Zwar werden Hemmstoffe positiv gezeigt, es folgt jedoch kein Antibiogramm. Auch hier kann durch ein verändertes Anforderungsprofil an das ausführende Labor eine bessere Diagnostik und damit auch eine bessere, sicherere, kürzere und vor allem im Verlauf dann zielgenaue Therapie erzielt werden. [35]

Ebenfalls ist ein zeitnahe Versand an die mikrobiologischen Partner nicht immer gewährt. An den mikrobiologischen Dienstleister Synlab des Caritas St. Josef wird eine Urinkultur nach Anfertigung nach Weiden versandt. Dies geschieht nach Auskunft des Labors sowohl unter der Woche als auch am Wochenende je nach Bedarf zwei- bis dreimal täglich. An das Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg wird unter der Woche um 09.30 Uhr sowie um 13.30 Uhr versandt. Am Wochenende werden das Material von Notaufnahme und Normalstationen zusammen mit dem der Intensivstation nach Bedarf verschickt.

### **5.3 Problematik der Antibiogramme**

Weiterhin wurde die Struktur der untersuchten Antibiogramme betrachtet. So ist als weiterer wichtiger Punkt das Antibiotikaprofil der Antibiogramme zu überarbeiten. Hier sollten nicht generelle Standardantibiogramme, sondern direkt auf die Urologie zugeschnittene Antibiogramme erstellt werden. Aktuell erfolgt eine Standardaustestung ohne Fachselektion. Auch auf die jeweiligen Erkrankungen bzw. Verdachtsdiagnosen zugeschnittene Anforderungen sollten das Ziel sein, da auch somit eine spezifischere Antibiogrammanpassung möglich ist.

Ein Beispiel für die Auswahl der auszutestenden Antibiotika für den niedergelassenen Urologen findet sich bei Blenk, Hofstetter, Naber und Vahlensieck, „Klinische Mikrobiologie für den Urologen, Ein Leitfaden für das Praxislabor“. Die hier zu findenden Empfehlungen richten sich nach Erreger und klinischer Situation hinsichtlich Art der Erkrankung und klinischer Situation des Patienten. Von

Grundaustestungen von sechs Antibiotika über erweiterte Testungen von abermals sechs Antibiotika bei nosokomialen und komplizierten Infekten bis zu Spezialtestungen je nach Erregerart und Diagnostik finden sich solche Empfehlungen. Für die Grundtestung sollen Cotrimoxazol, orale Cephalosporine wie Cefuroxim, Aminopenicilline wie Amoxicillin, Betalactamaseinhibitor kombinationen wie Amoxicillin/Clavulansäure, Fluorchinolone wie Ciprofloxacin, Fosfomycin, Aminoglykoside wie Gentamicin, Nitrofurantoin und Tetrazykline wie Doxycyclin ausgetestet werden. [43]

Für die erweiterte Austestung werden parenteral zu applizierende Antibiotika empfohlen. Hier finden sich die verschiedenen Generationen der Cephalosporine, insbesondere die Generation 3a mit Cefotaxim und Ceftriaxon sowie 3b mit Ceftazidim und Cefepim. Auch die Betalactamaseinhibitor kombinationen mit Sulbactam und Tazobactam sowie Carbapeneme mit Imipenem und Meropenem und Glykopeptide mit Vancomycin und Teicoplanin sowie die Lincosamide mit Clindamycin, Makrolide mit Clarithromycin und Erythromycin, Monobactame mit Aztreonam und Fusidinsäure. [43]

In der speziellen erregerabhängigen Austestung finden sich insbesondere für die Staphylokokken die Empfehlungen zur Austestung von Penicillin und Oxacillin. [43]

Wichtigster Anhaltspunkt für eine nicht mehr dem aktuellen Antibiotikagebrauch angepasste Listung ist das Fehlen einer Austestung gegenüber Nitrofurantoin und Fosfomycin, Antibiotika, denen insbesondere im ambulanten Raum in den letzten Jahren eine verstärkte Bedeutung zukommt. [44-46] Dies steht auch in Diskrepanz zu den genannten Empfehlungen von Blenk. [43]

Hingegen ist eine Austestung der Wirksamkeit von Cefazolin, welches im untersuchten Hause vornehmlich zur Prophylaxe von Wundinfekten sowie zur Therapie bei Wundheilungsstörungen eingesetzt wird, bei der Austestung einer Pyelonephritis, Prostatitis oder Epididymitis klinisch nicht relevant. Zweitens ist bei Cefazolin auch angesichts von hohen Resistenzraten auch kein Hinweis auf eine therapeutische Möglichkeit beinhaltet: Alle Fälle mit nachgewiesenem Keim zusammengenommen zeigte sich in 86,7% eine Unempfindlichkeit gegenüber Cefazolin. Ähnlich verhält es sich mit Penicillin (zu über 95% der nachgewiesenen Keime unempfindlich) und Oxacillin (auch zu über 95% unempfindlich). Allerdings empfiehlt auch Blenk eine Austestung von Cefazolin in der erweiterten Testung. [43] Sollte sich ein Staphylococcus, welcher mit Antibiotika aus der Penicillingruppe zu

therapieren wäre, als Erreger eines Harnwegsinfektes zeigen, so ist dies nur bei immunsupprimierten Patienten, oder solchen mit anderen prädisponierenden Faktoren, denkbar, bei welchen es auf eine an den Erreger angepasste Austestung und nicht auf ein generelles Schema ankommt. Zudem ist bei solchen Keimen auf Grund der zur Erkrankung führenden Komorbiditäten und/oder anatomischen Anomalien nicht von einer unkomplizierten Infektion auszugehen und somit eine andere kalkulierte Therapie einzuleiten. [1] Die spezifische Austestung bei Staphylokokken empfiehlt auch Blenk. [43]

Glykopeptide sollten weiterhin für Enterokokken ausgetestet werden. Betrachtet man die Enterokokken, welche einen gewissen Anteil an den Infektionen vorweisen und nicht mit der kalkulierten parenteralen Erstlinientherapie erfasst werden können, so wird die Notwendigkeit in diesen Fällen klar. Auch Blenk empfiehlt in der erweiterten Testung Glykopeptide. [43] Eine klinische urologische Relevanz besteht für Glykopeptide nur bei Enterokokken.

Die Empfehlungen von Blenk geben also eine Grundlage für auszutestende Antibiotika, die aktuelle Art der Austestung ist zu wenig auf urologische Infekte und die jeweiligen Erreger zugeschnitten. Allerdings finden sich auch hinsichtlich Cotrimoxazol, Amoxicillin und Cotrimoxazol bei Blenk Empfehlungen, welche angesichts der ausgeprägten Resistenzlagen den genannten Antibiotika gegenüber heutzutage nicht mehr unbedingt befolgt werden sollten. Allerdings weist auch Blenk auf die Notwendigkeit einer lokalen Analyse und darauf abgestimmten Austestung hin. [43]

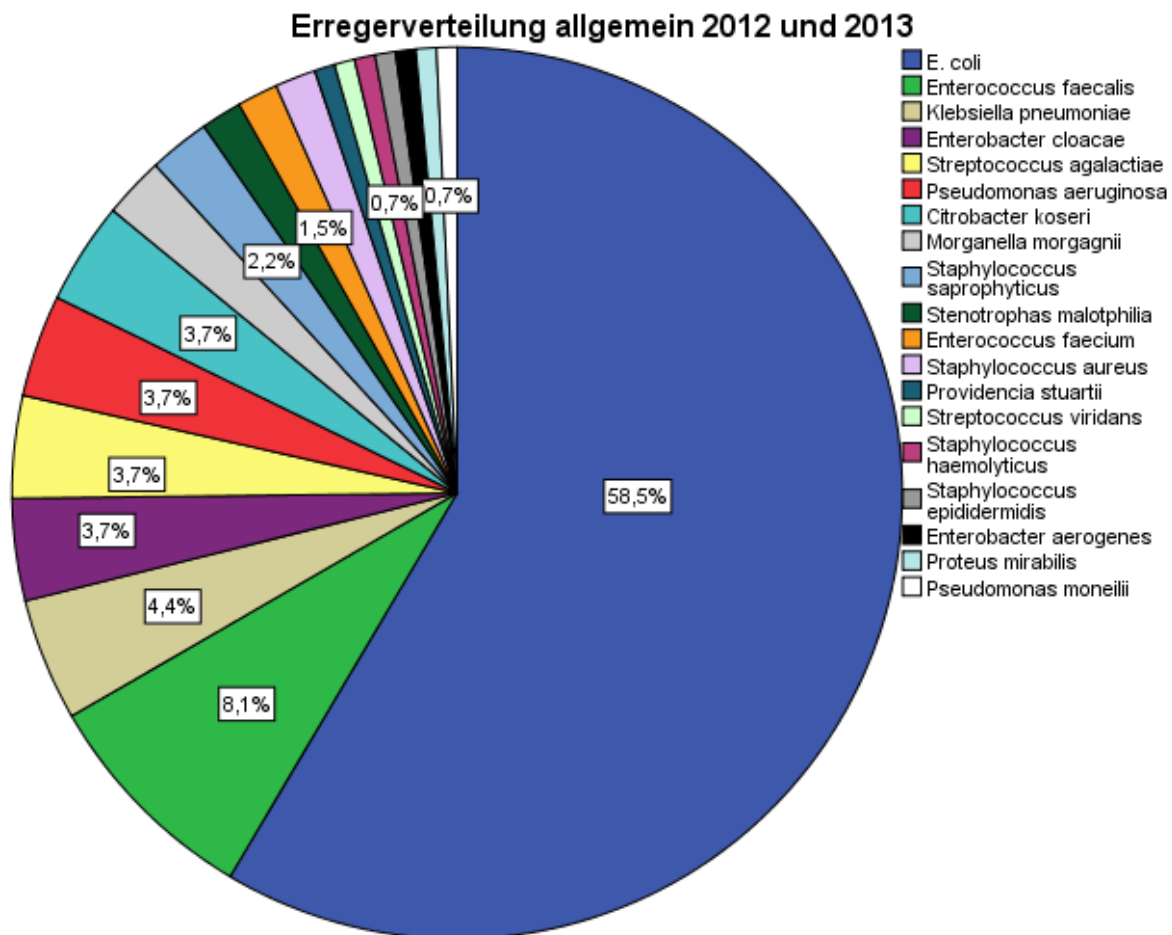
## **5.4 Kalkulierte Initial-Therapie und kalkulierte Eskalation**

Haupterreger aller Erkrankungen ist in beiden Jahren E. coli gewesen. Die Anteile befinden sich zwischen ca. 28% (Pyelonephritis 2012) und über 75% (Pyelonephritis 2013). 2013 war der Anteil der E. coli immer deutlich über 50%. Hier ist somit der Hauptfokus der kalkulierten Therapie zu sehen.

In der Analyse der Isolate von E. coli von 2012 und 2013 zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Cefotaxim mit 88,6% empfindlichen Keimen gegenüber 74,7% bei Ceftriaxon. Ciprofloxacin und Levofloxacin lagen mit einer 86,1%-igen Wirksamkeit gleichauf. Dieser Wert ist – im nationalen wie internationalen Vergleich – als aktuell gut zu betrachten, sollte jedoch nicht zu einem unkritischen Einsatz der

Fluorchinolone angesichts generell steigender Resistenzen führen. Piperacillin/Tazobactam zeigte eine Wirksamkeit in 87,3% und war somit leicht weniger wirksam im Vergleich zu Cefotaxim. Amoxicillin/Clavulansäure und Cotrimoxazol zeigten sich mit Wirksamkeit in 73,4% und 69,6% der Isolate fast gleichauf, eine Rolle für eine kalkulierte Initial-Therapie ist hier nicht zu finden.

Abb. 8: Erregerverteilung allgemein in den Jahren 2012 und 2013.



Die folgende Gruppe des Enterococcus faecalis zeigte neben der schon im Vorfeld genannten kompletten natürlichen Resistenz gegenüber Cephalosporinen und nur einer mediokren Empfindlichkeit gegenüber den Fluorchinolonen (Cipro- und Levofloxacin jeweils nur 54,5% Sensibilität in allen Isolaten) erfreulicherweise eine komplette Sensibilität gegenüber Piperacillin/Tazobactam, so dass hier bei einer kalkulierten parenteralen Eskalation diese Erreger mit erreicht werden. Meropenem war nur in 81,8% wirksam, Imipenem jedoch in 100% der Isolate. Die drittgrößte Erregergruppe ist Klebsiella pneumoniae. Hier zeigten sich alle Isolate gegenüber

Cefotaxim und Ceftriaxon wirksam, ebenso gegenüber Piperacillin/Tazobactam, und den Fluorchinolonen. Meropenem war in 83,3% wirksam, 100% der Isolate waren gegenüber Imipenem sensibel.

## 5.5 Pyelonephritis-spezifische kalkulierte Initialtherapie

Rein nach den Sensibilitätsraten, Meropenem und Imipenem als Reserveantibiotika exkludierend, wäre die allgemeine Auswertung der Pyelonephritiden beide Jahre umfassend die Kombination Piperacillin/Tazobactam besser wirksam als Cefotaxim, jedoch nur dezent (78,4% vs. 75,7% sensible Keime). Allerdings entspricht die Gabe eines Cephalosporins auch vergleichbaren aktuellen Datenerhebungen: Cephalosporine und Fluorchinolone sind allgemein Mittel der ersten Wahl bei akuten Pyelonephritiden.[47, 48] Auch die Leitlinien sehen einen Einsatz der Cephalosporine der dritten Generation als primäre therapeutische Option, wobei hier auch Fluorchinolone kalkuliert empfohlen werden. [1, 34]

Bei den 19 mit Pyelonephritis behandelten Männern gelang in 11 Fällen kein Nachweis eines Erregers, in einem Fall wurden drei Keime isoliert. Ceftriaxon ist mit einer Sensibilitätsrate von 60% Cefotaxim mit 50% überlegen. Piperacillin/Tazobactam war in 70% wirksam. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl lässt sich hier jedoch nur schwer eine isolierte Schlussfolgerung ziehen. Im Allgemeinen ist eine reine Pyelonephritis beim Mann als „komplizierter Harnwegsinfekt“ zu definieren. Auch dies spricht für Piperacillin/Tazobactam um bei einer komplizierten Erkrankung eine breitere initiale kalkulierte Therapie zu Verfügung zu haben.[34]

Beim Krankheitsbild der Pyelonephritis ist die Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen von großer Relevanz. [1] Für die Gruppe der unter 50jährigen bietet die Resistenzlage auf Basis der vorliegenden Zahlen eine breite Möglichkeit an kalkulierten Initialantibiosen. Cefotaxim besitzt mit 93,8% Wirksamkeit gegenüber allen isolierten Keimen eine annähernd gute Wirksamkeit wie Carbapeneme. Weiterhin zeigte sich hier eine breite hohe Sensibilität auf Ciprofloxacin von 93,8%, Levofloxacin 96,9%, Ceftriaxon 84,4%, Cefotaxim 93,7%, Piperacillin/Tazobactam 90,6%, Meropenem und Imipenem von je 96,9%. Ein Einsatz von Levofloxacin intravenös wäre anhand der Datenlage und der Leitlinien als kalkulierte Initialtherapie möglich [1, 34], allerdings sollten die Fluorchinolone auf

Grund der steigenden Resistenzen nur nach Keimnachweis zielgerichtet eingesetzt werden. [4] Zur Homogenisierung der Therapieschemata sollte auch hier, trotz der leichten Unterlegenheit gegenüber den anderen getesteten Substanzen bis auf Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam eingesetzt werden.

Bei dem ab 50jährigen sollte auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ebenfalls auf Piperacillin/Tazobactam gesetzt werden, da dieses mit 76% Wirksamkeit Ceftriaxon mit 72% leicht und Ceftriaxon mit 60% deutlich übertrifft. Eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam entspricht den Leitlinien. [34] Nur Imipenem als Reserveantibiotikum weist mit 80% eine noch höhere Sensibilität auf.

Grundlage der Analysen für schwangere Patientinnen ist die Gruppe der unter 50jährigen Patientinnen. Piperacillin/Tazobactam und Fluorchinolone sind auf Grund der Toxizität nicht in der Schwangerschaft zugelassen. Auf Grund der besseren Datenlage bezüglich der Anwendbarkeit bei Schwangeren empfiehlt sich eine kalkulierte antibiotische Therapie mit Ceftriaxon. Ceftriaxon ist mit 84,4% Sensibilität gegenüber Cefotaxim mit 93,7% Sensibilität nur leicht unterlegen [49, 50] Ceftriaxon ist auch eine Empfehlung der Leitlinien zur Behandlung der Pyelonephritis bei schwangeren Patientinnen. [34]

Insbesondere bei der Pyelonephritis bedarf es zwingend einer Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen, wie auch in den Leitlinien empfohlen [1, 33] und durch die herausgefundenen massiven Unterschiede verdeutlicht wird. Bei der Gruppe unter 50 Jahren zeigen sich stets höhere Sensibilitätsraten für alle angegebenen Antibiotika, wobei besonders die Chinolone zu nennen sind, welche annähernd gleiche oder sogar idente Sensibilitätsraten wie die Carbapeneme aufweisen. Bei prämenopausalen nicht schwangeren Patientinnen sollte trotz dieser hohen Raten kalkuliert auf Piperacillin/Tazobactam als Erstlinientherapie umgestellt werden, da der Einsatz von Fluorchinolonen nur mehr kalkuliert erfolgen sollte bei generell steigenden Resistenzraten. Schwangere müssen definitiv auf Grund der Embryo-Toxizität von Fluorchinolonen nach den genannten Daten Ceftriaxon erhalten. Eine Eskalation sollte erst nach Keimnachweis angepasst an die fetale beziehungsweise embryonale Toxizität erfolgen.

## 5.6 Epididymitis-spezifische kalkulierte Initialtherapie

Da für Fluorchinolone, insbesondere Levofloxacin, eine gute Gewebegängigkeit für den Nebenhoden beschrieben wird, ist diese Stoffgruppe die primäre Empfehlung der EAU-Leitlinien. [34] Allerdings liegt 2013 nur eine Sensitivität von knapp über 60% von Levofloxacin und Ciprofloxacin vor, was auch den allgemeinen Resistenzentwicklungen dieser Stoffgruppe entspricht. [4] In der vorliegenden Auswertung weist Ceftriaxon eine Wirksamkeit von unter 50%, Cefotaxim ebenso wie die Fluorchinolone nur knapp über 60% auf. Stattdessen suggerieren die vorliegenden Daten, dass Piperacillin/Tazobactam zur parenteralen Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte, da hierauf über 75% der nachgewiesenen Keime sensibel reagierten. Die Daten aus 2012 zeigen vergleichbare Ergebnisse ohne abweichende Konsequenz. *Pseudomonas aeruginosa* zeigten sich in zwei von drei Fällen insbesondere empfindlich auf Piperacillin/Tazobactam und in allen Fällen empfindlich auf Gentamicin. Bei einem Patienten wurde ein *Pseudomonas moneillii* nachgewiesen: dieser zeigte sich sensibel auf Piperacillin/Tazobactam sowie auf Gentamicin. Zwar äußern sich die Leitlinien nicht zu einer kalkulierten Therapieeskalation bei Beschwerdepersistenz vor Keimnachweis, an Hand der genannten Situation ist jedoch ebenso wie bei der Behandlung der Prostatitis an eine Erweiterung um ein Aminoglykosid zu denken. Generell muss allerdings beachtet werden, dass die Isolatzzahlen niedrig sind. So müssen zusätzlich nach einer Umstellung von Cephalosporinen auf Piperacillin/Tazobactam weitere Analysen in künftigen Jahren folgen.

Zu beachten ist, dass keinerlei Gonokokken- oder *Chlamydia trachomatis*-assoziierte Epididymitis nachgewiesen wurde. Allerdings ist zu bedenken, dass hier von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist, da in der Standardurinkultur keine Chlamydien detektiert werden. Somit besteht die Möglichkeit, dass ein negativer Antibiogrammbe fund nicht unbedingt verwertbar ist. Eine Grad A Empfehlung zur Diagnostik gibt es nur für Nukleinsäureamplifikationstests, anzufertigen aus Erststrahlurin. Als Therapie kommt eine Einzeldosis Azithromycin 1g oder Doxycyclin 100mg zweimal täglich für sieben Tage in Frage. [51]

## **5.7 Prostatitis-spezifische kalkulierte Initialtherapie**

Bei der Prostatitis liegen die niedrigsten Isolatezahlen vor. Cefotaxim zeigte sich in jeweils mehr als 75% der Isolate wirksam, in beiden Jahren Ceftriaxon überlegen. Piperacillin/Tazobactam war in bis zu 100% sensibel. Die Therapie mit einem Cephalosporin oder Piperacillin/Tazobactam entspricht auch den Empfehlungen die auf vergleichbaren Kohorten basieren. [52] Dies gilt ebenso für die Therapie mit einem Fluorchinolon, wobei hier Levofloxacin mit 72,7% Sensitivität Ciprofloxacin mit 68,2% leicht überlegen war. Piperacillin/Tazobactam sollte dementsprechend die kalkulierte Erstlinientherapie sein. Bei Beschwerdepersistenz kann vor Vorliegen des Keimnachweises eine Ergänzung um ein Aminoglykosid angedacht werden, die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Urologie EAU sieht auch die Möglichkeit, bereits initial ein Aminoglykosid mit in die kalkulierte Therapie aufzunehmen. [34] Gentamicin war für den nur einmalig erfolgten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* wirksam, Piperacillin/Tazobactam jedoch nicht, ebenso wenig Cefotaxim und Cefuroxim.

Die niedrigen Isolatezahlen lassen sich nicht wissenschaftlich erklären, hier gilt es die Präanalytik und Analytik zu verbessern. Eventuell liegt es an der klinischen Symptomatik der Patienten, welche häufig auf Grund der Beschwerden nicht in der Lage sind, einen suffizienten Mittelstrahlurin bei ständigem Harndrang sowie häufig auch obstruktiver Miktionsymptomatik abzugeben.

Die Gewinnung von Punktionsurin zur mikrobiologischen Analyse ist nur bei einem sterilen Einmalkatheterismus oder direkt bei Anlage einer suprapubischen Fistel suffizient.

## **5.8 Praktikabilität einer Antibiose im klinischen Alltag und Wirtschaftlichkeit**

Die Praktikabilität der Antibiose im klinischen Alltag ist ebenfalls wichtig: Die Anzahl der Gaben pro Tag beeinflusst die klinisch-pflegerische Praktikabilität im Arbeitsalltag. Die Praktikabilität eines Antibiotikums im klinischen Alltag kann durch verschiedene Faktoren bestimmt werden. Als erster und wichtigster Faktor steht die Wirksamkeit eines Antibiotikums, welche durch die vorliegende Arbeit erfasst und diskutiert wird. Als zweiter Faktor stehen unerwünschte Nebenwirkungen, hier

Allergien bzw. Unverträglichkeiten, aber auch zum Beispiel die Nephro- und Hepatotoxizität im Fokus. Auch die Kosten eines Antibiotikums, sowohl als Einzelcharge als auch hinsichtlich der Tagestherapiekosten, sind angesichts zunehmender wirtschaftlicher Zwänge ein nicht zu unterschätzendes Kriterium. Für den pflegerischen Aufwand sind die Applikationsform und -frequenz entscheidend.

Die Praktikabilität der Cephalosporine hinsichtlich der Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion im klinischen Alltag ist leicht höher als die von Piperacillin/Tazobactam, da die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erst bei deutlich schlechterer Nierenfunktion bei Cefotaxim erfolgen muss im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam: Cefotaxim muss erst ab einer GFR von 30ml/min, Piperacillin/Tazobactam dagegen schon ab 40ml/min oder weniger dosisadaptiert werden.

Ebenso ist die Häufigkeit der täglichen Gabe relevant. Bei Patienten ohne Nierenfunktionsverschlechterung wird Piperacillin/Tazobactam dreimal täglich in acht Stundenintervallen verabreicht, während Cefotaxim zweimal täglich verabreicht wird und Ceftriaxon nur einmal pro Tag.

Als Applikationsform wird hier die intravenöse Gabe betrachtet, da die Daten auf einem Patientengut beruhen, welches auf Grund der klinischen Situation intravenös behandelt wurde.

In den Leitlinien finden sich keine Hinweise für die Dauer der intravenösen Therapie, jedoch für die Dauer der oralen Antibiose, welche je nach Erkrankung ein bis vier Wochen nach initialer Therapie durchgeführt werden sollte. [1, 34] Der Zeitpunkt des Umstellens wird nicht genau benannt, es wird nur auf den Parameter der Verminderung oder des Sistierens der Beschwerden und einen laborchemischer Abfall der Entzündungszeichen hingewiesen. [34] Ebenso wird eine klinische und laborchemische Kontrolle spätestens drei Tage nach Therapiebeginn empfohlen. [34] Diese Kontrolle wird bei dem untersuchten Patientengut standardmäßig klinisch und laborchemisch durchgeführt, ebenso liegt das Antibiogramm nach drei bis vier Tagen vor.

Zudem soll die gesundheitsökonomische Komponente nicht außer Acht gelassen werden. Die Verweildauer im Krankenhaus wird durch die Wirksamkeit der kalkulierten antibiotischen Therapie beeinflusst. Bei einer Persistenz oder Aggravation der Beschwerden ist regelhaft mit einer Verlängerung der Verweildauer zu rechnen. Da die Kostenübernahme durch die Krankenkassen der Fallpauschale

nach DRG unterliegt, ist eine eventuelle defizitäre Behandlung bei nur unzureichend oder nicht wirksamer Initialtherapie möglich. Zudem kann es durch eine insuffiziente Behandlung zu Mehrkosten hinsichtlich der supportiven Therapie mittels Analgetika oder intravenöser Flüssigkeitssubstitution kommen. Mehrkosten, durch die dann notwendige testgerechte Umstellung bei Vorliegen der Antibiogramme, sind eine logische Folge.

Hinsichtlich des wirtschaftlichen Moments wäre ein Umstieg von Ceftriaxon auf Cefotaxim mit einer fast Verdreifachung der Tagestherapiekosten verbunden, nämlich von 0,89€ bei Ceftriaxon auf 2,35€ bei Cefotaxim. Für Piperacillin/Tazobactam kostet eine Tagestherapie circa doppelt so viel wie Cefotaxim. Ciprofloxacin i.v. kostet pro Tag mehr als zehn Prozent mehr als Cefotaxim. Die Carbapeneme haben sowohl hinsichtlich der Einzelchargen als auch bezüglich der Tagestherapie die höchsten Kosten. Die Wirtschaftlichkeit sollte jedoch nur mittelbar als Entscheidungsfaktor herangezogen werden.

Tabelle 10: Einzelchargen- und Tagestherapiekosten Antibiotika.

Wirkstoff	Kosten pro Verabreichung	Tagestherapiekosten
Ampicillin 2g	1,03 €	3,11 €
Ampicillin/Sulbactam 2g/1g	1,77 €	5,31 €
Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g	1,66 €	5,00 €
Cefotaxim 2g	1,18 €	2,35 €
Ceftriaxon 2g	0,89 €	0,89 €
Imipenem 0,5g	3,33 €	13,32 €
Meropenem 1g	4,16 €	12,50 €
Ciprofloxacin 0,4g	1,35 €	2,70 €
Levofloxacin 0,5g	1,78 €	1,78 €
Cotrimoxazol 0,48g	0,52 €	1,04 €
Vancomycin 500mg	1,25 €	2,50 €

Dasselbe gilt hinsichtlich der Praktikabilität, wobei dieser immerhin ein höherer Stellenwert eingeräumt werden sollte als der finanziellen Komponente. Das Ziel ist eine Therapie nach Kosten-Nutzen-Analyse, auch wirtschaftlich. Die nachfolgende Tabelle beschreibt die aktuellen Einzelchargen- und Therapiekosten entsprechend der Listung der Apotheke des Caritas-Krankenhauses St. Josef in Regensburg. [53] Die nicht immer deckungsgleichen Kosten resultieren aus den Unterschieden der Multiplikation der Einzelchargen entsprechend der Anzahl der täglichen Gabe im Vergleich zu den Tagestherapiekosten insgesamt. Es ergeben sich teilweise

Rundungsungenauigkeiten bei Teilung der Packungsgrößen durch die Anzahl der einliegenden Chargen.

In den Untersuchungen von Davey bezüglich möglicher Verbesserungen des Einsatzes von Antibiotika und dessen Planung finden sich restriktive und retrospektive Empfehlungen. [35] Restriktiv wird angeregt, eine Arzneimittelliste der überhaupt einzusetzenden Antibiotika zu führen. Dies soll einer Resistenzentstehung und -ausbreitung durch eine hohe Anzahl verschiedener ähnlicher Substanzen vorbeugen. Eine weitere Entsprechung der Sinnhaftigkeit eingeschränkter Nutzungslisten findet sich in der Empfehlung einer nur eingeschränkten Wirkstofflistung im Antibiogramm statt breiter Listung aller sensiblen Substanzen. Diese Listen wären durch das AntiBiotic Stewardship Team (ABS-Team) zu autorisieren. Die ABS-Teams sind auch die Organisatoren der retrospektiven Arbeit. Hier geht es insbesondere um die Listung der lokalen Resistenzen mit daraus folgenden hausinternen Leitlinien sowie die Schulung des verordnenden Personals im Sinne eines verantwortlichen Einsatzes von Antibiotika. Fallbesprechungen und die Bildung von Arbeitsgruppen werden ebenfalls angeregt. Zudem sind interdisziplinäre Besprechungen und Rücksprachen zwischen Verordnern und Fächern wie der Mikrobiologie und Pharmakologie wichtige Bausteine einer erfolgreichen Arbeit. Dies wird insbesondere deutlich bei der Berücksichtigung von gleichzeitiger antibiotischer Mehrfachtherapie. Warum all diese Faktoren erfolgversprechend sind, wird durch Davey ebenfalls in der Version von 2013 bestätigt. [35]

## **5.9 Therapieempfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie**

Zusammenfassend sind die auch in den aktuellen *standard operating procedures* (SOP) der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg enthaltenen Therapieempfehlungen gelistet. Hierbei wurden die oben genannten Daten für die hausinterne SOP als Grundlage verwendet.

Tabelle 11: Therapieempfehlungen.

Erkrankung	Initiale Therapie
Prostatitis	Piperacillin/Tazobactam, ggf. + Aminoglykosid
Epididymitis	Piperacillin/Tazobactam, ggf. + Aminoglykosid
Pyelonephritis der Frau	Piperacillin/Tazobactam, ggf. + Aminoglykosid
Pyelonephritis des Mannes	Piperacillin/Tazobactam, ggf. + Aminoglykosid
Pyelonephritis in der Schwangerschaft	Ceftriaxon

## 5.10 Limitierungen der Studie

An Limitierungen der Studie sind die teilweise sehr geringen Fallzahlen zu nennen, dies sind insbesondere die Auswertungen kleiner Kollektive, so z.B. Prostatitis 2013 mit 23 Patienten oder Pyelonephritis 2012 mit 17 Patienten und entsprechend geringen Keimnachweisen. Ein weiterer Punkt ist die retrospektive Auswertung der Daten, was zwar einen statistischen Vergleich erlaubt, aber nur vergangene Zustände abbildet. Es fehlt eine Standardisierung der einzelnen Prozesse. Durch dieses Fehlen kann es zu einer erheblichen schwankungsbedingten Fehlersumme kommen. Hierdurch können statistische Unterschiede vorgetäuscht werden.

Weiterhin wurden nur stationär i.v.-antibiotisch behandelte Infekte beleuchtet, ambulant geführte Fälle wurden nicht erfasst. Auch fielen Patienten mit einer bereits erfolgten antibiotischen Therapie in die Rubrik „Hemmstoffe positiv“. Konsekutiver fehlte eine Austestung bezüglich Keimen und Antibiogrammen automatisch. Die Fälle wurden in der Kategorie des fehlenden Erregernachweises sortiert. Es wurde keine Rate an antibiotisch vorbehandelten Patienten erfasst.

## 5.11 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Trotz der genannten Limitierungen der Studie darf das Patientenkollektiv der stationär behandelten urologischen Infekte in den Jahren 2012 und 2013 als repräsentativ für den Raum Regensburg gelten, da im untersuchten Zeitraum nur die urologische Klinik im Caritas-Krankenhaus St. Josef eine Hauptabteilung war, in der somit exklusiv Patienten mit den genannten Krankheitsbildern behandelt wurden.

Die vorliegende Studie findet ihre Sinnhaftigkeit in der zwingend notwendigen Überprüfung des lokalen Resistenzspektrums. Nur so kann steigenden Resistenzen

entgegengewirkt sowie eine optimale kalkulierte antibiotische Versorgung der Patienten gewährleistet werden. Das Thema der Resistenzen wird auch zunehmend berufs- und gesellschaftspolitisch betrachtet. Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung des Themas Antibiotikaresistenzen.

Es wurden zunächst die Erkrankungen sowie die eingesetzten und untersuchten Antibiotika beschrieben. Dies soll die Kriterien für einen stationär behandelten Infekt sowie die eingesetzten Antibiotika beschreiben, um eine Grundlage für die weiteren Betrachtungen zu bilden.

Es gelang für alle Erkrankungen die Keim- und Resistenzspektren zu erstellen und auf dieser Basis Empfehlungen zu generieren, welche Eingang in die klinischen SOPs des untersuchten Hauses gefunden haben. Mituntersucht wurden auch die Praktikabilität sowie die Wirtschaftlichkeit der Therapieregime. Diesbezüglich wurde erwähnt, dass diese Punkte nur mittelbar Einfluss auf die Regimewahl haben sollten. Unter Betrachtung all dieser Punkte zeigte sich Piperacillin/Tazobactam als derzeit gute Lösung der Frage der kalkulierten Initialtherapie für stationär zu behandelnde urologische Infekte. Schwangere werden auf Grund der Nichtanwendung von Piperacillin/Tazobactam in der Schwangerschaft weiter mit dem gut untersuchten und nicht teratogenen Ceftriaxon behandelt. In besonders schwierigen klinischen Fällen ohne Schwangerschaft kann kalkuliert zum Schließen der Pseudomonaden-Lücke ein Aminoglykosid ergänzt werden.

Zudem wurden noch weitere Probleme einer kalkulierten Initialtherapie untersucht. Es zeigte sich, dass in ca. 50% der Fälle kein Keimnachweis erfolgte. Als mögliche Ursachen dieser hohen Raten wurden verschiedene präanalytische und analytische Ursachen ausgemacht. In der Präanalytik muss insbesondere die Uringewinnung verbessert werden. Hier sollen sowohl das medizinische Personal als auch die Patienten auf Mittelstrahlurin sowie dessen richtige Gewinnung hingewiesen werden. In der Analytik muss die mikrobiologische Untersuchung bei schon stattgehabter antibiotischer Therapie verbessert werden. Bei den Urinkulturanforderungen müssen spezifizierende Informationen wie eben Vorantibiosen, aber auch Verdachtsdiagnose und Krankheitsdauer, mit anzugeben sein. Zudem sollen nur auf die Urologie zugeschnittene und gemeinsam festgelegte Antibiogramme entwickelt werden. Hier sollen bewusst nicht alle ausgetesteten Antibiotika angegeben werden, so dass automatisch nur eine begrenzte Auswahl an Antibiotika klinisch eingesetzt wird.

Somit ist es gelungen, sowohl für die Therapie als auch für die Analytik und Präanalytik Empfehlungen zu erstellen, um eine verbesserte Patientenversorgung zu erreichen. Die genannten Empfehlungen werden bereits in der klinischen Routine in der Klinik für Urologie der Universität Regensburg umgesetzt.

## 6 Quellenverzeichnis

1. Naber, K.G.V., W; Wagenlehner, F.M.E., *S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044. Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten* AWMF-Register, 2010. **Register-Nr. 043/044**: p. 46-48.
2. Siegmund-Schultze, N., *Nosokomialinfektionen mit multiresistenten Bakterien: Lokale und globale Bedrohung*. Deutsches Ärzteblatt, 2015. **112**(7).
3. Gesundheit, B.f., *Weltweiten Anstieg von Antibiotika-Resistenzen wirksam bekämpfen*, B.f. Gesundheit, Editor. 2015, Bundesministerium für Gesundheit: <http://www.bmg.bund.de/presse/pressemitteilungen> (Stand: 16.12.2015).
4. (WHO), W.H.O., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Online publication, 2014: p. 12-15.
5. Kahlmeter, G. and Eco.Sens, *An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(1): p. 69-76.
6. *GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*, P.-E.-G.f. Chemotherapie, B.f.V.u. Lebensmittelsicherheit, and I.F.a.d.M. Universitätsklinik, Editors. 2012, Antiinfectives Intelligence. Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH: Rheinbach.
7. Schneider, H., et al., *The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis*. Andrologia, 2003. **35**(5): p. 258-62.
8. Weidner, W., H.G. Schiefer, and C. Garbe, *Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects*. Drugs, 1987. **34 Suppl 1**: p. 111-7.
9. Hof, H.D., Rüdiger, *Medizinische Mikrobiologie*. Duale Reihe, ed. MLP. Vol. 3. 2005, Stuttgart: Thieme-Verlag.
10. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von E. coli gegenüber Ciprofloxacin 2008-2013*. ARS 2014 06.10.2014 [cited 2014 09.10.2014].
11. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von E. coli gegenüber Cefuroxim 2008-2013*. ARS 2014 06.10.2014 [cited 2014 09.10.].
12. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von E. coli gegenüber Cefotaxim 2008-2013*. ARS 2014 06.10.2014 [cited 2014 09.10.2014].
13. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von E. coli gegenüber Meropenem 2008-2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
14. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von E. coli gegenüber Piperacillin/Tazobactam 2008-2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
15. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von K. pneumoniae gegenüber Ciprofloxacin 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
16. Robert-Koch-Institut. *Resistenzübersicht K. pneumoniae 2012*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
17. Robert-Koch-Institut. *Resistenzübersicht K. pneumoniae 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
18. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von K. pneumoniae gegenüber Piperacillin/Tazobactam 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
19. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von P. aeruginosa gegenüber Ciprofloxacin 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
20. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von P. aeruginosa gegenüber Ceftazidim 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
21. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von P. aeruginosa gegenüber Cefepim 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].

22. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von P. aeruginosa gegenüber Meropenem 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
23. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von P. aeruginosa gegenüber Piperacillin/Tazobactam 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
24. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterococcus faecalis gegenüber Levofloxacin 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
25. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterococcus faecalis gegenüber Vancomycin 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
26. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterobacter cloacae gegenüber Ciprofloxacin 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
27. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterobacter cloacae gegenüber Cefotaxim 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
28. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterobacter cloacae gegenüber Cefepim 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
29. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterobacter cloacae gegenüber Meropenem 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
30. Robert-Koch-Institut. *Resistenzentwicklung von Enterobacter cloacae gegenüber Piperacillin/Tazobactam 2008 - 2013*. ARS 2014 24.11.2014 [cited 2014 26.11.2014].
31. Mutschler, E.G., G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M., *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 9. 2008, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
32. Mutschler, E.G., G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M., *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 9. 2008, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 808-814.
33. Naber, K.G., et al., *EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. Eur Urol, 2001. **40**(5): p. 576-88.
34. Grabe, M.c., Bjerklund-Johansen, T.E., Botto, H., Wullt, B., Cek, M., Naber, K.G., Pickard, R.S., Tenke, P., Wagenlehner, F., *Guidelines on Urological infections*, EAU, Editor. 2011, EAU.
35. Davey, P., et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **4**: p. CD003543.
36. Stang, A., et al., *Educational level, prevalence of hysterectomy, and age at amenorrhoea: a cross-sectional analysis of 9536 women from six population-based cohort studies in Germany*. BMC Womens Health, 2014. **14**: p. 10.
37. Synlab-MVZ-Weiden, *KH St. Josef - Urine - Resi gram negativ 2012*. 2014, Synlab MVZ Weiden.
38. Synlab-MVZ-Weiden, *KH St. Josef - Urine - Resi gram negativ 2013*. 2014, Synlab MVZ Weiden.
39. Synlab-MVZ-Weiden, *KH St. Josef - Urine - Resi gram positiv 2012*. 2014, Synlab MVZ Weiden.
40. Synlab-MVZ-Weiden, *KH St. Josef - Urine - Resi gram positiv 2013*. 2014, Synlab MVZ Weiden.
41. AWMF, A.K.-P.d., *Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis*. HygMed 2008, 2008. **6**(33): p. 256-259.
42. Wagenlehner, F.M., et al., *Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(11): p. 175-83.
43. Blenk, H., Naber, Vahlensieck *Klinische Mikrobiologie für den Urologen, Ein Leitfaden für das Praxislabor*. 1997, Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag.
44. Stock, I., *[Nitrofurantoin--clinical relevance in uncomplicated urinary tract infections]*. Med Monatsschr Pharm, 2014. **37**(7): p. 242-8.
45. Schmiemann, G., et al., *Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study*. BMC Urol, 2012. **12**: p. 33.
46. Grigoryan, L., B.W. Trautner, and K. Gupta, *Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review*. JAMA, 2014. **312**(16): p. 1677-84.

47. Prabhu, A., et al., *Pyelonephritis: what are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities?* Nephrology (Carlton), 2013. **18**(6): p. 463-7.
48. Colgan, R. and M. Williams, *Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis.* Am Fam Physician, 2011. **84**(7): p. 771-6.
49. "Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin, C.V.-K. *ceftriaxon*. 2015 25.03.2015 [cited 2015 05.05.2015].
50. "Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin, C.V.-K. *cefotaxim*. 2015 25.03.2015 [cited 2015 05.05.2015].
51. Lanjouw, E., et al., *2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections.* Int J STD AIDS, 2010. **21**(11): p. 729-37.
52. Nagy, V. and D. Kubej, *Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings.* Urol Int, 2012. **89**(4): p. 445-50.
53. Fuchs, G., *Kostenübersicht Antibiotika i.v.*, in *Internes Formular*. 2013, Apotheke des Caritas-Krankenhauses St. Josef in Regensburg: Qualido-Informationssystem.

## 7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Multiresistente Bakterien auf deutschen Intensivstationen.

Abb. 2: Erregerverteilung bei Prostatitis im Jahre 2012.

Abb. 3: Erregerverteilung bei Prostatitis im Jahre 2013.

Abb. 4: Erregerverteilung bei Epididymitis im Jahre 2012.

Abb. 5: Erregerverteilung bei Epididymitis im Jahre 2013.

Abb. 6: Erregerverteilung bei Pyelonephritis im Jahre 2012.

Abb. 7: Erregerverteilung bei Pyelonephritis im Jahre 2013.

Abb. 8: Erregerverteilung allgemein in den Jahren 2012 und 2013.

Tabelle 1: Erreger Prostatitis.

Tabelle 2: Resistenzen Prostatitis.

Tabelle 3: Erreger Epididymitis.

Tabelle 4: Resistenzen Epididymitis.

Tabelle 5: Erreger Pyelonephritis.

Tabelle 6: Resistenzen Pyelonephritis.

Tabelle 7: Resistenzen Pyelonephritis Frauen jünger 50 Jahre 2012-2013.

Tabelle 8: Resistenzen Pyelonephritis Frauen ab 50 Jahren 2012-2013.

Tabelle 9: Entwicklung der Patientenzahlen

Tabelle 10: Einzelchargen- und Tagestherapiekosten Antibiotika

Tabelle 11: Therapieempfehlungen.

.

## 8 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 16.12.2015

Philipp Julian Spachmann

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Philipp Julian Spachmann
Geburtsdatum	28.04.1987
Geburtsort	Nürnberg
Eltern	Sonja und Burkhard Spachmann

### Schulbildung

1993-1997	Pestalozzi-Volksschule Diedorf
1997-1998	Peutinger-Gymnasium Augsburg
1998-2006	Gymnasium Ernestinum Coburg

### Hochschulbildung

2006-2012	Humanmedizinstudium an der bayrischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
Sommer 2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2011/2012	Praktisches Jahr
Herbst 2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufsweg

Seit 07/2013	Arzt in Weiterbildung an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg im Caritas-Krankenhaus St. Josef
--------------	---

## 10 Danksagungen

Ich danke Herrn PD Dr. Hans-Martin Fritsche herzlich für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche und konstruktive Unterstützung während der Entstehung.

Den Bundesbrüdern meines lieben VDSSt Würzburg-Jena danke ich für die bundesbrüderliche Begleitung, sowohl des Studiums als auch meiner Promotion.

Ebenso danke ich Dr. Hans-Günther Kirchberg, der mich für die Medizin begeisterte.

Besonders und herzlichst danke ich meinen Eltern Sonja und Burkhard Spachmann wie auch meiner Schwester Lisa Spachmann für die immerwährende, bedingungslose und liebevolle Unterstützung – nicht nur während meiner Promotion.