

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR UROLOGIE  
Prof. Dr. med. Maximilian Burger  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*AMBULANTES UND STATIONÄRES THERAPIEMANAGEMENT VON PATIENTEN  
MIT PROSTATITIS, EPIDIDYMITIS UND PYELONEPHRITIS AN EINER KLINIK  
DER MAXIMALEN VERSORGUNGSSTUFE*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Alexander Nelles

2021



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR UROLOGIE  
Prof. Dr. med. Maximilian Burger  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*AMBULANTES UND STATIONÄRES THERAPIEMANAGEMENT VON PATIENTEN  
MIT PROSTATITIS, EPIDIDYMITIS UND PYELONEPHRITIS AN EINER KLINIK  
DER MAXIMALEN VERSORGUNGSSTUFE*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Alexander Nelles

2021

Dekan:

Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Otto

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Achim Benditz

Tag der mündlichen Prüfung:

05.05.2022

## Inhaltsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1	Definition von unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekten .....	12
1.2	Ätiologie von Harnwegsinfekten .....	13
1.3	Prävention von Harnwegsinfekten .....	15
1.4	Ätiologie und Risikofaktoren verschiedener komplizierter Harnwegsinfekte	16
1.4.1	Akute Prostatitis .....	16
1.4.1.1	Klassifikation .....	16
1.4.1.2	Ätiologie .....	16
1.4.1.3	Keimspektrum .....	17
1.4.1.4	Diagnostik .....	17
1.4.1.5	Therapie .....	18
1.4.2	Epididymitis .....	21
1.4.2.1	Klassifikation .....	21
1.4.2.2	Epidemiologie .....	21
1.4.2.3	Ätiologie .....	21
1.4.2.4	Diagnostik .....	22
1.4.2.5	Therapie .....	22
1.4.3	Pyelonephritis .....	24
1.4.3.1	Klassifikation .....	24
1.4.3.2	Ätiologie .....	24
1.4.3.3	Diagnostik .....	25
1.4.3.4	Therapie .....	25
1.5	Resistenzen .....	26
1.5.1	Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) .....	27
1.5.2	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN bzw. 4MRGN) .....	28
1.5.3	Vancomycin-resistente Enterokokken .....	29

<b>2</b>	<b>Material und Methode</b> .....	<b>30</b>
2.1	Patientenkollektiv .....	30
2.2	Untersuchungsmethodik .....	30
2.3	Übersicht der getesteten Antibiotika .....	31
2.3.1	Betalactam-Antibiotika .....	31
2.3.1.1	Penicilline.....	31
2.3.1.1.1	Benzylpenicillin (Penicillin G).....	31
2.3.1.1.2	Oxacillin und Flucloxacillin.....	32
2.3.1.2	Aminopenicilline .....	32
2.3.1.2.1	Ampicillin .....	32
2.3.1.2.2	Amoxicillin.....	32
2.3.1.3	Acylaminopenicilline .....	32
2.3.1.3.1	Piperacillin .....	32
2.3.1.4	Cephalosporine.....	32
2.3.1.5	Carbapeneme .....	33
2.3.2	Fluorchinolone .....	34
2.3.3	Sulfamethoxacol und Trimethoprim .....	35
2.3.4	Glykopeptide .....	36
2.3.5	Fosfomycin.....	37
2.3.6	Aminoglykoside.....	37
2.3.7	Makrolide .....	38
2.3.8	Lincosamide.....	39
2.3.9	Oxazolidinone .....	39
2.3.10	Metronidazol .....	39
2.3.11	Nitrofurantoin .....	40
2.3.12	Nitroxolin .....	40
2.3.13	Colistin .....	40
2.4	Statistische Analyse .....	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
3.1	Lokalisation und Keimarten des Gesamtkollektivs.....	43
3.2	Risikofaktoren .....	48
3.3	Multiresistente Keime .....	50
3.4	Resistenzraten .....	50

---

3.5	Pyelonephritis.....	58
3.5.1	Pyelonephritis, ambulant behandelt.....	65
3.5.2	Pyelonephritis, stationär behandelt.....	67
3.6	Epididymitis .....	69
3.6.1	Epididymitis, ambulant behandelt .....	72
3.6.2	Epididymitis, stationär behandelt .....	73
3.7	Prostatitis .....	75
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
4.1	Patientenkollektiv .....	81
4.2	Untersuchungsmethodik .....	83
4.3	Ergebnisse .....	87
4.4	Resistenzsituation .....	88
4.5	Antimicrobial Stewardship (ABS) .....	93
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Anteil der gestellten Diagnosen .....	43
Abbildung 2 Altersverteilung aller Harnwegsinfekte .....	44
Abbildung 3 Ergebnisse der Urinkulturen, gesamt .....	46
Abbildung 4 Verteilung aller Keimnachweise .....	47
Abbildung 5 Verteilung Keimnachweise mit Risikofaktoren.....	49
Abbildung 6 Verteilung Keimnachweise ohne Risikofaktoren .....	49
Abbildung 7 Testgerecht auf kalkulierte Antibiose, alle HWI .....	51
Abbildung 8 Geschlechterverteilung, Pyelonephritis .....	58
Abbildung 9 Alter bei Behandlung, Pyelonephritis.....	59
Abbildung 10 Altersverteilung mit und ohne Risikofaktoren bei einer Pyelonephritis	60
Abbildung 11 Keimspektrum Pyelonephritis mit Risikofaktoren .....	63
Abbildung 12 Keimspektrum Pyelonephritis ohne Risikofaktoren .....	64
Abbildung 13 Alter bei Behandlung, Epididymitis .....	69
Abbildung 14 Altersverteilung, Prostatitis .....	75
Abbildung 15 Deutsche Version des ACSS-Fragebogens: Teil A (Erstvorstellung) zur klinischen Diagnostik und Differentialdiagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis der Frauen (97).....	84
Abbildung 16 Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß der ESIU (CY Zystitis, PN Pyelonephritis, US Urosepsis, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, RF Risikofaktoren) (94) .....	86



**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Klassifikation der Prostatitis nach NIH (44) .....	16
Tabelle 2 Therapieempfehlung zur Prostatitis der EAU Guideline (2017) (9) .....	19
Tabelle 3 Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (72) .....	28
Tabelle 4 Einteilung der Cephalosporine nach ihrem Wirkungsspektrum (modifiziert nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie) (19).....	33
Tabelle 5 Geschlechterverteilung aller Harnwegsinfekte .....	44
Tabelle 6 Ergebnisse der Urinkulturen, gesamt .....	46
Tabelle 7 Diagnosenverteilung mit positivem Keimnachweis nach Bereinigung der Daten .....	47
Tabelle 8 Verteilung der HWI mit Risikofaktoren .....	48
Tabelle 9 Resistenzrate aller getesteten Nachweise, bereinigt der nicht getesteten, Antibiotikaauswahl .....	52
Tabelle 10 Resistenzrate Klebsiella pneumoniae, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl	54
Tabelle 11 Resistenzrate Enterococcus faecalis, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl .	54
Tabelle 12 Resistenzrate Staphylococcus aureus, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl	56
Tabelle 13 Resistenzrate Pseudomonas aeruginosa, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl .....	56
Tabelle 14 Resistenzrate Staph. saprophyticus, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl ..	57
Tabelle 15 Deskriptive Statistik, Pyelonephritis .....	59
Tabelle 16 Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen, Pyelonephritis.....	61
Tabelle 17 Antibiotische Vorbehandlung, Pyelonephritis .....	61
Tabelle 18 Keimnachweise bei Pyelonephritis .....	63
Tabelle 19 Vergleich Resistenzen Pyelonephritis mit und ohne Risikofaktoren .....	65
Tabelle 20 Kalkulierte Antibiose ambulanter Fälle, Pyelonephritis .....	66
Tabelle 21 Kalkulierte Antibiose bei stationärer Aufnahme .....	67

---

Tabelle 22 Kalkulierte Antibiose testgerecht 1. Keim .....	68
Tabelle 23 Demographie der behandelten Epididymitis-Patienten.....	69
Tabelle 24: Keimspektrum bei Epididymitis.....	70
Tabelle 25 Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen, Epididymitis.....	71
Tabelle 26 Resistenzrate Epididymitis.....	72
Tabelle 27 Testergebnis der kalkulierten Antibiose bei Aufnahme.....	73
Tabelle 28 Kalkulierte Antibiose nach Aufnahme von Epididymitis-Patienten.....	74
Tabelle 29 Kalkulierte Antibiose, testgerecht, Epididymitis .....	74
Tabelle 30 Alter bei Behandlung, Prostatitis.....	75
Tabelle 31 Dauer der Beschwerden in Tagen .....	76
Tabelle 32 Antibiotische Vorbehandlung nach Antibiotika bei Prostatitis-Patienten..	77
Tabelle 33 Keimnachweise bei Prostatitis .....	78
Tabelle 34 Resistenzrate, Prostatitis .....	79
Tabelle 35 Dauer der antibiotischen Behandlung in der Klinik in Tagen, Prostatitis .	79
Tabelle 36 Antibiotische Therapie nach Vorstellung im Klinikum .....	80
Tabelle 37 Kalkulierte Antibiose testgerecht, 1. Keim .....	80

**Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
ggf.	gegebenenfalls
K.	Klebsiella
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
P.	Proteus
PBP	Penicillin binding Protein
S.	Staphylokokkus
spp.	species

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## 1 Einleitung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriell bedingten Erkrankungen (1) und haben eine in den letzten Jahren rasch zunehmende individuelle und sozioökonomische Bedeutung (2). Laut Wagenlehner et Piechota sind jährlich etwa 150 Mio. Menschen betroffen. Sie beschreiben, dass sich die hierdurch verursachten Kosten allein in den USA auf ca. 3,5 Mrd. US-Dollar pro Jahr belaufen (2).

Eine exakte Häufigkeit von Harnwegsinfekten ist nur schwer zu erheben, da viele Infektionen durch Eigentherapie und ohne Arztkontakt der Patienten behandelt werden.

Im Arzneimittelreport der Barmer GEK von 2012 wurde ersichtlich, dass in diesem Jahr bei 9% aller Frauen ab einem Alter von 12 Jahren die Diagnose Harnwegsinfekt gestellt wurde (1).

Butler et al. zeigten 2015 in einer Studie über die Inzidenz und (Selbst-) Behandlung von Harnwegsinfekten, dass 37% der 2.424 befragten Frauen  $\geq 16$  Jahren einen Harnwegsinfekt in ihrem Leben gehabt haben. Von diesen Frauen hatten bereits 79% mehrere Infektionen und 11% eine Infektion im vorangegangenen Jahr. Drei oder mehr Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate, somit rezidivierende Harnwegsinfekte, beklagten 3% (3).

Die hohe Verordnungsdichte von Antibiotika ist ein relevanter Faktor von Resistenzentwicklungen (4). Dies ist unter anderem auch auf die "intensive und teils irrationale Anwendung" (5) antimikrobieller Substanzen zurück zu führen.

Laut der S3 Interdisziplinären Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (Aktualisierung 2017) stand in Deutschland die Versorgungspraxis bei der Diagnose einer Zystitis auf Basis der Barmer GEK Daten im starken Kontrast zu den Empfehlungen der Leitlinie 2010 (6).

Dies veranlasste Ventola in einer Veröffentlichung 2018 zu der Zusammenfassung, dass der fehlerhafte und zu ausgiebige Gebrauch antimikrobieller Substanzen mit der gleichzeitig fehlenden Entwicklung neuer Substanzen dazu geführt hat, dass bakterielle Infektionen wieder zu einer Bedrohung geworden sind (7).

Ziel dieser Studie ist es darzustellen, welches Keimspektrum bei Patienten mit einer Epididymitis, einer Pyelonephritis und einer Prostatitis in einer urologischen Abteilung eines Krankenhauses der maximalen Versorgungsstufe, vorherrscht und einzuschätzen, wie hoch der Anteil an multiresistenten Keimen ist, um gegebenenfalls Therapieregimes anpassen zu können.

### 1.1 Definition von unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekten

Es wird generell zwischen unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekten unterschieden. Nach der aktuellen S3 Leitlinie wird eine Harnwegsinfektion als unkompliziert eingestuft, „wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen“ (8).

Zu den komplizierenden Faktoren zählen laut der aktuellen Leitlinie „angeborene anatomische Veränderungen“, „erworbene anatomische Veränderungen“, „funktionelle Veränderungen“, „angeborene oder erworbene Störungen der Immunität“ und „intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern“ (8).

In den „EAU Guidelines on Urological Infections“ von 2017 wird ein unkomplizierter Harnwegsinfekt als „akute, sporadische oder rezidivierende Zystitis limitiert auf nicht-schwangere, prämenopausale Frauen mit keinen bekannten anatomischen oder funktionalen Abnormitäten innerhalb des Harntrakts oder Komorbiditäten“ (9) definiert.

Dem entsprechend sind zwar in der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 2017 Männer nicht explizit genannt, jedoch werden sie auch nicht direkt ausgeschlossen, wie in der Leitlinie der EAU Guideline von 2017. In der EAU Guideline wird ein Harnwegsinfekt bei Männern per se als kompliziert definiert (9), während in der DGU Leitlinie eine Zystitis bei „jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen“ (8) sehr wohl als unkompliziert definiert wird. Ähnlich verhält es sich beispielsweise auch bei Diabetes mellitus. Während in der EAU Guideline eine Erkrankung an Diabetes mellitus als Faktor für eine komplizierte Harnwegsinfektion gilt, ist eine Zystitis bei „Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen“ (8) in der S3 Leitlinie ein unkomplizierter Harnwegsinfekt.

Es besteht jedoch eine Einigkeit darüber, dass, sobald komplizierende Faktoren oder Komorbiditäten bestehen, eine komplizierte Harnwegsinfektion vorliegt.

## 1.2 Ätiologie von Harnwegsinfekten

Die häufigsten Erreger von unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekten sind gramnegative Keime, von denen *E. coli* der Hauptvertreter ist (10). Gefolgt wird dieser nach abnehmender Häufigkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfekten von *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, Streptokokken Gruppe B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Candida spp.* (10). Die häufigsten Erreger eines unkomplizierten Harnwegsinfektes bei Kindern sind *Enterobacteriaceae* (11).

Bei komplizierten Harnwegsinfekten folgen auf *E. coli* in absteigender Häufigkeit *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* und Streptokokken der Gruppe B (10).

Um einen symptomatischen Harnwegsinfekt auslösen zu können, müssen die Bakterien spezifische Pathogenitätseigenschaften wie Fimbrien/Pili oder nichtfimbrielle Adhäsine aufweisen, welche die Adhärenz bzw. auch die Internalisation in das Uroepithel ermöglichen (12,13). Nach einer Kolonisation der Vaginalmukosa bzw. des Ostiums externum urethrae kommt es nach Thomas Stamey durch diese zu einem Aufstieg der Bakterien in die Harnblase und ggf. auch in die Nierenbecken (14).

*E. coli* benutzen hierzu beispielsweise Typ I Pili mit dem Adhäsin FimH (13), welches zudem einen Biofilm bildet (15). Im Gegensatz zu *E. coli* bilden *Klebsiella pneumoniae* Typ I Pili mit dem Adhäsin FimH<sub>52</sub>, welches eine geringere Bindungsspezifität hat, weswegen ein Unterschied in der Pathogenität zwischen *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* besteht (15). Sie sind verantwortlich für die Kolonisation, Invasion und die Entstehung einer Zystitis (16). *E. coli* formen nach der Invasion des Urothels im Zytoplasma der Schirmzellen „Intracellular Bacterial Communities (IBC)“ (17), wodurch sie das Immunsystem umgehen und sich vermehren können (17).

Im Gegensatz zu diesen Erregern, welche vor allem für unkomplizierte Harnwegsinfekte verantwortlich sind, benutzen Enterokokken „endocarditis- and biofilm-associated (Ebp) pili“ für die Haftung am Katheter, die Kolonisation und die Persistenz (18–20). Dabei können diese jedoch nicht direkt am Katheter haften, sondern bedienen sich des, bei der Inflammationsreaktion der Katheteranlage freigesetzten, Fibrinogens als Nahrungsgrundlage und Gerüst (21). Zudem können sie durch verschiedene Virulenzfaktoren Fibrinogen-bedeckte Katheter nutzen und einen Biofilm bilden (21,22).

Dieses Fibrinogengerüst verhilft auch *Staphylococcus aureus* zum Wachstum und Fortschreiten (23). Hierzu besitzt das Bakterium mindestens 20 Fibrinogen-bindende Proteine (24). Der wichtigste Faktor für die Bindung zum Fibrinogen ist hierbei der clumping factor B (ClfB) (25). Während bei Enterokokken jedoch Fibrinogen für das Wachstum essentiell ist, kann *Staphylococcus aureus* sich auch ohne Fibrinogen vermehren (25).

*Proteus mirabilis* bildet Biofilme am Katheter (26) und erreicht damit vor allem bei Patienten mit Langzeitkatheterismus, wie z.B. bei Bewohnern im Pflegeheim, eine erhöhte Prävalenz (27). Durch eine Vielzahl an Virulenzfaktoren wie „mannose-resistant *Proteus*-like (MR/P) fimbria“ (28), Ureasen, Flagella, Toxine, Proteasen, bakterielle Proteinsekretion und Eisentransporter gelingt dem Keim die Besiedlung (26,29). Mit Hilfe von MR/P Fimbrien bindet *Proteus mirabilis* an Urothelzellen und Katheter wodurch die Bildung von Biofilmen ermöglicht wird (30–33). Im Gegensatz zu *K. pneumoniae* und *E. coli* bildet *Proteus mirabilis* Formationen an der Innenwand der Blase (26,34,35). Die von den Bakterien produzierte Urease hydrolysiert Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid, wodurch der pH des Urins angehoben wird und es zu einer Präzipitation von Kalziumkristallen und Ammoniummagnesiumphosphat kommt (26). Besser bekannt als Brushit und Struvit. Die entstandenen kristallinen Biofilme schützen die Bakterien vor dem Immunsystem, insbesondere vor den neutrophilen Granulozyten, und können, vor allem bei Langzeitkatheterismus, zu einem Verschluss des Katheters sorgen, wodurch es zu einem Harnaufstau und einer Verteilung der Bakterien bis in die Niere kommen kann (26). Um zu überleben und zu wachsen verwendet das Bakterium verschiedene Faktoren zur Gewinnung von Nährstoffen, wie Zytotoxin, Proteasen und Eisen Transporter (26).



Auch *Pseudomonas aeruginosa* bildet einen Biofilm. Hierzu benutzt es extrazelluläre DNA (eDNA), Tenside wie Rhamnolipide, Lectine, Elastasen und Toxine (36). Durch die Rhamnolipide, welche die Hydrophobizität der bakteriellen Zelloberfläche verändern, gelingt die Formation von Mikrokolonien und, in späteren Stadien, die Biofilmbildung, die Initiation der Migration, wodurch *P. aeruginosa* den Harntrakt hinaufsteigen kann (36–38). Neben einer Produktion von zwei Siderophoren, welche nach Eisen suchen, produziert *P. aeruginosa* hämolytische Phospholipasen und Elastasen, welche durch die Zerstörung der Wirtszellen, Nährstoffe bereitstellen (39,40).

Obwohl die Infektionszahlen durch *Candida albicans* steigen, ist der genaue Pathomechanismus letztendlich nicht genau beschrieben (10,41). Da *Candida* nur schwach an die Harnblasenwand binden kann, steigt das Risiko für eine Infektion durch die Anwesenheit eines Katheters, wobei hier vor allem Latexkatheter ein erhöhtes Risiko darstellen (41). Auch *C. albicans* binden an einen Katheter mittels Fibrinogen (22).

Der Körper des Wirtes identifiziert die Erreger mit Hilfe von Toll-Like-Rezeptoren, welche dann inflammatorische Prozesse und eine spezifische Immunantwort induzieren (12). Es folgt die Invasion von Makrophagen und Granulozyten am Infektionsort (12).

### 1.3 Prävention von Harnwegsinfekten

Die wichtigsten präventiven Faktoren für einen Harnwegsinfekt sind der problemlose Abfluss von Urin aus den Nieren in die Harnblase und eine regelmäßige, restharnfreie Miktions zur Entleerung derselben (42). Jegliche Art der Obstruktion ist eine Prädisposition für einen Harnwegsinfekt (42). Bei erhöhten Restharmengen verbleiben Organismen in der Harnblase, die sich insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren rasch vermehren können (42).

Um Katheter-assoziierte Infektionen zu verhindern, sollte, nach der aktuellen Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections des Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, vor allem keine Katheteranlage auf Grund von Inkontinenz erfolgen (43). Zudem sollte eine Katheteranlage bei operierten Patienten nur erfolgen, wenn sie notwendig ist und nicht aus reiner Routine (43). Falls eine

Katheteranlage notwendig war, sollte der Katheter so schnell wie möglich entfernt werden, vorzugsweise in den ersten 24 Stunden (43).

## 1.4 Ätiologie und Risikofaktoren verschiedener komplizierter Harnwegsinfekte

### 1.4.1 Akute Prostatitis

#### 1.4.1.1 Klassifikation

Unter einer Prostatitis versteht man eine Entzündung der Prostata, welche nach der Klassifikation des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)/ National Institutes of Health (NIH) von 1995 in eine akute oder chronische bakterielle Prostatitis, ein abakterielles chronisches Beckenschmerzsyndrom (chronic pelvic pain syndrome, CPPS) und eine asymptomatische Prostatitis eingeteilt wird (44).

Kategorie	Bezeichnung
I	Akute bakterielle Prostatitis
II	Chronische bakterielle Prostatitis
III	Chronische Prostatitis/ Chronisches Beckenschmerzsyndrom (chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) A: inflammatorisch B: nicht inflammatorisch
IV	Asymptomatische Prostatitis

*Tabelle 1 Klassifikation der Prostatitis nach NIH (44)*

#### 1.4.1.2 Ätiologie

Ursächlich für akute Prostatitiden sind Harnwegsinfekte, welche die Prostata mit einbeziehen und Infektionen nach urologischen Eingriffen, wie eine Zystoskopie oder

eine transrektale Biopsie der Prostata, die zur Detektion von Prostatatumoren durchgeführt wird (44). So steigt das Risiko, dass eine stationäre Behandlung auf Grund einer Prostatitis notwendig ist, nach einer Stanzbiopsie um das 2,65 fache (45). Von allen Patienten mit einer akuten Prostatitis gehen ca. 10% der Erkrankungen über in eine chronische bakterielle Prostatitis (Kategorie II) und 10% über in ein inflammatorisches CPPS (Kategorie IIIa) (46). Faktoren, die eine Rolle im Fortschritt einer akuten zu einer chronischen bakteriellen Prostatitis spielen sind Diabetes mellitus und vorangegangene Eingriffe, begleitet von urethraler statt suprapubischer Zystostomie (46). Diese Faktoren spielen zuzüglich der Prostatagröße auch die ausschlaggebende Rolle bei der Entwicklung eines nicht inflammatorischen CPPS (46).

#### 1.4.1.3 Keimspektrum

Das Keimspektrum einer akuten bakteriellen Prostatitis entspricht dem von komplizierten Harnwegsinfekten (44). Als ursächlicher Mikroorganismus werden vor allem E. coli Bakterien beschrieben, wobei hier bereits bei den meisten Stämmen eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen besteht (44). E. coli Bakterien sind in ca. 67% der Fälle der ursächliche Organismus, gefolgt von Pseudomonas aeruginosa in 13%, Klebsiella spp. in 6%, Gram-positive spp. in 5% und anderen in 9% (44).

Bei chronischen bakteriellen Prostatitiden zeigen sich ebenso mehrheitlich gram-negative Bakterien als ursächlicher Mikroorganismus, jedoch lassen auch Studien vermuten, dass ggf. gram-positive Bakterien eine überwiegende Rolle spielen (44). Bzgl. einer Infektion mit Chlamydia trachomatis als Ursache für eine chronische bakterielle Prostatitis ist die Rolle weiterhin umstritten (44).

#### 1.4.1.4 Diagnostik

Klinisch präsentieren sich Patienten mit einer akuten bakteriellen Prostatitis meistens mit Fieber und systemischen Entzündungszeichen (44). Sie beschreiben dabei zumeist Schmerzen im Perineum, der Hoden bzw. des Skrotums, des Penis, der Harnblase oder der Lendenwirbelsäule (9). Zudem bestehen häufig Miktionsbeschwerden wie Pollakisurie, Harnstrahlabschwächung und Dysurie (9). Zur Anamnese von, vor allem chronischen Prostatitiden, wurde der Chronic Prostatitis

Symptom Index (CPSI) Fragebogen vom International Prostatitis Collaborative Network (IPCN) erstellt (47). Hier werden unter anderem Symptome wie Schmerzen, dysurische Beschwerden, Miktionsfrequenz und die Auswirkung der Beschwerden auf die Lebensqualität abgefragt (9).

In der klinischen Untersuchung zeigt sich die Prostata bei einer akuten Entzündung häufig geschwollen und schmerzempfindlich (9). Eine Prostatamassage, wie sie zur Gewinnung von Prostatasekret zur Diagnostik einer chronischen Prostatitis üblich ist, ist hier kontraindiziert (9). Nebenbefundlich zeigen sich häufig ein Blasendruckschmerz bei Zystitis oder Harnverhalt und eine begleitende Epididymorchitis (44). Eine transrektale Ultraschalluntersuchung sollte zur weiteren Diagnostik bei intermittierenden Pyurien und mangelndem Ansprechen auf eine antibiotische Therapie zum Ausschluss eines Prostataabszesses durchgeführt werden (44). Sonographisch sollte zudem eine Restharnbestimmung erfolgen (44).

Essentiell ist bei dem Verdacht auf eine akute bakterielle Prostatitis zudem die Anlage einer Urinkultur mit Mittelstrahl- bzw. Katheterurin nach frischer Katheterisierung (44).

**1.4.1.5 Therapie**

Zur Therapie empfiehlt die Leitlinie der EAU folgendes Schema:

Antibiotikum	Tagesdosis	Therapiedauer	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Kommentare
<b>Akute symptomatische und febrile bakterielle Prostatitis</b>					
Levofloxacin	500 mg 1xtgl.	Eine parenterale Therapie sollte bis zur Entfieberung fortgesetzt werden.	2	B	Alle diese Antibiotika können in Kombination mit Aminoglycosiden wie z.B. Gentamicin 5 mg/kg 1xtgl. oder Amikacin 15 mg/kg 1xtgl. gegeben werden
Ciprofloxacin	500 mg 1-0-1				
Ceftriaxon	2 g 1xtgl.				
Piperacillin/Tazobactam	4.5 g 1-1-1				
Cefepim	2 g 1-0-1				
<b>Akute afebrile bakterielle Prostatitis mit Symptomen oder nach Entfieberung</b>					

Levofloxacin	500 mg 1xtgl.	2-4 Wochen	2	B	
Ciprofloxacin	500 mg 1-0-1 oder 1000 mg 1xtgl.	2-4 Wochen			
Trimethoprim	200 mg 1-0-1	2-4 Wochen			
Cotrimoxazol	960 mg 1-0-1	2-4 Wochen			
Doxycyclin	100 mg 1-0-1	10 Tage	2	B	<i>Nur für Infektionen mit Chlamydia trachomatis oder Mycoplasmen</i>
<b>Chronische bakterielle Prostatitis</b>					
Levofloxacin	500 mg 1xtgl.	4-6 Wochen	3	B	
Ciprofloxacin	500 mg 1-0-1 oder 1000 mg 1xtgl.	4-6 Wochen			
Trimethoprim	200 mg 1-0-1	4-6 Wochen			
Cotrimoxazol	960 mg 1-0-1	4-6 Wochen			
Doxycyclin	100 mg 1-0-1	10 Tage	2	B	<i>Nur für Infektionen mit Chlamydia trachomatis oder Mycoplasmen</i>

Tabelle 2 Therapieempfehlung zur Prostatitis der EAU Guideline (2017) (9)

Laut EAU Guideline besteht zudem bei ca. 10% ein Harnverhalt, sodass in diesen Fällen eine Harnableitung mittels suprapubischem, intermittierendem oder transurethralem Katheterismus angeraten wird (9). Es wird vor allem die Anlage eines suprapubischen Katheters empfohlen (9). Sollte kein Harnverhalt vorliegen, wird von einer Katheterisierung abgeraten, da diese das Risiko einer Progression zu einer chronischen Prostatitis erhöhen könnte (9). Zudem wird in der EAU Guideline auch die Gabe von Alpha-Rezeptor-Blockern empfohlen, obwohl die Evidenz hierfür schwach ist (9).

Bei prostatistischen Abszessen scheinen eine Drainierung und eine konservative Therapie mögliche Optionen zu sein (9). Bonkat et al. beschreiben in der EAU Guideline eine Studie, in der sich eine konservative Herangehensweise bei Abszessen unter einem Zentimeter und eine Punktion bzw. dauerhafte Drainierung bei Abszessen über einem Zentimeter Durchmesser als erfolgreich zeigte (9).

## 1.4.2 Epididymitis

### 1.4.2.1 Klassifikation

Eine akute Epididymitis ist eine Inflammation bzw. Infektion des Nebenhodens. Teilweise kommt es durch diese auch zu einer Beteiligung der Hoden, also einer Orchitis bzw. Epididymoorchitis (48). Man unterscheidet zwischen einer akuten Form mit Beschwerden wie Schmerzen und Schwellung des Skrotums für weniger als 6 Wochen und einer chronischen Form, bei der vor allem Schmerzen, meist ohne Schwellung des Skrotums für mehr als 3 Monate bestehen (49).

### 1.4.2.2 Epidemiologie

Je nach Datenlage besteht eine jährliche Inzidenz von 25 bis 65 Fällen pro 10.000 erwachsenen Männern (9). Bei Jungen zwischen zwei und 14 Jahren besteht eine Inzidenz von 1,2 pro 1000 (49).

### 1.4.2.3 Ätiologie

Als Pathogenese wird zumeist eine Migration von Keimen aus der Urethra oder der Harnblase gesehen (9). Risikofaktoren sind neben anatomischen Abnormitäten wie obstruktive Miktionsverhältnisse, Operationen am Urogenitaltrakt und Harnwegsinfektionen auch sexuell übertragbare Erkrankungen (STD), in Einzelfällen aber auch verlängertes Sitzen, Fahrradfahren und Trauma (49). Je nach Altersgruppe zeigen sich deutliche Unterschiede in der Ätiologie der Epididymitis (49). So ist die Ursache bei Jungen zwischen zwei und 14 Jahren und bei Männern über 35 Jahren häufig iatrogen nach chirurgischen Interventionen oder aber anatomischer Genese, wie bei benigner Prostatahyperplasie bei älteren Männern und Meatusstenose bzw. Urethralklappen bei den Jungen. Bei den Jungen kann zudem auch eine Epididymitis als postinfektiöses Syndrom nach einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*, Enteroviren oder Adenoviren vorliegen (49). Zwischen 14 und 35 Jahren sind die zumeist vorherrschenden Erreger hingegen *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* (49), wobei die Evidenz für eine kalkulierte antibiotische Therapie rein nach dem Alter und der Sexualanamnese eher schwach ist (50). Zusätzlich kommen noch bei Männern, welche Analverkehr und anatomische Abnormitäten haben,

Enterobacteriaceae als potenzielle Erreger hinzu (9). Als viraler Erreger sollte das Mumpsvirus vor allem bei viralen Prodromi und geschwollenen Lymphknoten in Betracht gezogen werden (9). An eine tuberkulöse Infektion sollte vor allem bei Patienten aus Hochrisikogruppen wie Männern mit einem Immundefizit und aus Ländern mit einer hohen Prävalenz gedacht werden (9). In seltenen Fällen kann neben der urogenen Keimaszension auch eine hämatogene Infektion vorkommen (9).

#### 1.4.2.4 Diagnostik

Diagnostika sind die kulturelle Bestimmung eines Mittelstrahlurins und bei Verdacht auf eine STD sollte eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von Erststrahlurin bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* ein Harnröhrenabstrich durchgeführt werden (9). Differentialdiagnostisch muss vor allem bei Kindern und jungen Männern immer auch an eine Hodentorsion gedacht werden (50).

#### 1.4.2.5 Therapie

Eine kalkulierte antibiotische Therapie sollte abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, laborchemischen Parametern wie der Leukozytenzahl im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP), Schnelltests wie Urinstatus oder Urinstix, einer Sexualanamnese, durchgeführten Operationen, Katheterismus, bekannten Abnormitäten des Harntrakts, der lokalen Prävalenz von Gonorrhoe und den lokalen Resistenzen begonnen werden (50).

In der European Guideline on the management of epididymoorchitis von 2016 wird folgende kalkulierte Antibiose empfohlen (50):

##### Sexuell übertragene Epididymoorchitis:

*First line:* Ceftriaxon 500 mg intramuskulär plus Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich für 10-14 Tage

*Second line:* Ofloxacin 200 mg 2-mal täglich für 14 Tage oder Levofloxacin 500 mg 1-mal täglich für 10 Tage

Bei sexuell bedingter Epididymoorchitis sollten weitere Untersuchungen bzgl. sexuell übertragbarer Krankheiten durchgeführt werden und Sexualpartner informiert werden



(50). Bei allen Patienten sollte bei einer Beschwerdepersistenz eine Verlaufskontrolle und eine Reevaluation durchgeführt werden (50).

Epididymoorchitis am ehesten durch enterische Organismen bedingt:

Ofloxacin 200 mg 2-mal täglich für 14 Tage oder Levofloxacin 500 mg 1-mal täglich für 10 Tage

### 1.4.3 Pyelonephritis

#### 1.4.3.1 Klassifikation

Eine akute Pyelonephritis ist eine potenziell schwerwiegende Form eines Harnwegsinfekts (51), welche eine umgehende Behandlung erfordert, da es ansonsten zu einer tubulointerstitiellen Schädigung kommen kann, welche eine Nierenfunktionsstörung verursachen und zu einer Chronizität und Abszessbildung führen kann (12). Typische Beschwerden sind Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen mit oder ohne typische zystitische Beschwerden (9). Man unterscheidet zwischen einer komplizierten Pyelonephritis und einer unkomplizierten Form, wobei letztere laut EAU Guideline 2017 nur bei nicht-schwangeren, prämenopausalen Frauen ohne bekannte Abnormitäten des Harntrakts bzw. anderen Komorbiditäten vorliegt (9). Wie bereits beschrieben, werden in der S3 Leitlinie für unkomplizierte Harnwegsinfekte Pyelonephritiden bei jungen Männern ohne Begleiterkrankungen auch als unkompliziert eingestuft (6).

Eine besondere Patientengruppe stellen schwangere Frauen dar, da bei ihnen eine Pyelonephritis zu Sepsis, Anämie, renaler und respiratorischer Insuffizienz, bis hin zum Acute respiratory distress syndrome (ARDS), führen kann (52,53). Für das Ungeborene erhöht sich das Risiko für einen zu frühen Wehenbeginn mit Frühgeburt und folgendem Untergewicht (54,55).

#### 1.4.3.2 Ätiologie

Czaja und Kollegen beschreiben in ihrer Veröffentlichung die Keimspektren von Frauen und Männern im Zeitraum von 1997 bis 2001 in Seattle und Washington. Sie schildern, dass *Escherichia coli* mit 81-84% bei Frauen und 71-74% bei Männern, nicht-hospitalisiert versus hospitalisiert, der häufigste Erreger für eine Pyelonephritis ist (51). *Klebsiella species* sind mit 2,6-3,4% bei Frauen und 6,0-7,3% bei Männern die zweithäufigsten Pathogene (51). Weitere Keime sind *Proteus species* (51).

Bei schwangeren Frauen kommt es durch die hormonelle Umstellung, genauer durch den Anstieg von Progesteron und Östrogen, zu einer Dilatation der Urethra mit gleichzeitigem Abfall des Blasentonus und dadurch erhöhter Restharnbildung und vesikoureteralem Reflux, wodurch das Aufsteigen der Bakterien vereinfacht wird (56). Auch der vergrößerte Uterus führt durch Kompression der Harnblase und der Ureteren

zu einem Harnstau (57). Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes und Fehlbildungen des Harntrakts (58). Zudem erhöhen u. a. eine asymptomatische Bakteriurie, bereits vorbestehende rezidivierende Harnwegsinfekte, eine Sichelzellanämie und ein niedriger sozioökonomischer Status das Risiko für einen Harnwegsinfekt bzw. eine Pyelonephritis (59,60).

Die Häufigkeitsverteilung von Erregern eines Harnwegsinfekts bei Schwangeren entspricht der von nicht-schwangeren Frauen (61).

#### 1.4.3.3 Diagnostik

Neben einer Urindiagnostik und Anlage einer Urinkultur, um ggf. die antibiotische Therapie umstellen zu können (12), sollte eine sonographische Untersuchung des Harntrakts durchgeführt werden, um eine Obstruktion auszuschließen (8,9). Weitere bildgebende Diagnostik wie z.B. eine Computertomographie oder ein Ausscheidungsurogramm sollte nur bei persistierendem Fieber über 72 Stunden durchgeführt werden (51).

#### 1.4.3.4 Therapie

Es sollte frühestmöglich mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie begonnen werden (12). Bei einer unkomplizierten Form mit milden Symptomen sollte eine kalkulierte Therapie mittels Cefpodoxim, Ciprofloxacin oder Levofloxacin über 5-10 Tage durchgeführt werden (6). Eine Pyelonephritis mit systemischen Begleitsymptomen sollte parenteral mittels Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin oder Levofloxacin therapiert werden (6).

Schwangere sollten laut der aktuellen Studienlage hospitalisiert werden bis sie 48 Stunden lang afebril sind und die Therapie nach Vorliegen eines AntibioGRAMMS testgerecht umgestellt und oralisiert werden kann (62).

Es wird eine kalkulierte antibiotische Therapie mittels Cephalosporinen der 3. Gruppe, z. B. Cefazolin empfohlen (63). Bei, in der Vorgeschichte bereits beschriebener, Harnwegsinfektion mit Extended-spectrum-Betalactamase (ESBL) bildenden Enterobacteriaceae ergeht die Empfehlung zu einer Therapie mit Carbapenemen, wie Meropenem oder Ertapenem (63).

## 1.5 Resistenzen

Das World Economic Forum beschreibt in ihrem Report „Global Risks 2020“, dass antimikrobielle Resistenzen zu den größten Risiken gehören (64). In der Version von 2013 beschreibt das World economic forum, dass dies besonders an erworbenen Resistenzen liegt (65). Sie äußern die Befürchtung, dass die Entdeckung neuer Medikamente mit der Resistenzentwicklung der Bakterien nicht mithalten kann (65).

Es wird eine natürliche bzw. primäre von einer erworbenen bzw. sekundären Resistenz unterschieden. Unter natürlicher Resistenz versteht man, dass die Zielstrukturen der Antibiotika bei bestimmten Bakterien nicht durch diese beeinflusst werden können und somit keine Wirkung besteht (66). Beispiele hierfür sind: *Pseudomonas aeruginosa* und Staphylokokken gegen Benzylpenicillin, Enterokokken gegen Cephalosporine (67).

Im Unterschied zu diesen sind Bakterien mit erworbener Resistenz primär sensibel für das Antibiotikum und entwickeln später eine Resistenz.

Hier entscheidet man, ob sich der Resistenzmechanismus auf Genebene oder auf Proteinebene abspielt.

Zu den Resistenzmechanismen auf Genebene zählen die Chromosomale Resistenz und die Extrachromosomale Resistenz. Unter erst genannter versteht man eine Resistenz, welche ausschließlich auf der DNA des Bakteriums basiert. Es kann nur zu einer Übertragung durch vertikalen Gentransfer kommen (67).

Bei der Extrachromosomalen Resistenz gelingt durch unterschiedliche Mechanismen ein horizontaler Gentransfer. Zu diesen Mechanismen zählen Resistenzplasmide, Transposons, Integrons, Genkassetten, Konjugation (vor allem gramnegative Bakterien durch Zell-zu-Zell-Kontakt über eine Proteinröhre), Transduktion (Phagen) und Transformation (67).

Zu den Resistenzmechanismen auf Proteinebene zählen Mechanismen, die nicht auf der DNA des Bakteriums basieren. Zum Beispiel kommt es zu einer Verminderung der Affinität der Betalactam-Antibiotika durch die Veränderungen an der Bindungsstelle des Penicillin-bindenden-Proteins. Dieser Mechanismus trägt unter anderem zur Entstehung einer Methicillinresistenz bei *Staphylococcus aureus* bei, wodurch MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) entstehen (68).

Da die Antibiotika durch die äußere Zellmembran entweder mittels Diffusion oder durch Porin-Kanäle gelangen müssen um an den PBPs, welche an der inneren Zellmembran gelegen sind, binden zu können, gelingt es gramnegativen Bakterien, als weiterer extrachromosomaler Resistenzmechanismus durch Veränderungen der Porine eine Resistenz zu entwickeln. Beispielhaft ist hierfür die Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Imipenem und einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Meropenem (69).

Des Weiteren werden durch Effluxpumpen, welche als natürliche, aber auch als erworbene Resistenz vorhanden sein können, die Wirkstoffe aus der Zelle ausgeschleust. Dieser Mechanismus ist ein bedeutender Bestandteil der Resistenzbildung von *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Carbapenemen, und auch Chinolonen, Tetrazycline und Chloramphenicol (68,69).

Der wichtigste, und weitere extrachromosomale, Resistenzmechanismus bei Betalactam-Antibiotika ist die Bildung inaktivierender Enzyme durch die Bakterien. Betalactamasen öffnen durch Hydrolyse den Lactamring der Betalactam-Antibiotika, wodurch diese inaktiviert werden (68,69).

Um diesem zu entgehen wurden Betalactamase-Inhibitoren entwickelt, welche synergistisch mit den Antibiotika arbeiten, indem sie die Betalactamasen inhibieren und inaktivieren (70). Durch Veränderungen der Betalactamasen entwickeln Bakterien Resistenzen gegenüber den Betalactam-Antibiotika. Es entstehen Extended-Spektrum-Betalactamase (ESBL) bildende, hauptsächlich gramnegative Bakterien, wie Enterobacteriaceae und Nonfermenter (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) (71).

Durch oben beschriebene Resistenzmechanismen entwickeln sich multiresistente Erreger, welche häufig Ursache für nosokomiale Infektionen sind. Die bedeutendsten Keime sind:

### 1.5.1 **Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA)**

Durch oben beschriebenen Resistenzmechanismus, Veränderung der Bindungsstelle des Penicillin-bindenden-Proteins, entsteht eine Resistenz gegenüber allen Betalactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme). Meist kommt es

zudem zu einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, Makroliden, Lincosamiden, Aminoglycosiden und Tetracyclinen, so dass Vancomycin als Reserveantibiotikum eingesetzt wird. Durch MRSA werden vor allem Wundinfekte, Septikämien, Endokarditiden und Pneumonien verursacht (67).

**1.5.2 Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN bzw. 4MRGN)**

Durch beschriebene Resistenzmechanismen kommt es immer häufiger zu Infekten mit multiresistenten Keimen. Seit dem 01.01.2019 gelten für die Einteilung die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) aufgestellten Regelungen. Sie definierten das „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung neu. Nach der neuen Definition bedeutet das „I“ „sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition“ und „S“ bedeutet „sensibel bei normaler Exposition“, während „R“ weiterhin „resistent“ bedeutet (72). Durch diese Änderung entstehen neben den Konsequenzen für die Therapie auch Folgen für die zu treffenden Hygienemaßnahmen und die Erfassung von multiresistenten Keimen (72).

Nach den neuen Regelungen entstehen folgende Definitionen für 3- bzw. 4MRGN:

Antibiotika- gruppe	Leitsub- stanz	Enterobacteriales		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureido- penicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibio- tikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations- Cephalosporine	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carba- pene- mase		oder Nachweis einer Carbape- nemase		oder Nachweis einer Carbape- nemase

*Tabelle 3 Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (72)*

### 1.5.3 **Vancomycin-resistente Enterokokken**

Auch Enterokokken sind zunehmend zu „Problemkeimen“ geworden. Sie haben eine Resistenz gegenüber Glykopeptiden, auch Vancomycin, entwickelt, die eine Therapie zunehmend schwierig macht. Die Resistenz entsteht durch eine Mutation der Gene, welche für die Penicillin-bindende Proteine (PBP) zuständig sind (10).

Enterokokken sind zudem von Natur aus resistent gegenüber Cephalosporinen, einigen Penicillinen, Trimethoprim und niedrigen Konzentrationen von Clindamycin und Glykopeptiden (72,73), wodurch eine antibiotische Therapie erschwert wird.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Alle Patienten, bei denen in den Jahren 2015 bis 2017 eine Prostatitis (N41), Epididymitis (N45.9) oder Pyelonephritis (N10) am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg diagnostiziert worden war, fanden Eingang in die vorliegende Studie. Die Diagnose wurde von ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Urologie der Universität Regensburg gestellt. Insgesamt ergab sich eine Stichprobe von n=1193 Patienten. Für die Datenerhebung gab es primär keine Ausschlusskriterien. Für die statistische Bearbeitung wurden unvollständige Datensätze, Fehldiagnosen und Fälle ohne Urinkultur exkludiert. Die Datenanalyse erfolgte mit Microsoft Excel und IBM SPSS Statistica Version 25 und 27.

### **2.2 Untersuchungsmethodik**

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde durch Anamnese, körperliche und laborchemische Analyse eine Epididymitis, Prostatitis oder Pyelonephritis diagnostiziert. Bei der Anamnese wurde unter anderem auf einen Beginn der dysurischen Beschwerden wie Algurie und Pollakisurie, Fieber, vorangegangene antibiotische Therapie, Fremdkörper im Urogenitaltrakt bzw. vorausgehende operative Interventionen wertgelegt.

In der laborchemischen Diagnostik wurden Parameter wie die Leukozytenzahl im Serum, der CRP-Wert und der Kreatinin-Wert im Serum aufgenommen. Zudem wurde das Ergebnis des Urinsediments mit Leukozytenzahl und Erythrozytenzahl sowie des Urinstatus zur Feststellung einer Proteinurie berücksichtigt.

Bei allen eingeschlossenen Patienten erfolgte die Anlage einer Urinkultur, die entweder am Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg oder im Medizinischen Versorgungszentrum SYNLAB Weiden ausgewertet wurde. Es erfolgte hier eine semiquantitative Keimzahlbestimmung, ein Hemmstofftest, eine Erregerdifferenzierung und eine Antibiotika-Resistenzbestimmung. Durch die hier durchgeführte Resistenztestung konnte ggf. eine Umstellung der antibiotischen Therapie erfolgen. Weiterhin wurde analysiert, ob



eine stationäre Therapie stattgefunden hatte und wenn ja, wie lange. Zudem wurden Daten über die Dauer der empfohlenen Therapie eingeschlossen.

## 2.3 Übersicht der getesteten Antibiotika

Die Resistenztestung der Keime in der Urinkultur erfolgte auf folgende Antiinfektiva:

### 2.3.1 Betalactam-Antibiotika

Zu den Betalactam-Antibiotika gehören Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame.

Betalactam-Antibiotika wirken bakterizid (74). Durch kovalente Bindungen an Penicillin-bindende-Proteine (PBPs), Enzyme, welche in gram-positiven und gram-negativen Bakterien essentiell für die Mureinsynthese sind, hemmen sie die Zellwandsynthese (74).

Betalactam-Antibiotika zeichnen sich durch eine geringe Toxizität aus. Die wichtigste Nebenwirkung ist die mögliche allergische Reaktion (75).

#### 2.3.1.1 Penicilline

Die unterschiedlichen Penicilline, welche in unseren Antibiogrammen getestet wurden, werden im Folgenden vorgestellt:

##### 2.3.1.1.1 Benzylpenicillin (Penicillin G)

Das Wirkungsspektrum von Benzylpenicillin umfasst grampositive Kokken wie Streptokokken, grampositive Stäbchen, wie Diphtheriebakterien, Clostridien und Milzbrandbazillen, gramnegative Kokken wie Meningokokken und Gonokokken, und Spirochäten wie *Treponema pallidum* und *Borrelia burgdorferi* (67). Gegen Enterokokken und weitestgehend auch für Staphylokokken besteht fast keine Wirksamkeit (67).

### 2.3.1.1.2 **Oxacillin und Flucloxacillin**

Oxacillin und die halogenierte Form Flucloxacillin gehören zu den Penicillinase-stabilen Penicillinen (67). Sie sind unwirksam gegen gramnegative Erreger und kommen nur bei Staphylokokken-Infektionen zum Einsatz (67).

### 2.3.1.2 **Aminopenicilline**

#### 2.3.1.2.1 **Ampicillin**

Ampicillin gehört zu den Aminopenicillinen, welche zusammen mit den Acylaminopenicillinen die Gruppe der Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum bilden (67). Es zeichnet sich durch ein erweitertes Wirkungsspektrum aus, da es zusätzlich gegen gramnegative Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Campylobacter species* und *Proteus mirabilis* aktiv ist (67). Eine Penicillinase-Stabilität besteht nicht (67). Unerwünschte Wirkungen sind zusätzlich ein makulo-papulöses Exanthem, welches relativ häufig ca. 5-10 Tage nach Beginn der Therapie auftreten kann (67).

#### 2.3.1.2.2 **Amoxicillin**

Amoxicillin hat ein zum Ampicillin äquivalentes Wirkungsspektrum, kann jedoch bei erhöhter Resorptionsquote oral appliziert werden (76)

### 2.3.1.3 **Acylaminopenicilline**

#### 2.3.1.3.1 **Piperacillin**

Piperacillin hat eine erhöhte Wirksamkeit gegen gramnegative Keime, insbesondere gegen *Pseudomonas*- und *Proteus*-Arten und ist zudem auch gegen klinisch relevante Anaerobier wirksam (67).

### 2.3.1.4 **Cephalosporine**

Cephalosporine werden gemäß den Vorschlägen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft anhand ihres Wirkungsspektrums in 5 Gruppen eingeteilt (67).

Gruppe	Parenterale Applikation	Orale Applikation	Wirkungsspektrum
1	Cefazolin	Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin	Streptokokken Staphylokokken
2	Cefuroxim	Cefuroximaxetil	Streptokokken Staphylokokken Erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich, z.B. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella species, Proteus mirabilis, E. coli (evtl. Resistenzentwicklung)
3a	Cefotaxim, Ceftriaxon	Cefixim, Cefpodoximproxetil, Ceftibuten	Ausgeprägte Aktivität im gramnegativen Bereich Weniger wirksam gegen grampositive Erreger (z.B. Staphylokokken) als Gruppe 1 und 2 Ceftibuten: „Pneumokokkenschwäche“
3b	Ceftazidim	-	Ausgeprägte Aktivität im gramnegativen Bereich Zusätzlich gute Pseudomonas-Wirksamkeit Unwirksam gegen Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken
4	Cefepim	-	Ausgeprägte Aktivität im gramnegativen Bereich, gute Pseudomonas-Wirksamkeit Zusätzlich wirksam gegen AmpC-Betalactamasen-produzierende Enterobacteriaceae Staphylokokken-Wirksamkeit vergleichbar mit Gruppe 3a
5	(Ceftobiprol, Ceftarolin)	-	Ausgeprägte Aktivität im gramnegativen Bereich Zusätzlich wirksam gegen MRSA Nicht ausreichend wirksam gegen ESBL-bildende Stämme (wie alle Cephalosporine)

*Tabelle 4 Einteilung der Cephalosporine nach ihrem Wirkungsspektrum (modifiziert nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie) (19)*

Cephalosporine besitzen eine nur geringe Toxizität und allergische Reaktionen, vor allem ein anaphylaktischer Schock, sind sehr selten (67).

### 2.3.1.5 Carbapeneme

Die Vertreter der Carbapeneme sind Imipenem, Carbapenem, Meropenem, Doripenem und Ertapenem (67). Sie besitzen auf Grund ihrer „Affinität zu nahezu fast allen Penicillin-bindenden Proteinen“ (67) eine Wirksamkeit gegen die meisten

grampositiven, gramnegativen und anaeroben Bakterien (67). Ihre Wirksamkeit umfasst zudem ESBL-bildende Bakterien und sie sind gegen Betalactamasen weitestgehend unempfindlich (67).

Indikationen für eine Therapie mit Carbapenemen sind schwere bzw. lebensbedrohliche Infektionen wie „komplizierte intraabdominelle Infektionen, nosokomiale Pneumonien und komplizierte Harnwegsinfekte“ (67). Es besteht lediglich eine parenterale Verfügbarkeit (67). Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen der Betalactame und Kreuzallergien sind selten (67). Bei der Anwendung von Imipenem ist eine dosisabhängige epileptogene Wirkung vor allem bei gleichzeitiger Therapie mit Ganciclovir bekannt (67).

### 2.3.2 Fluorchinolone

Durch Hemmung der Topoisomerasen II (DNA-Gyrase) in gramnegativen Keimen, und IV in grampositiven Keimen hemmen Fluorchinolone die DNA-Synthese und führen durch den Doppelstrangbruch zum Zelltod (77,78). Ihre Vertreter werden nach zunehmender Wirkstärke und erweitertem Wirkungsspektrum in 4 Gruppen unterteilt (79). In unseren Antibiogrammen wurde auf Resistenzen gegen Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Moxifloxacin und Levofloxacin getestet.

Das Wirkungsspektrum von Fluorchinolonen schließt vor allem gramnegative Erreger wie *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. und *Moraxella catarrhalis* ein (80). Die heute gebräuchlichen Fluorchinolone der 3. Generation sind neben einer gesteigerten Aktivität gegenüber gramnegativen Keimen zudem wirksam gegen grampositive Erreger (81). Ciprofloxacin und Levofloxacin wirken gegen *P. aeruginosa* und Moxifloxacin wirkt auch gegen Anaerobier (80). So sind die Fluorchinolone auch gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, insbesondere auch Pneumokokken und atypische Erreger wie Chlamydien, Mykoplasmen und auch gegen Legionellen wirksam (80).

Vorwiegend durch eine Veränderung der Zielstruktur durch chromosomale Mutationen kommt es zu einem Resistenzmechanismus der Bakterien. Zudem kommt es durch eine verminderte Aufnahme und durch einen vermehrten Efflux zu einer verminderten Konzentration des Fluorchinolons am Wirkort (78). Ein weiterer Mechanismus der

Resistenzbildung ist die durch Plasmide verursachte Protektion der Zielstrukturen der Antibiotika (78).

Eine zunehmende Resistenzentwicklung zeigt sich vor allem bei *E. coli* (82). Meist zeigt sich eine Parallelresistenz innerhalb der Fluorchinolone (82).

Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, ZNS Reaktionen, Phototoxizität, Sehnenentzündungen und -rupturen und QT-Zeit Verlängerungen (67).

Nach einem Rote-Hand-Brief des Zulassungsinhabers, der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 08.04.2019 kann es unter der Therapie mit Chinolon- und Fluorchinolon-Präparaten zu einem erhöhten Risiko für „die Lebensqualität beeinträchtigende(n), lang anhaltende(n) und möglicherweise irreversible(n) Nebenwirkungen“ kommen (83). Hier werden folgende Nebenwirkungen aufgezählt: Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Gelenkschwellungen, Gangstörungen, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Fatigue, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Seh-, Hör-, Geschmacks- und Geruchsstörungen (83). Laut dem Rote-Hand-Brief wird bzgl. einer Harnwegsinfektion keine Therapie mittels Fluorchinolonen bei rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege, unkomplizierter Zystitis und nicht bakterieller (chronischer) Prostatitis empfohlen (83).

### 2.3.3 Sulfamethoxacol und Trimethoprim

Als Kombipräparat Cotrimoxazol haben die beiden bakteriostatischen Wirkstoffe durch die Blockade des Folsäurestoffwechsels der Mikroorganismen an zwei unterschiedlichen Stellen, Trimethoprim hemmt die Dihydrofolsäure-Reduktase, Sulfamethoxazol hemmt die Dihydrofolsäure-Synthetase, eine Synergie wodurch sie bakterizid wirken (84). Es sollte zu einer Verstärkung der Wirksamkeit, einer Verzögerung der Resistenzentwicklung und einer Erweiterung des Wirkungsspektrums kommen (85). So zeigen sie eine Wirksamkeit gegen grampositive und einige gramnegative Bakterien und zusätzlich auch gegen einige Protozoen wie *Toxoplasma gondii*, Plasmodien und gegen den Pilz *Pneumocystis jirovecii* (67). Gleichzeitig wurde jedoch bereits festgestellt, dass Trimethoprim allein weniger Nebenwirkungen verursachte bei gleichzeitig gleicher Resistenzentwicklung und

gleichem antibakteriellen Effekt, da Trimethoprim eine deutlich bessere Gewebegängigkeit hat als Sulfamethoxazol (84–86).

Auf Grund des breiten Einsatzes in den letzten Jahren hat bereits eine starke Resistenzentwicklung stattgefunden, so dass eine empirische Therapie oft nicht mehr sinnvoll ist (84). Für die Resistenzen sind nach Eliopoulos et al. fünf verschiedene Mechanismen verantwortlich: Veränderungen der Permeabilität bzw. Efflux-Pumpen, Zielenzyme, welche natürlicherweise unsensibel sind, Veränderungen und Regulationen der Zielenzyme und eine erworbene Resistenz durch Zielenzyme, welche resistent gegenüber dem Wirkstoff geworden sind (87).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind nach Masters et al. gastrointestinal wie Übelkeit und Erbrechen, sowie dermatologisch wie Photosensitivität, Urtikaria und Ausschlag (84).

#### 2.3.4 Glykopeptide

Durch eine Hemmung der Mureinsynthese haben auch die Vertreter der Glykopeptide Vancomycin, Teicoplanin und Telavancin eine bakterizide Wirkung (67). Sie zeichnen sich vor allem durch eine Wirkung gegen Staphylokokken, Enterokokken und *Clostridium difficile* aus, sind jedoch unwirksam gegen alle gramnegativen Bakterien (67). In der Vergangenheit wurden sie vor allem bei resistenten Keimen eingesetzt, was im Verlauf zu einer steigenden Resistenzentwicklung geführt hat (67). Das bekannteste Beispiel sind die Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) (67). Die Resistenzbildung geschieht bei Enterokokken durch eine Veränderung der Zielstruktur und bei Staphylokokken durch eine Überproduktion von Murein-Vorstufen (67).

Indikationen für eine parenterale Therapie mit Glykopeptiden sind schwere Staphylokokken- und Enterokokken-Infektionen, sofern risikoärmere Antibiotika nicht gegeben werden können (67). Die orale Therapie ist lediglich bei einer antibiotikaassoziierten Infektion mit *Clostridium difficile* und folgender pseudomembranöser Kolitis indiziert (67).

Nebenwirkungen sind Ototoxizität, Nierenschädigungen, allergische Hautreaktionen und Entzündungen am Injektionsort (67). Eine Kontraindikation besteht bei Schwerhörigkeit, akutem Nierenversagen und in der Schwangerschaft (67).

### 2.3.5 Fosfomycin

Fosfomycin greift als bakterizid wirkendes Antibiotikum durch die Hemmung der Peptidoglykansynthese in die Zellwandsynthese ein (67). Seine chemische Struktur unterscheidet sich von allen anderen Antibiotika und sein Wirkungsspektrum schließt Staphylokokken, Streptokokken, einige gramnegative Keime und MRSA, ESBL-Bildner und VRE ein (67).

Die Resistenzbildung der Bakterien erfolgt bei Enterobacteriaceae durch eine Veränderung des Glycerin-3-phosphat-Transportsystems der bakteriellen Zellwand, so dass der Wirkstoff nicht in die Zelle eindringen kann bzw. durch die Bildung von Proteinen, die zu einer Metabolisierung des Wirkstoffs und zu einer Bindung an Glutathion führen (67). Indikationen sind vor allem die unkomplizierte Zystitis der Frau, jedoch auch die intravenöse Therapie von komplizierten Infektionen wie einer Staphylokokken-bedingten Osteomyelitis (67).

Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Phlebitiden, Leberwerterhöhungen und allergische Reaktionen (67).

Bis dato besteht keine Zulassung für Fosfomycin in der Therapie von komplizierten Harnwegsinfekten, jedoch zeigen Studien, dass Fosfomycin als Monotherapie oder als Kombination mit anderen Antibiotika, wie zum Beispiel Piperacillin, Ciprofloxacin und anderen Substanzen Therapiemöglichkeiten für multiresistente Keime bieten könnte (88)

### 2.3.6 Aminoglykoside

Die bakterizid wirkenden Aminoglykoside hemmen die bakterielle Proteinsynthese durch die Hemmung des Initiationsprozesses und der Elongation der Peptidketten und führen zu „Lesefehlern“ (67), wodurch „Nonsense“-Proteine entstehen (67).

Ihr Wirkungsspektrum beinhaltet vor allem den gramnegativen Bereich, so dass sie klinisch in erster Linie gegen Enterobakterien und Pseudomonaden eingesetzt werden, während sie aber auch gegen Staphylokokken wirksam sind (67).

Durch die „Bildung von Enzymen, die Aminoglykoside inaktivieren“ (67) erfolgt eine Resistenzentwicklung, welche auch unter der Therapie initial sensibler Keime schnell eintreten kann (67).

Die bedeutendsten Nebenwirkungen sind die Ototoxizität mit möglicher Schädigung des Hör- und des Gleichgewichtsorgans und die Nephrotoxizität, welchen durch die regelmäßige Serumspiegelkontrolle und eine Kurzzeittherapie präventiv entgegen gewirkt werden sollte (67). Es besteht eine synergistische Wirkung mit Betalactam-Antibiotika (67). Die beschriebenen Nebenwirkungen werden durch die gleichzeitige Therapie mit Schleifendiuretika, Amphotericin B oder Cisplatin verstärkt und Myasthenia gravis ist eine Kontraindikation für die Therapie mit Aminoglykosiden (67). Von den Aminoglykosiden wurde Gentamicin und Amikacin in unseren Antibiogrammen einbezogen. Gentamicin zeichnet sich vor allem durch seine Wirkung gegen gramnegative Keime aus und findet als Reserveantibiotikum bei schwerwiegenden Infektionen Verwendung (67). Es sollte immer mit einem Betalactam-Antibiotikum kombiniert werden (67).

Amikacin wird vor allem bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marescens* oder Proteus-Arten eingesetzt und findet zumeist Verwendung bei Keimen, welche bereits gegen andere Aminoglykoside resistent sind (67).

### 2.3.7 Makrolide

Makrolide, getestete Vertreter sind Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin, sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, welche vor allem auf aerobe und anaerobe grampositive, einige gramnegative und einige intrazelluläre Bakterien wirken (67). Sie wirken durch die Hemmung der Proteinsynthese in der Elongationsphase (67).

Sie werden vor allem bei Infekten mit grampositiven Keimen und Patienten mit Penicillinallergie angewandt, unter anderem finden sie Anwendung bei Mycoplasma- und Legionellen-Pneumonien und urogenitalen Infekten mit Chlamydien (67). Sie zeichnen sich vor allem durch eine gute Gewebegängigkeit aus, auch wenn sie nicht liquorgängig sind (67).

Durch die Methylierung einer Adenin-Base an der 50 S Untereinheit des Ribosoms besteht bei Staphylokokken und Streptokokken eine Resistenz gegen alle Makrolide, Lincosamid und Streptogramin, die sogenannte MLS-Resistenz (67). Zusätzlich kommt es bei grampositiven Kokken durch einen vermehrten Einbau von Effluxpumpen zu einer Resistenzbildung (67).



Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, Transaminaseanstieg, QT-Zeit-Verlängerung und Überempfindlichkeitsreaktionen (67).

### 2.3.8 Lincosamide

Clindamycin ist das einzige noch verwandte Antibiotikum aus dieser Gruppe, welche sich durch eine Aktivität vor allem gegen grampositive Kokken und Anaerobier auszeichnet (67). Es wirkt durch die Inhibition der Proteinsynthese und reduziert die Toxinbildung von Staphylokokken und Streptokokken (67).

Bakterien erreichen, ähnlich wie bei den Makroliden durch eine Veränderung der Zielstruktur eine Resistenz, so dass zwischen den beiden Gruppen teilweise eine „Parallelresistenz“ besteht (67).

Anwendung findet es vor allem bei Weichteilinfektionen, aber auch von Gelenken und Knochen (67). Zu den Nebenwirkungen werden vorwiegend gastrointestinale Beschwerden gezählt (67).

### 2.3.9 Oxazolidinone

Die Oxazolidinone mit ihrem Vertreter Linezolid wirken durch eine Hemmung der Proteinsynthese bakterizid gegen Streptokokken und bakteriostatisch gegen Enterokokken und Staphylokokken, sind wirksam gegen Anaerobier und werden vor allem als Reserveantibiotikum verwendet (67). Eine Resistenzbildung zeigt sich nur selten und dann durch eine Punktmutation der 23S-rRNA.

### 2.3.10 Metronidazol

Als einziger Vertreter der Nitroimidazole zeichnet sich Metronidazol vor allem durch seine Wirkung gegen obligat anaerobe und mikroaerophile Bakterien, sowie Protozoen aus. Sie wirken durch die Übertragung freier Elektronen auf die Nitrogruppe, so dass Nitroradikalanionen entstehen, welche zu Strangbrüchen führen (67)

Indikationen sind die Therapie von Infektionen mit *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Trichomonas vaginalis*, Amöben, Lamblien und Balanitiden (67). Zu den

Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, ein metallischer Geschmack, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Exantheme und Leukopenien (67).

### 2.3.11 Nitrofurantoin

Der Wirkmechanismus von Nitrofurantoin ist bisher nicht komplett bekannt (89). Das bakteriostatisch wirkende Antibiotikum wird durch intrazelluläre Nitroreduktasen aktiviert und die Metabolite binden an bakterielle Ribosomen. Zudem kommt es zur Hemmung verschiedener Enzyme, welche in die DNA- und RNA-Synthese involviert sind (90). Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Eine gravierende Nebenwirkung ist eine interstitielle Pneumonie, die bis hin zu einer tödlich verlaufenden Lungenfibrose führen kann (90).

### 2.3.12 Nitroxolin

Nitroxolin gehört zu den 8-Hydroxychinolin-Derivaten und hat eine antibiotische und antimykotische Wirkung (91). Es wirkt als Chelatbildner für zweiwertige Kationen vorwiegend bakteriostatisch (91). Bekannte Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden und gelegentlich allergische Reaktionen (91). In der aktuellen S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten – Aktualisierung 2017 wird es als Erstlinientherapie empfohlen (8). Es verhindert unter anderem auch die Adhäsion von Keimen an die Mucosa und Katheteroberflächen (92). In der Therapie komplizierter Harnwegsinfekte spielt es jedoch keine Rolle, da es nicht für Organinfekte zugelassen ist (8).

### 2.3.13 Colistin

Das zu den Cyclopolypeptiden gehörende Colistin hat ein rein auf gramnegative Keime ausgerichtetes Wirkspektrum und wirkt bakterizid insbesondere gegen *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobakterien (67). Es wirkt durch die Schädigung der mikrobiellen Zytoplasmamembran, indem sie an die Phosphatgruppen der Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran binden (67). Eine Resistenzbildung

geschieht durch die Veränderung durch die Veränderung der Phosphatgruppe zu einer anderen Gruppe (67).

Es hat vor allem neuro- und nephrotoxische Nebenwirkungen und dient als Reserveantibiotikum (67).

## 2.4 **Statistische Analyse**

In den Jahren 2014 bis 2017 wurden 1193 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Daten wurden im Krankenhausinformationssystem (M-KIS) der Firma Meierhofer aufgenommen. Es erfolgte bei Diagnosestellung die Eintragung in eine Microsoft Excel Tabelle mit der Fallnummer des Patienten und der Erkrankung. Teil der Aufgabe war die Datenextraktion aus dem M-KIS zur Vervollständigung der oben beschriebenen Daten in beschriebener Excel-Tabelle.

Die statistische Analyse erfolgte dann mit SPSS Version 25 und 27 und Microsoft Excel 365. Es erfolgten Tabellenkalkulationen mit Hilfe von SPSS und Microsoft Excel. Zudem wurden mit Hilfe von Microsoft Excel Torten- bzw. Kreisdiagramme zur Veranschaulichung der Verteilung von Diagnosen bzw. des Keimspektrums erstellt.

Zur Darstellung von Altersverteilungen dienten Histogramme. Hiermit erfolgte auch die Alterspyramide in der Gegenüberstellung der Pyelonephritiden mit und ohne Risikofaktoren (s. Abbildung 10 Altersverteilung mit und ohne Risikofaktoren bei einer Pyelonephritis).

Zudem erfolgte mit Hilfe von SPSS eine Analyse des durchschnittlichen Alters mit Bestimmung des Medians und des Mittelwerts.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Lokalisation und Keimarten des Gesamtkollektivs

Von den beschriebenen 1193 eingeschlossenen Patienten waren 714 männlich und 479 weiblich. 550 Fälle wurden ambulant behandelt und 643 stationär. Insgesamt wurden 546 Personen auf Grund einer Pyelonephritis, 154 auf Grund einer akuten Prostatitis und 493 Patienten wegen einer Epididymitis behandelt.

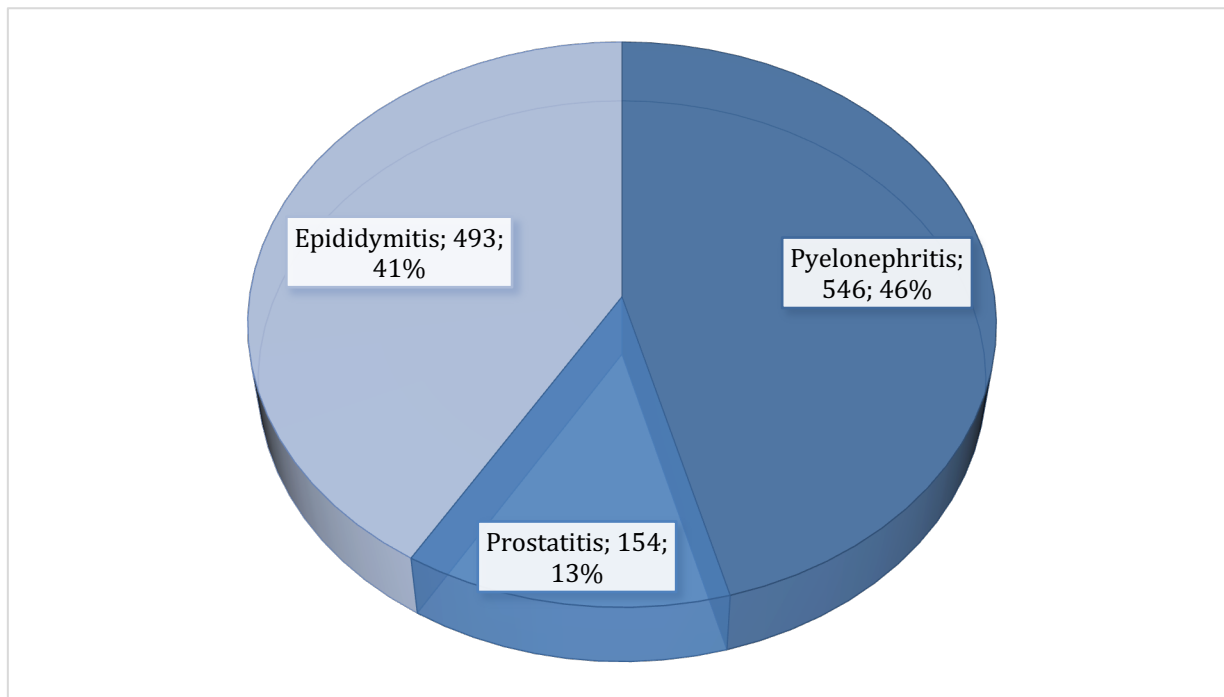


Abbildung 1 Anteil der gestellten Diagnosen

Von all diesen Patienten konnten 897 vollständige Datensätze erhoben werden, 296 Datensätze waren unvollständig und wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Von diesen 897 Patienten wurde bei 442 die Diagnose einer Pyelonephritis (N10), bei 121 einer akuten Prostatitis (N41.0) und bei 334 einer Epididymitis (N45.9) gestellt.

Es wurden 505 männliche und 392 weibliche Patienten berücksichtigt.

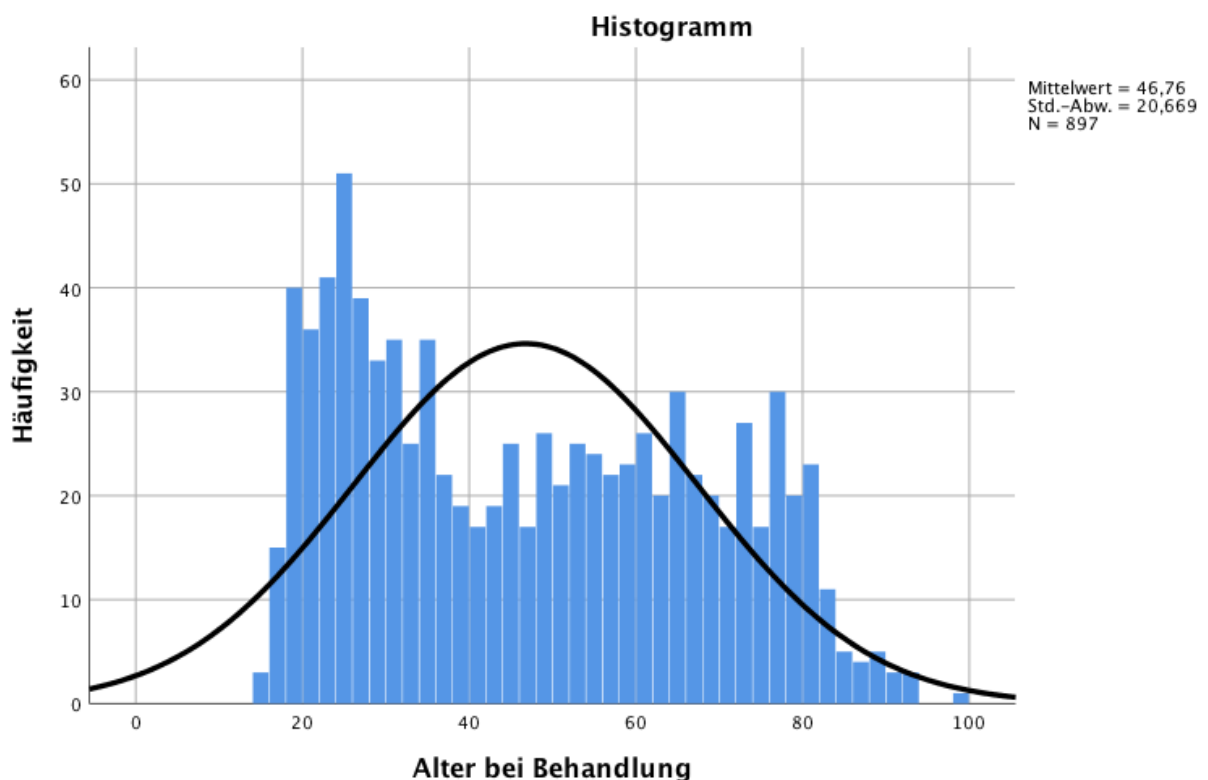
**Geschlechterverteilung**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Patienten	505	56,3	56,3	56,3
Patientinnen	392	43,7	43,7	100,0
Gesamt	897	100,0	100,0	

*Tabelle 5 Geschlechterverteilung aller Harnwegsinfekte*

Insgesamt wurden 389 Fälle primär ambulant, 508 stationär behandelt und es konnte bei 531 Fällen eine Keimbesiedlung festgestellt werden. In einigen Kulturen zeigte sich ein Nachweis von mehreren Keimen, welche hier als 1., 2. und 3. Keim bezeichnet werden.

Der Altersmittelwert der behandelten Patienten lag bei 46,8 Jahren. Wie in Abbildung 3 dargestellt, zeigt sich eine zweigipflige Verteilung mit einem ersten Gipfel zwischen 20 und 30 Jahren und einem zweiten Gipfel zwischen 60 und 80 Jahren.



*Abbildung 2 Altersverteilung aller Harnwegsinfekte*

Am häufigsten zeigte sich ein Keimnachweis von *E. coli* (n=373), gefolgt von undifferenzierten gramnegativen Stäbchen (n=28), *Klebsiella pneumoniae* (n=27), *Staphylococcus aureus* (n=24) und *Pseudomonas aeruginosa* (n=18) (s. Tabelle 6).

Ergebnisse der Urinkultur	1. Keim	2. Keim	3. Keim	Summe
<i>Escherichia coli</i>	364	9		373
Hautflora	8	69	5	82
gramnegative Stäbchen	28			28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24	3		27
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	8		24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	1	1	18
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	8		15
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	13	1		14
<i>Candida albicans</i>	7	5		12
<i>Proteus mirabilis</i>	9	1		10
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	8		10
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	1		5
<i>Citrobacter koseri</i>	5			5
<i>Serratia marrescens</i>	5			5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3		1	4
<i>Enterococcus faecium</i>	3			3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3			3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		3		3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2		3
<i>Morganella morganii</i>	1	2		3
<i>Candida glabrata</i>	3			3
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1		2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1			1
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1			1
<i>Klebsiella variicola</i>	1			1

Aerococcus urinae		1		1
Candida parapsilosis	1			1
Candida tropicalis	1			1
Pseudomonas stutzeri	2			1
Enterobacter hormaechei		1		1
Ureaplasmen in Harnröhrenabstrich	1			1
<b>Gesamt</b>	<b>531</b>	<b>124</b>	<b>7</b>	<b>662</b>

Tabelle 6 Ergebnisse der Urinkulturen, gesamt

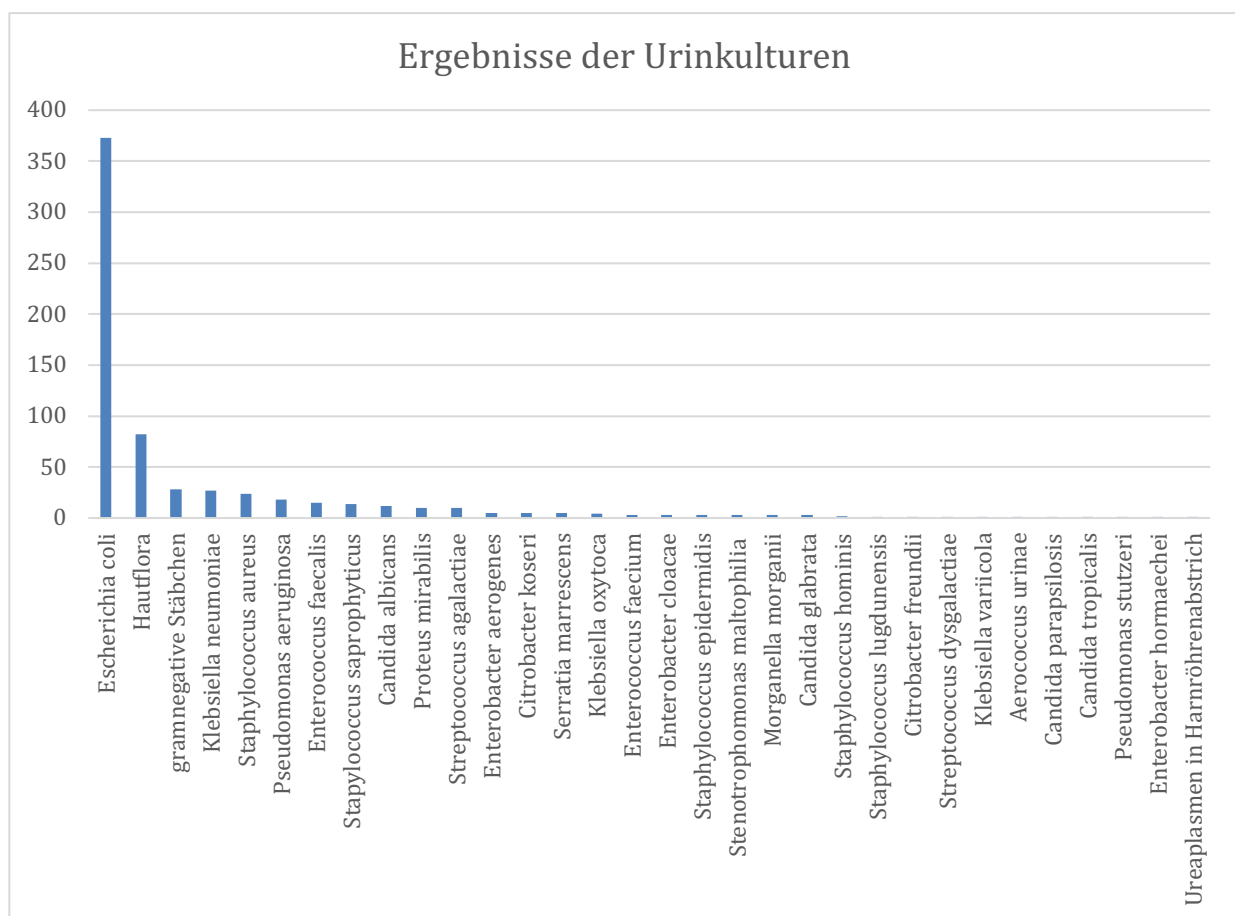


Abbildung 3 Ergebnisse der Urinkulturen, gesamt

Es zeigte sich 17-mal ein Nachweis von Pilzen und einmal ein positiver Nachweis von Ureaplasmen im Harnröhrenabstrich. Zudem ergab die Kultur in 28 Fällen lediglich, wie oben bereits erwähnt, den Nachweis von undifferenzierten gramnegativen Stäbchen und in acht Fällen rein eine Kontamination mit Hautflora. Diese vier Gruppen wurden im Weiteren ausgeschlossen. Zeigte sich primär ein Keimnachweis und als 2. oder 3. Keim zusätzlich eine Kontamination mit Hautflora wurde diese Kultur weiterhin

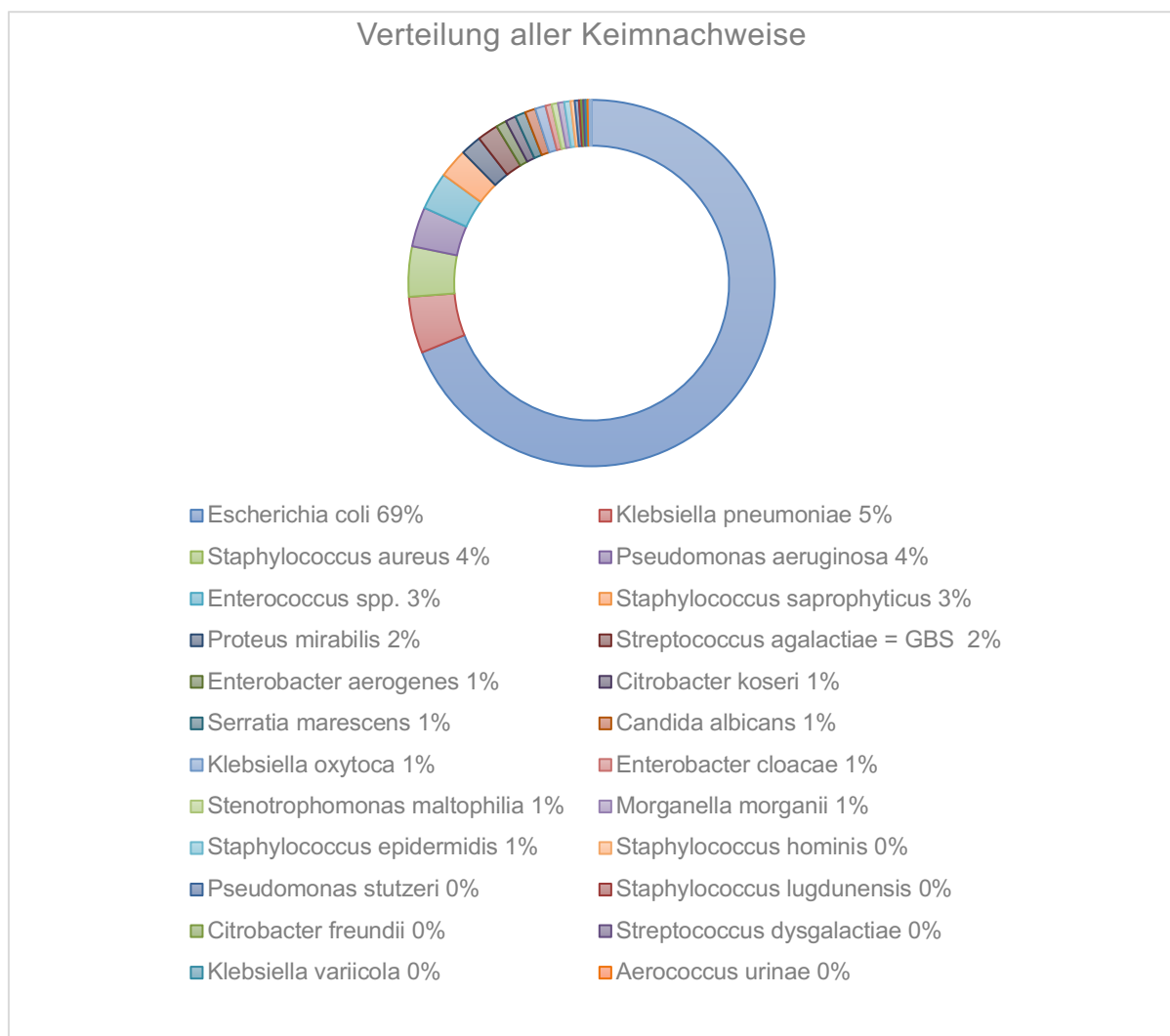


berücksichtigt. Nach Abzug der oben beschriebenen Fälle zeigte sich ein positiver Keimnachweis bei 483 Patienten.

Lokalisation der Infektion	Häufigkeit	Prozent der HWI
Pyelonephritis	289	59,8
Prostatitis	69	14,3
Epididymitis	125	25,9
<b>Gesamt</b>	<b>483</b>	<b>100</b>

Tabelle 7 Diagnosenverteilung mit positivem Keimnachweis nach Bereinigung der Daten

Es zeigt sich mit 69% der Keimnachweise ein großer Anteil an durch E. coli hervorgerufenen Harnwegsinfekten. Gefolgt von 5% Klebsiella pneumoniae, 4% Staph. aureus und 4% Pseudomonas aeruginosa. Erst darauf folgen Enterococcus spp. (3%), Staph. saprophyticus (3%), Proteus mirabilis (2%) und die Streptokokken der Gruppe B (2%).



### 3.2 Risikofaktoren

In der von uns angelegten Studie wurde erfasst, ob Risikofaktoren vorliegen. Hierzu zählen eine bekannte Urolithiasis, ein Harnwegskatheter bzw. einliegendes Fremdmaterial im Harntrakt, der Zustand nach operativen Interventionen am Urogenitaltrakt (TUR-B/-P, Stanzbiopsie der Prostata etc.), ein Diabetes mellitus (unabhängig von der aktuellen Stoffwechsellage), bekannte Harnabflussstörungen wie z.B. eine Benigne Prostatahyperplasie und rezidivierende Harnwegsinfekte, soweit anamnestisch aufgenommen.

Bei bekannten bestehenden Risikofaktoren ergibt sich folgende Aufteilung:

	Häufigkeit insgesamt	Prozent der HWI	Risikofaktoren vorhanden	Anteil an Diagnosen
Pyelonephritis	289	59,8	83	29%
Prostatitis	69	14,3	53	77%
Epididymitis	125	25,9	78	62%
<b>Gesamt</b>	<b>483</b>	<b>100</b>	<b>214</b>	<b>44%</b>

*Tabelle 8 Verteilung der HWI mit Risikofaktoren*

Hier zeigt sich, dass insgesamt bei 44% der Fälle Risikofaktoren vorhanden waren. Bezogen auf die einzelnen Diagnosen zeigten sich Risikofaktoren bei 29% im Falle von Pyelonephritis, bei 77% der Prostatitis-Fälle und bei 62% der Epididymitis-Patienten.

Es ergab sich folgende Keimverteilung:

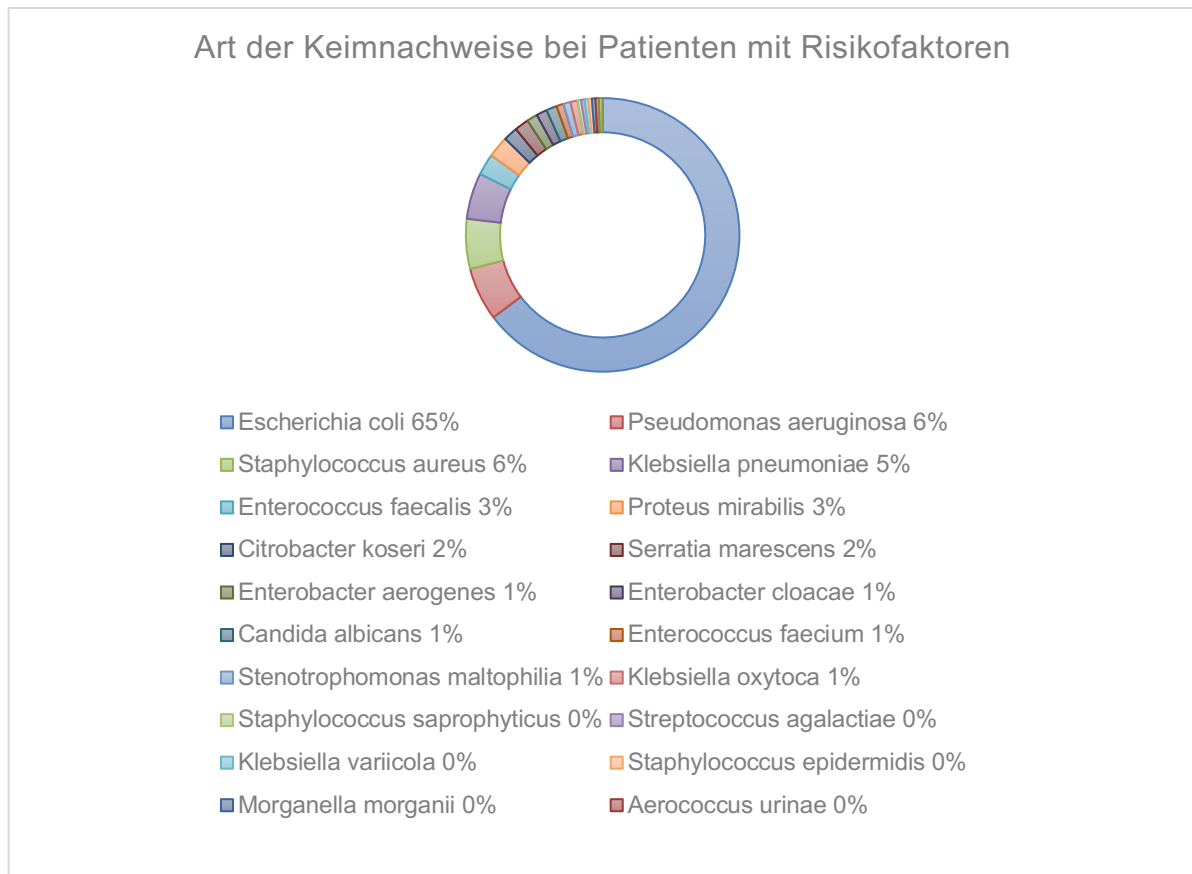


Abbildung 5 Verteilung Keimnachweise mit Risikofaktoren

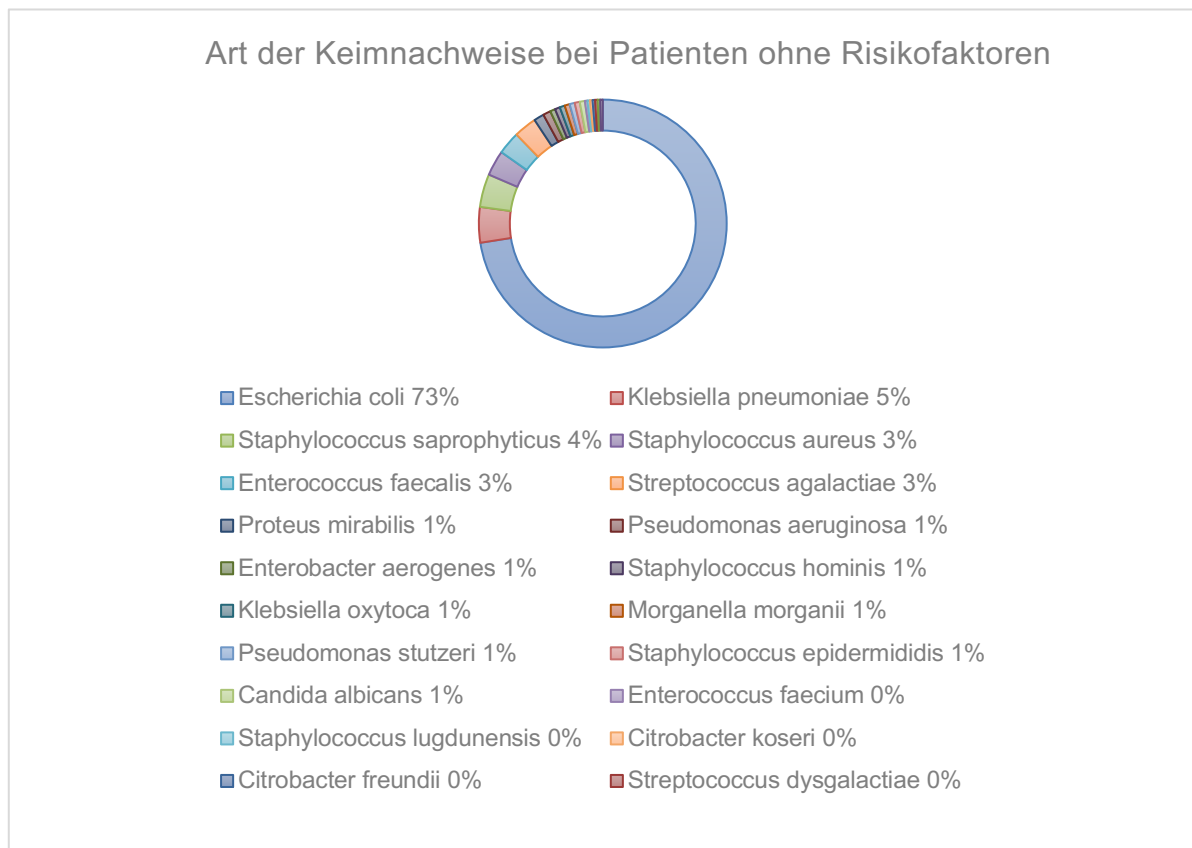


Abbildung 6 Verteilung Keimnachweise ohne Risikofaktoren

Es zeigte sich, unabhängig von Risikofaktoren, *E. coli* als häufigster Erreger. Während *Pseudomonas aeruginosa* bei HWI mit Risikofaktoren mit 6% als zweit-häufigster Keim nachgewiesen werden konnte, trat er bei Harnwegsinfektionen ohne Risikofaktoren mit 1% deutlich seltener auf. *Klebsiella pneumoniae* trat in beiden Gruppen mit 5% im Verhältnis ähnlich oft auf.

### 3.3 Multiresistente Keime

Insgesamt zeigte sich in 33 (6,8%) der Urinkulturen der Nachweis von multiresistenten gram-negativen Stäbchenbakterien (MRGN), wobei 32 Stämme (6,6%) davon 3MRGN und einer (0,2%) 4MRGN waren. Es zeigte sich bei vier *Klebsiella pneumoniae* Nachweisen ein 3MRGN und 1 Nachweis eines 4MRGN Stammes. Zudem zeigte sich ein *Proteus mirabilis* und ein *Citrobacter freundii* Stamm als 3MRGN. Die restlichen 26 3MRGN-Stämme waren *Escherichia coli*. Es zeigte sich ein *Proteus mirabilis* als 3MRGN, erfreulicher Weise zeigte sich kein *Acinetobacter baumannii*.

Lediglich zwei (0,4%) Methicillin-resistente *Staphylokokkus*-Stämme (MRSA) konnten nachgewiesen werden. Einer davon zeigte sich als Zweitkeim neben einem 3MRGN *E. coli*-Stamm.

36 (7,4%) der Keime waren Extended-spectrum-betalactamasis-produzierende Keime (ESBL).

### 3.4 Resistenzraten

Die in unserer Klinik kalkuliert verabreichten Antibiotika zeigten sich in 82% der vorliegenden Ergebnisse testgerecht. Nur in drei Prozent war der Keim auf die kalkuliert gewählte Antibiose resistent. In 15% der Fälle war der Keim zumindest auf erhöhte Dosen der jeweils gewählten Antibiotika sensibel.

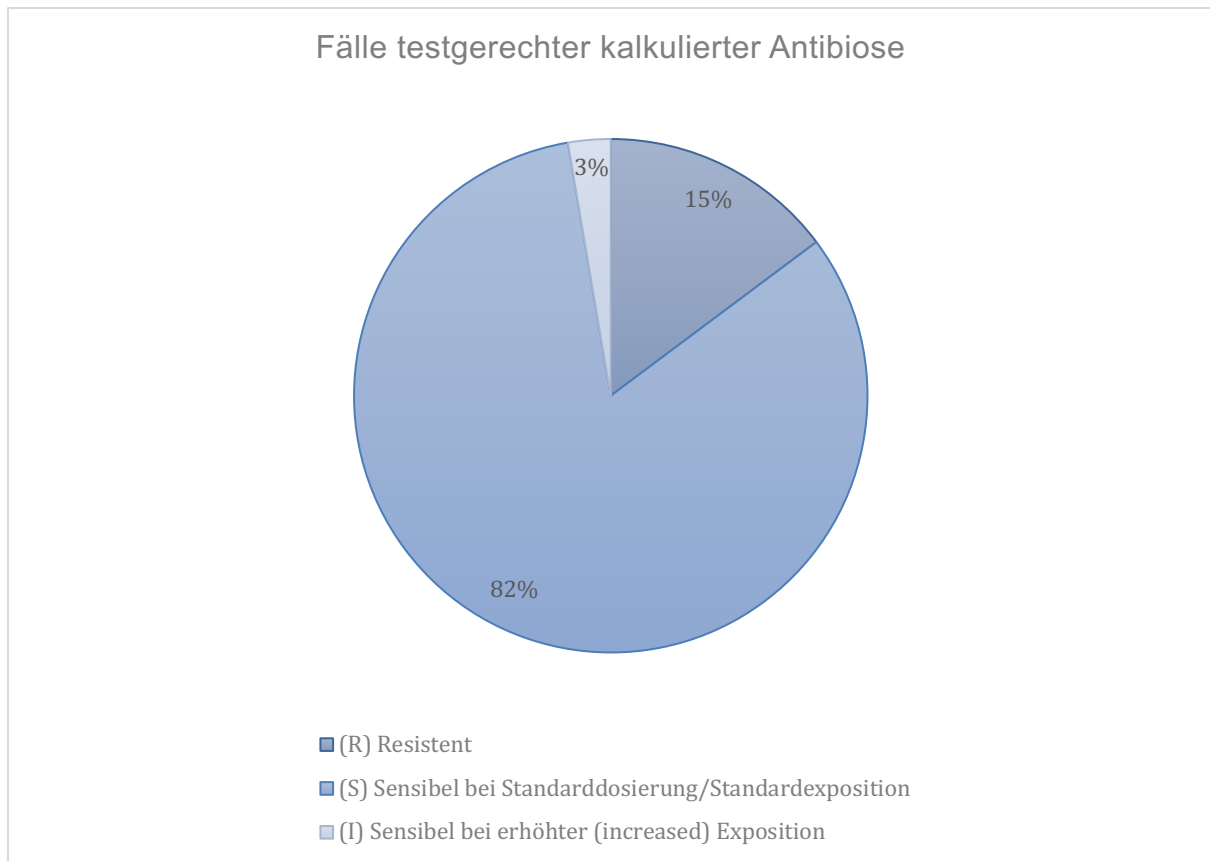


Abbildung 7 Testgerecht auf kalkulierte Antibiose, alle HWI

In allen Kulturen zusammen, unabhängig ob Pyelonephritis, Epididymitis und Prostatitis zeigte sich die niedrigste Resistenz gegenüber Imipenem (0,82%), gefolgt von Meropenem (4,61%) und Piperacillin/Tazobactam (9,35%).

Antibiotikum	R	S	I	Gesamt	Resistenzrate
Amoxicillin	295	229	0	524	56,30%
Amoxicillin/Clavulansäure	148	366	6	520	28,46%
Ampicillin/Sulbactam	141	346	0	487	28,95%
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	114	395	13	522	21,84%
Cefazolin	439	47	1	487	90,14%
Cefuroxim	114	412	1	527	21,63%
Cefotaxim	86	406	1	493	17,44%
Ceftriaxon	87	407	0	494	17,61%
Ceftazidim	108	381	3	492	21,95%
Gentamicin	50	426	1	477	10,48%

Piperacillin/Tazobactam	46	439	7	492	9,35%
Meropenem	23	476	0	499	4,61%
Imipenem	4	472	12	488	0,82%
Ciprofloxacin	96	403	28	527	18,22%
Levofloxacin	81	378	18	477	16,98%

*Tabelle 9 Resistenzrate aller getesteten Nachweise, bereinigt der nicht getesteten, Antibiotikaauswahl*

In den Urinkulturen zeigte sich insgesamt 373-mal der Nachweis von E. coli, womit E. coli der häufigste bestimmte Keim ist. Es zeigten sich 26 dieser E. coli Stämme als 3MRGN, 31 bildeten eine ESBL. Gegen die getesteten Antibiotika zeigte sich die geringste Resistenzrate gegenüber Meropenem, welches jedoch als „Reserveantibiotikum“ dient.

Von den oral applizierbaren Antibiotika zeigte sich die niedrigste Resistenzrate gegenüber den getesteten Fluorchinolonen Levofloxacin und Ciprofloxacin, gefolgt von Cefuroxim und Cotrimoxazol. Es zeigte sich auch, dass ca. jeder vierte Keim gegenüber den getesteten Penicillinen resistent war.

Im Folgenden wird eine Gegenüberstellung mit Daten der Resistenzstatistik des RKI gezeigt.

Abzurufen unter <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>

Eingegebene Kriterien sind das Jahr 2017 bzw. 2019, der gesuchte Erreger, Versorgungsbereich ambulant, Region Südost und Fachrichtung Urologie. Als Materialgruppe wird „Alle“ gewählt, da eine gezielte Auswahl von Urinkulturen nicht möglich ist.

	R	S	I	nicht getes- tet	gesamt	Resistenz	Resistenz- rate bereinigt	ARS RKI 2017	ARS RKI 2019
Amoxicillin	187	185	0	1	373	50,13%	50,27%	42,2%	40,4%
Amoxicillin/Clavulansäure	97	269	6	1	373	26,01%	26,08%	28,0%	30,9%
Ampicillin/Sulbactam	98	251	0	22	373	26,27%	28,08%	39,8%	36,4%
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	82	288	2	1	373	21,98%	22,04%	28,1%	26,1%
Cefazolin	342	0	0	31	373	91,69%	100,00%		
Cefuroxim	44	328	0	1	373	11,80%	11,83%	16,6%	14,0%

Cefotaxim	36	310	0	27	373	9,65%	10,40%	9,4%	8,6%
Ceftriaxon	37	310	0	26	373	9,92%	10,66%	8,3%	8,8%
Ceftazidim	33	311	2	27	373	8,85%	9,54%	8,5%	8,6%
Gentamicin	26	316	1	30	373	6,97%	7,58%	4,1%	4,9%
Piperacillin/Tazobactam	38	308	4	23	373	10,19%	10,86%	7,5%	6,6%
Imipenem	0	348	0	25	373	0,00%	0,00%	0,0%	0,0%
Meropenem	0	348	0	25	373	0,00%	0,00%	0,0%	0,0%
Ciprofloxacin	67	298	8	0	373	17,96%	17,96%	18,6%	15,2%
Levofloxacin	59	275	8	31	373	15,82%	17,25%	18,2%	14,3%

Tabelle 9 Resistenzrate *E. coli*, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl

Es zeigte sich insgesamt 27-mal der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae*. Viermal ließ sich hier ein 3MRGN und einmal ein 4MRGN nachweisen. Alle diese Keime bildeten eine ESBL aus. Levofloxacin und Ciprofloxacin zeigten eine Wirksamkeit in ca. 85% der Fälle. Ebenso bestand auch gegenüber Piperacillin/Tazobactam nur eine Resistenz in 14,8%.

Antibiotikum	R	S	I	nicht getes- tet	Resistenz	gesamt	Resistenz- rate bereinigt	ARS RKI 2017	ARS RKI 2019
Amoxicillin	27	0	0	0	100,00%	27	100,00%		
Amoxicillin/Clavulansäure	6	21	0	0	22,22%	27	22,22%	17,0%	18,9%
Ampicillin/Sulbactam	5	20	0	2	18,52%	27	20,00%	28,3%	26,1%
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6	21	0	0	22,22%	27	22,22%	22,8%	17,3%
Cefazolin	25	0	0	2	92,59%	27	100,00%		
Cefuroxim	6	21	0	0	22,22%	27	22,22%	12,9%	12,7%
Cefotaxim	5	21	0	1	18,52%	27	19,23%	13,6%	7,9%
Ceftriaxon	5	21	0	1	18,52%	27	19,23%	11,1%	8,6%
Ceftazidim	4	21	1	1	14,81%	27	15,38%	10,4%	9,4%
Gentamicin	1	24	0	2	3,70%	27	4,00%	3,1%	2,7%
Piperacillin/Tazobactam	4	22	0	1	14,81%	27	15,38%	11,2%	9,6%
Imipenem	0	25	1	1	0,00%	27	0,00%	0,0%	0,0%
Meropenem	1	25	0	1	3,70%	27	3,85%	0,0%	0,0%

Ciprofloxacin	4	22	1	0	14,81%	27	14,81%	12,8%	11,4%
Levofloxacin	4	20	1	2	14,81%	27	16,00%	13,4%	10,7%

Tabelle 10 Resistenzrate *Klebsiella pneumoniae*, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl

Es wurde insgesamt 15-mal ein *Enterococcus faecalis* festgestellt. Hier sind keine Vergleichsdaten vom RKI vorhanden.

Antibiotikum	R	S	I	nicht getestet	Resistenz	gesamt	Resistenz bereinigt
Amoxicillin	0	14	0	1	0,00%	15	0,00%
Amoxicillin/Clavulan-säure	5	6	0	4	33,33%	15	45,45%
Ampicillin/Sulbactam	8	6	0	1	53,33%	15	57,14%
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	2	0	9	4	13,33%	15	18,18%
Cefazolin	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Cefuroxim	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Cefotaxim	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Ceftriaxon	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Ceftazidim	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Gentamicin	9	0	0	6	60,00%	15	100,00%
Piperacillin/Tazobactam	0	9	0	6	0,00%	15	0,00%
Meropenem	15	0	0	0	100,00%	15	100,00%
Imipenem	0	9	0	6	0,00%	15	0,00%
Ciprofloxacin	4	5	6	0	26,67%	15	26,67%
Levofloxacin	3	0	6	6	20,00%	15	33,33%
Vancomycin	0	9	0	6	0,00%	15	0,00%

Tabelle 11 Resistenzrate *Enterococcus faecalis*, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl

Ebenso gibt es keine RKI-Daten zum *Enterococcus faecium*.

Erfreulicherweise konnte, soweit ausgetestet, ein Vancomycin-resistenter *Enterococcus* ausgeschlossen werden. Wie beschrieben zeigte sich eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Penicillinen. Leider sind nicht alle drei Nachweise auf



die gleichen Antibiotika getestet, so dass hier, bei gleichzeitig auch geringer Anzahl, eine Analyse nur bedingt möglich ist.

Bei den Nachweisen des *Enterobacter aerogenes* zeigte sich, wie zu erwarten, eine Resistenz gegenüber den Aminopenicillinen und den Cephalosporinen der 1. Generation, welche durch die Cephalosporinase hervorgerufen wird. Hier gibt es ebenfalls keine Daten vom RKI.

Die insgesamt 24 Nachweise von *Staphylococcus aureus* erwiesen sich in unseren Kulturen gut ansprechend auf Penicilline mit Betalactamase-Inhibitoren und Cephalosporine. Insgesamt gab es nur zwei Nachweise eines MRSA. Im Vergleich zu den Daten des RKI zeigte sich z.B. eine deutlich höhere Resistenzrate gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Bei nur 24 Nachweisen ist dies wohl jedoch der kleinen Fallzahl geschuldet.

Antibiotika	R	S	I	nicht getes- tet	Resi- stenz- rate	gesamt	berei- nigt	ARS RKI 2017	ARS RKI 2019
Amoxicillin	14	8	0	2	58,33 %	24	63,64%	keine Daten	keine Daten
Amoxicillin/Clavulansäure	2	20	0	2	8,33%	24	9,09%	4,3%	7,4%
Ampicillin/Sulbactam	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	4,8%	9,3%
Trimethoprim/Sulfa- methoxazol	8	15	1	0	33,33 %	24	33,33%	2,4%	1,8%
Cefazolin	2	22	0	0	8,33%	24	8,33%	keine Daten	keine Daten
Cefuroxim	2	22	0	0	8,33%	24	8,33%	9,2%	12,0%
Cefotaxim	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	keine Daten	7,8%
Ceftriaxon	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	7,9%	11,3%
Ceftazidim	22	0	0	2	91,67 %	24	100,00 %	keine Daten	keine Daten
Gentamicin	6	16	0	2	25,00 %	24	27,27%	3,6%	2,6%
Piperacillin/Tazobactam	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	8,3%	10,4%
Meropenem	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	7,1%	9,7%
Imipenem	1	21	0	2	4,17%	24	4,55%	7,0%	9,5%

Ciprofloxacin	11	9	3	1	45,83 %	24	47,83%	41,8%	30,8%
Levofloxacin	4	18	0	2	16,67 %	24	18,18%	45,5%	35,0%

Tabelle 12 Resistenzrate *Staphylococcus aureus*, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl

Es zeigten sich 18 Nachweise einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*. Von diesen war keiner multiresistent.

Antibiotika	R	S	I	nicht getestet	Resistenz	gesamt	Resistenzrate bereinigt	ARS RKI 2017	ARS RKI 2019
Amoxicillin	16	0	0	2	88,89%	18	100,0%		
Amoxicillin/Clavulansäure	18	0	0	0	100,00%	18	100,0%		
Ampicillin/Sulbactam	16	0	0	2	88,89%	18	100,0%		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	16	0	0	2	88,89%	18	100,0%		
Cefazolin	16	0	0	2	88,89%	18	100,0%		
Cefuroxim	16	0	0	2	88,89%	18	100,0%		
Cefotaxim	18	0	0	0	100,00%	18	100,0%		
Ceftriaxon	18	0	0	0	100,00%	18	100,0%		
Ceftazidim	0	18	0	0	0,00%	18	0,0%	2,50%	2,40%
Gentamicin	0	16	0	2	0,00%	18	0,0%	3,80%	4,90%
Piperacillin/Tazobactam	0	18	0	0	0,00%	18	0,0%	7,20%	5,00%
Meropenem	0	18	0	0	0,00%	18	0,0%	2,60%	1,40%
Imipenem	0	17	1	0	0,00%	18	0,0%	6,10%	6,70%
Ciprofloxacin	4	14	0	0	22,22%	18	22,2%	15,90%	15,20%
Levofloxacin	4	12	0	2	22,22%	18	25,0%	19,30%	18,90%

Tabelle 13 Resistenzrate *Pseudomonas aeruginosa*, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl

In unseren Kulturen zeigten sich 14 Nachweise eines *Staphylococcus saprophyticus*. Hierzu lagen keine Daten vom RKI vor.

<b>Antibiotika</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>nicht getestet</b>	<b>Resistenzrate</b>	<b>gesamt</b>
Amoxicillin	12	1	0	1	85,71%	14
Amoxicillin/Clavulansäure	0	13	0	1	0,00%	14
Ampicillin/Sulbactam	0	13	0	1	0,00%	14
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0	14	0	0	0,00%	14
Cefazolin	0	14	0	0	0,00%	14
Cefuroxim	0	14	0	0	0,00%	14
Cefotaxim	0	13	0	1	0,00%	14
Ceftriaxon	0	13	0	1	0,00%	14
Ceftazidim	12	1	0	1	85,71%	14
Gentamicin	0	13	0	1	0,00%	14
Piperacillin/Tazobactam	0	13	1	0	0,00%	14
Meropenem	0	13	0	1	0,00%	14
Imipenem	0	13	0	1	0,00%	14
Ciprofloxacin	0	12	1	1	0,00%	14
Levofloxacin	0	12	1	1	0,00%	14

*Tabelle 14 Resistenzrate Staph. saprophyticus, alle Kulturen, Antibiotikaauswahl*

### 3.5 Pyelonephritis

In der von uns durchgeführten Studie stellten sich in den Jahren 2014 bis 2017 546 Patienten mit einer Pyelonephritis vor. Nach Abzug der Fälle ohne Keimnachweis, ohne eindeutigem Ergebnis der Urinkultur und der unvollständigen Fälle verbleiben 289 Patientenfälle zur weiteren Analyse.

Von diesen Fällen waren 27 (9,3%) Männer und 262 (90,7%) Frauen.

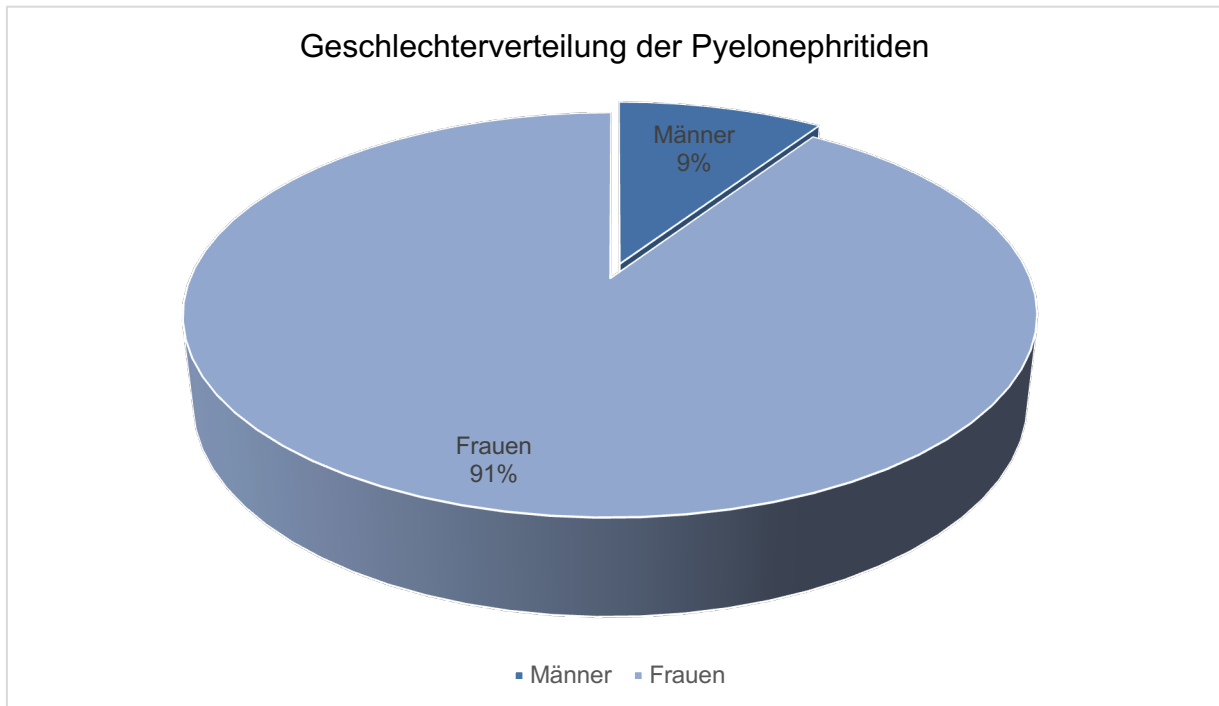


Abbildung 8 Geschlechterverteilung, Pyelonephritis

Der Altersmittelwert bei Vorstellung betrug 39,9 Jahre. Insgesamt zeigte sich das Kollektiv als eine Gruppe vorwiegend junge Patientinnen, die sich mit einer Pyelonephritis vorstellten und in unserer Klinik behandelt wurden.

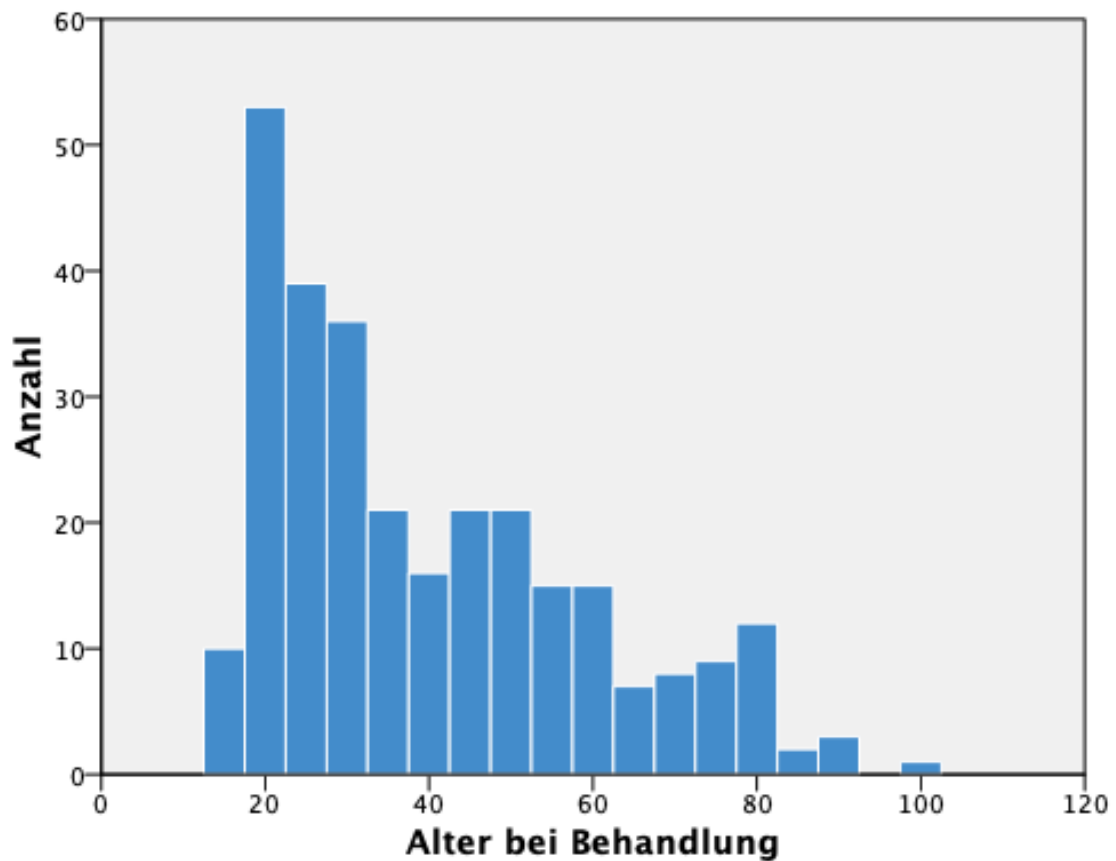


Abbildung 9 Alter bei Behandlung, Pyelonephritis

#### Alter bei Behandlung

Gültig	289
Fehlend	0
Mittelwert	39,98
Median	35,00
Std.-Abweichung	19,403
Spannweite	83
Minimum	15
Maximum	98

Tabelle 15 Deskriptive Statistik, Pyelonephritis

In der Gegenüberstellung der Gruppe der Patienten nach Risikofaktoren erwies sich, dass die Häufigkeitsverteilung mit Risikofaktoren eher homogen ist, während die Verteilung ohne Risikofaktoren ein Maximum im Alter von 20 bis 30 Jahren aufwies.

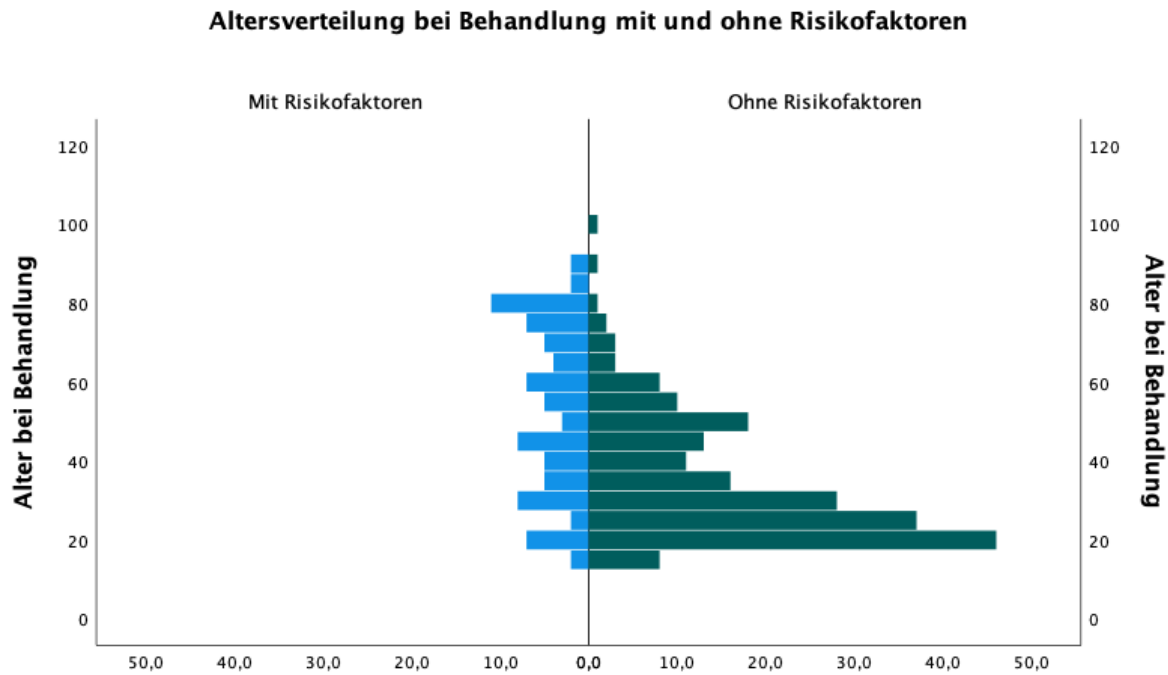


Abbildung 10 Altersverteilung mit und ohne Risikofaktoren bei einer Pyelonephritis

Insgesamt wurden 127 (43,9%) Patienten primär ambulant und 162 (56,1%) stationär behandelt. Sechs (2,1%) Patienten stellten sich aus dem Pflegeheim vor und bei 83 (28,7%) Patienten bestand ein Risikofaktor für einen Harnwegsinfekt.

Bei 85 (29%) der Patienten zeigte sich bei der Vorstellung bereits Fieber  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . In fünf Fällen wurde die Temperatur nicht dokumentiert.

Von 36 Patienten lagen keine Daten zu der Dauer der Beschwerden vor der Vorstellung vor. Bei den verbleibenden 253 Patienten zeigte sich ein Mittelwert von 4,0 Tagen und ein Median von 2. In 35 (12,1%) Fällen erfolgte die Vorstellung bereits am ersten Tag der Beschwerden und in 49 (17,0%) Fällen am Folgetag nach Beginn der Beschwerden. Ein Patient (0,3%) stellte sich mit seit 60 Tagen bestehenden Beschwerden vor.

#### Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen

Gültig	253
Mittelwert	4,02
Median	2,00
Std.-Abweichung	6,052

Spannweite	60
Minimum	0
Maximum	60

Tabelle 16 Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen, Pyelonephritis

In 42 (14,5%) Fällen waren die Patienten bei der Vorstellung in unserem Krankenhaus bereits antibiotisch anbehandelt. In fünf Fällen war bereits auf ein zweites Antibiotikum gewechselt worden. Die antibiotische Vorbehandlung erfolgte in 14 (4,8%) Fällen mittels Ciprofloxacin, in vier Fällen mittels Trimethoprim/Sulfamethoxacol (1,4%) und in 4 (1,4%) Fällen mit Fosfomycin. In drei (1,0%) Fällen war das Antibiotikum nicht bekannt gewesen.

#### Antibiotische Vorbehandlung 1. Antibiotikum

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine Vorbehandlung	247	85,5	85,5	85,5
Ciprofloxacin	14	4,8	4,8	90,3
Levofloxacin	1	,3	,3	90,7
Trimethoprim/Sulfamethoxacol	4	1,4	1,4	92,0
Amoxicillin	2	,7	,7	92,7
Amoxicillin/Clavulansäure	2	,7	,7	93,4
Cefuroxim-Axetil	3	1,0	1,0	94,5
Ceftriaxon	1	,3	,3	94,8
Fosfomycin	4	1,4	1,4	96,2
Nitrofurantoin	2	,7	,7	96,9
Azithromycin	1	,3	,3	97,2
Ofloxacin	1	,3	,3	97,6
Nitroxolin	2	,7	,7	98,3
Norfloxacin	2	,7	,7	99,0
AB nicht erinnerlich	3	1,0	1,0	100,0
Gesamt	289	100,0	100,0	

Tabelle 17 Antibiotische Vorbehandlung, Pyelonephritis

Insgesamt zeigte sich in 33 (6,8%) der Urinkulturen der Nachweis von multiresistenten gram-negativen Stäbchenbakterien (MRGN), wobei 32 Stämme (6,6%) davon 3MRGN und einer (0,2%) 4MRGN waren. Die Kulturen wiesen bei vier *Klebsiella pneumoniae* Nachweisen ein 3MRGN und ein Nachweis eines 4MRGN Stammes auf. Zudem zeigte sich ein *Proteus mirabilis* und ein *Citrobacter freundii* Stamm als 3MRGN. Die restlichen 26 3MRGN-Stämme waren *Escherichia coli*.

Bei 224 (77,5%) der Patienten mit einer Pyelonephritis zeigte sich ein Keimnachweis von *Escherichia coli* als 1. Keim und zusätzlich in sechs (2,1%) Fällen der Keimnachweis von *E. coli* als 2. Keim. Somit ist *E. coli* der häufigste nachgewiesene Keim bei einer Pyelonephritis gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* mit insgesamt 20 Nachweisen (6,9%) und 14-mal *Staphylococcus saprophyticus* (4,8%).

Es zeigte sich 20 (6,9%) Mal der Nachweis von einem 3MRGN, 22 (7,6%) Mal ein ESBL-Keim und ein Mal (0,3%) ein MRSA.

	1. Keim	2. Keim	3. Keim	Summe
<i>Escherichia coli</i>	224	6		230
Hautflora		38	2	40
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	1		20
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	13	1		14
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4		9
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4		9
<i>Proteus mirabilis</i>	8	1		9
<i>Streptococcus agalactiae</i>		8		8
<i>Candida albicans</i>		4		4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1		3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3			3
<i>Enterococcus faecium</i>	2			2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2		2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1		2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1		1	2
<i>Morganella morganii</i>		2		2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1



Staphylococcus lugdunensis	1			1
Staphylococcus hominis	1			1
Streptococcus dysgalactiae	1			1
Serratia marescens	1			1
Pseudomonas stutzeri	1			1
Aerococcus urinae		1		1
Enterobacter hormaechei		1		1
Gesamt	289	75	3	367

Tabelle 18 Keimnachweise bei Pyelonephritis

Insgesamt waren, wie oben bereits beschrieben, bei 83 der Patienten mit einer Pyelonephritis Risikofaktoren vorhanden, so dass hier von einer komplizierten Pyelonephritis gesprochen wird. Dabei können Männer eine unkomplizierte Pyelonephritis haben, falls keine Risikofaktoren vorliegen.

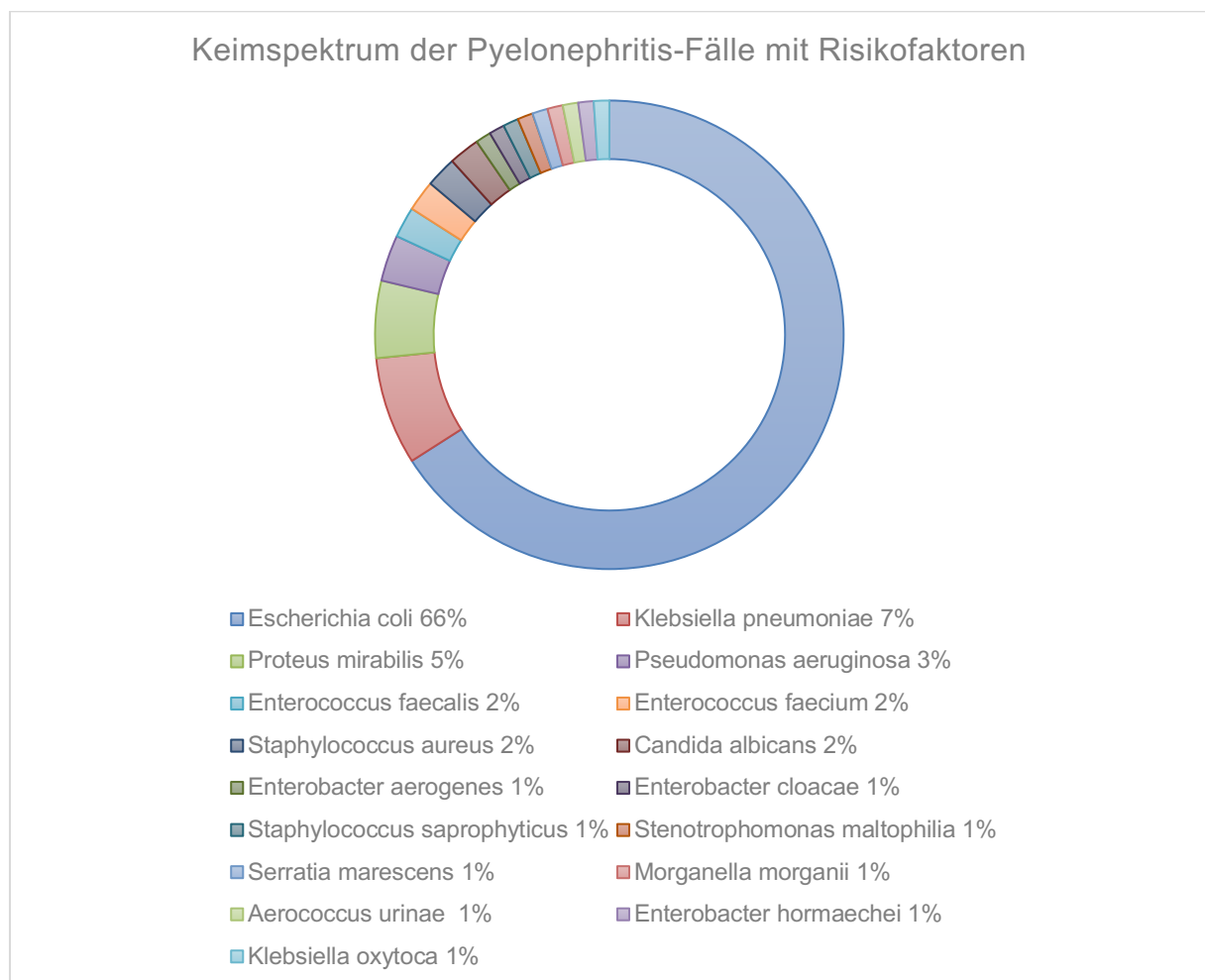


Abbildung 11 Keimspektrum Pyelonephritis mit Risikofaktoren

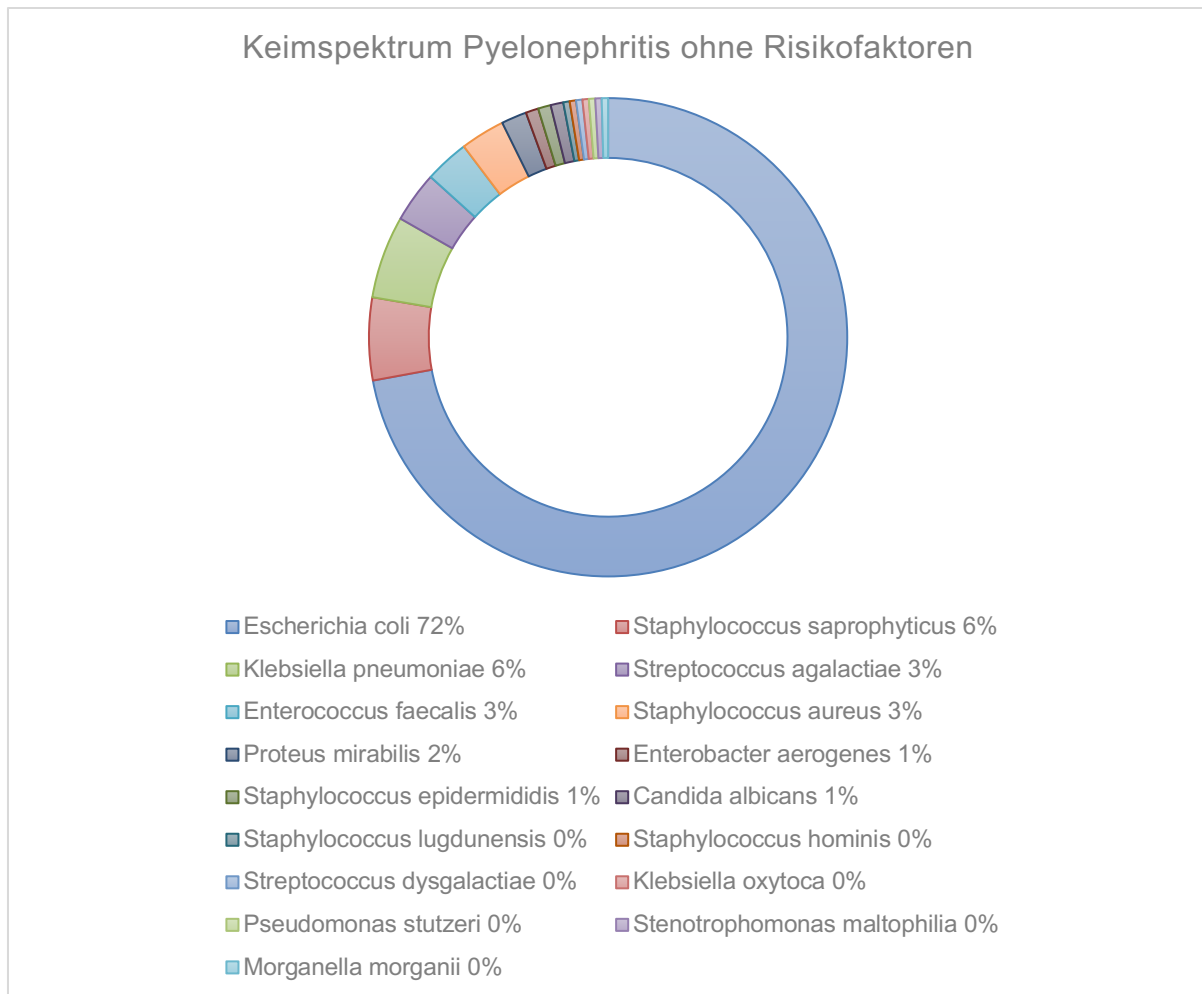


Abbildung 12 Keimspektrum Pyelonephritis ohne Risikofaktoren

Im Vergleich der beiden Keimspektren wird ersichtlich, dass, sobald Risikofaktoren vorhanden sind, der Anteil an anderen Keimen als *E. coli* größer wird. In unserer Studie gab es keinen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in der Gruppe ohne Risikofaktoren.

Im Vergleich der Pyelonephritiden mit bzw. ohne Risikofaktoren zeigte sich dementsprechend eine geringere Resistenzrate gegenüber den getesteten Antibiotika in der Kohorte ohne Risikofaktoren.

Pyelonephritis	mit Risikofaktoren Resistenzrate	ohne Risikofaktoren Resistenzrate
Ciprofloxacin	19,6%	14,6%
Levofloxacin	18,4%	12,3%
Trimeth.- Sulfamethoxazol	27,5%	17,3%
Penicillin	98,9%	94,1%
Oxacillin	97,7%	91,7%
Erythromycin	95,4%	90,8%
Amoxicillin	68,5%	50,7%

Amoxicillin + Clavulansäure	39,6%	20,5%
Ampicillin + Sulbactam	39,8%	22,0%
Cefazolin	96,6%	86,7%
Cefuroxim-Axetil	27,2%	16,2%
Cefuroxim/Cefotiam	26,1%	15,7%
Cefotaxim	21,3%	12,8%
Ceftriaxon	21,3%	13,1%
Ceftazidim	21,3%	15,6%
Gentamicin	9,2%	10,7%
Piperacillin	59,8%	48,0%
Piperacillin/Tazobactam	12,4%	9,0%
Imipenem	3,4%	0,5%
Meropenem	6,7%	3,7%
Fosfomycin	14,9%	10,8%
Teicoplanin	92,0%	84,9%
Vancomycin	90,9%	84,5%
Linezolid	92,0%	85,3%
Nitrofurantoin	50,0%	9,1%

*Tabelle 19 Vergleich Resistenzen Pyelonephritis mit und ohne Risikofaktoren*

### 3.5.1 Pyelonephritis, ambulant behandelt

Von den 127 ambulant behandelten Patienten wurde bei 74 (58,3%) Ciprofloxacin kalkuliert verabreicht. In 34 (26,8%) Fällen wurde Amoxicillin/Clavulansäure und in 9 Fällen Cefuroxim als kalkulierte Antibiose gegeben.

Die kalkuliert verabreichten Antibiosen zeigten sich in 97 (76,4%) der Fälle testgerecht, in 19 (15,0%) Fällen zeigte sich der Keim resistent, in fünf (3,9%) Fällen intermediär und in zwei (3,9%) Fällen wurde der Keim nicht auf das verabreichte Antibiotikum getestet. Bei Urinkulturen, in denen zwei Keime nachgewiesen werden konnten, waren die Keime in sechs Fällen sensibel, in vier Fällen resistent, in einem Fall intermediär und in einem Fall wurde das Antibiotikum nicht ausgetestet.

**Kalkulierte Antibiose ambulanter Fälle**

<b>Antibiotikum</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
Ciprofloxacin	74	58,3	58,3	58,3
Levofloxacin	3	2,4	2,4	60,6
Amoxicillin/Clavulansäure	34	26,8	26,8	87,4
Cefuroxim-Axetil	9	7,1	7,1	94,5
Meropenem	1	,8	,8	95,3
Cefpodoxim	2	1,6	1,6	96,9
Keine Antibiose verabreicht	3	2,4	2,4	99,2
keine Informationen	1	,8	,8	100,0
Gesamt	127	100,0	100,0	

*Tabelle 20 Kalkulierte Antibiose ambulanter Fälle, Pyelonephritis*

Von allen getesteten Antibiotika zeigte sich der erste nachgewiesene Keim in 113 Fällen (89,0%) am häufigsten gegenüber Cefuroxim-Axetil als oralem Antibiotikum sensibel. In 106 Fällen (83,5%) und 104 (81,9%) folgten Ciprofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol als zweit- und dritthäufigste Antibiotika, welche oral appliziert werden können. Amoxicillin/Clavulansäure zeigte eine Wirksamkeit in 99 (78,0%) Fällen. Das in der Leitlinie empfohlene Antibiotikum Cefpodoxim wurde in den vorliegenden Kulturen nicht getestet.

Das i.v. Antibiotikum, auf welches die meisten Keime sensibel waren, war Meropenem (119, 93,7%), gefolgt von Imipenem (117, 92,1%), Gentamicin (114, 89,8%) und Piperacillin/Tazobactam (112, 88,2%). Bei Ampicillin/Sulbactam zeigte sich lediglich eine Wirksamkeit in 96 (75,6%) und bei Cefriaxon in 108 (85,0%) Fällen.

### 3.5.2 Pyelonephritis, stationär behandelt

Im Rahmen der Studie konnten nach Ausschluss der nicht-auswertbaren Fälle, 162 Patienten eingeschlossen werden, die stationär behandelt wurden.

Bei 75 (46,3%) Patienten wurde kalkuliert eine Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam, bei 25 (15,4%) Patienten mit Ampicillin/Sulbactam und bei 25 (15,4%) mit Ceftriaxon begonnen.

#### Kalkulierte Antibiose bei stationärer Aufnahme

Antibiotikum	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ciprofloxacin	8	4,9	4,9	4,9
Ampicillin/Sulbactam	25	15,4	15,4	20,4
Cefuroxim-Axetil	4	2,5	2,5	22,8
Cefuroxim/Cefotiam	2	1,2	1,2	24,1
Cefotaxim	13	8,0	8,0	32,1
Ceftriaxon	25	15,4	15,4	47,5
Ceftazidim	2	1,2	1,2	48,8
Piperacillin/Tazobactam	75	46,3	46,3	95,1
Meropenem	8	4,9	4,9	100,0
Gesamt	162	100,0	100,0	

*Tabelle 21 Kalkulierte Antibiose bei stationärer Aufnahme*

Die verabreichte Antibiose zeigte sich später in 135 (83,3%) Fällen testgerecht, in 17 (10,5%) Fällen eine Resistenz des Bakteriums gegen das verabreichte Antibiotikum, in einem (0,6%) Fall das Antibiotikum intermediär wirksam und in neun (5,6%) Fällen wurde das verabreichte Antibiotikum nicht ausgetestet.

---

**Kalkulierte Antibiose testgerecht 1. Keim bei stationär behandelten Patienten**


---

<b>Resistenzlage</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
resistent	17	10,5	10,5	10,5
testgerecht	135	83,3	83,3	93,8
intermediär	1	,6	,6	94,4
nicht getestet	9	5,6	5,6	100,0
Gesamt	162	100,0	100,0	

---

*Tabelle 22 Kalkulierte Antibiose testgerecht 1. Keim*

Meropenem zeigte eine Wirksamkeit bei 147 (90,7%) der nachgewiesenen Keime, gefolgt von Imipenem (143; 88,3%), Piperacillin/Tazobactam und Ceftriaxon mit jeweils 129 (79,6%) und Cefuroxim-Axetil und Cefotaxim mit jeweils 126 (77,8%) testgerechten Nachweisen.

### 3.6 Epididymitis

Es konnten 125 Fälle einer Epididymitis zur weiteren Auswertung eingeschlossen werden. Der Altersmittelwert beträgt 61,45 Jahre, der Median 65 Jahre. Es zeigt sich eine Spannweite von einem Alter von 15 bis 90 Jahren.

Alter bei Behandlung

Gültig	125
Mittelwert	61,45
Median	65,00
Std.-Abweichung	18,249
Spannweite	75
Minimum	15
Maximum	90

Tabelle 23 Demographie der behandelten Epididymitis-Patienten

In der unten dargestellten Grafik der Altersverteilung zeigt sich ein Median bei 65 Jahren.

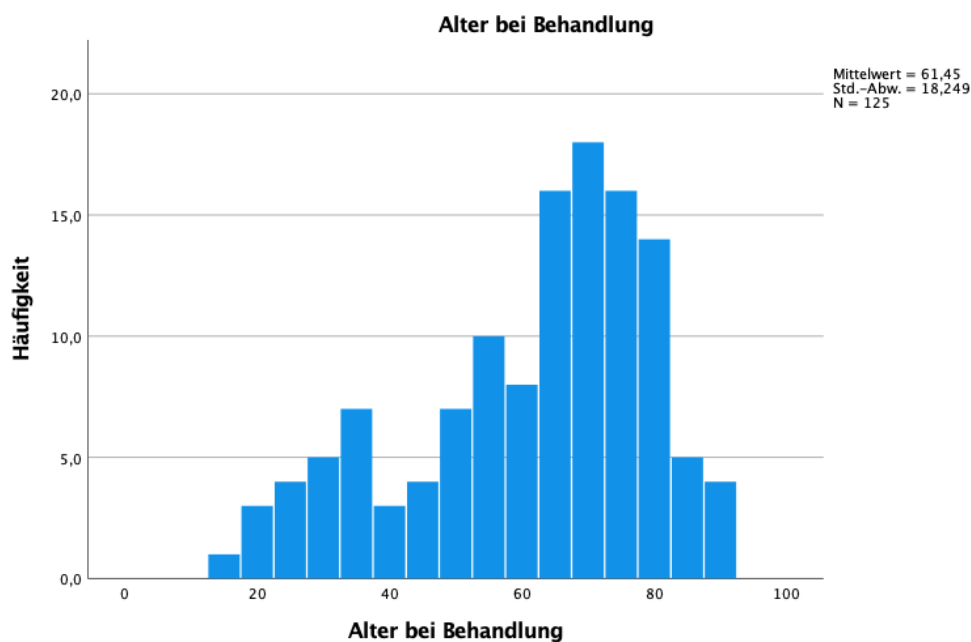


Abbildung 13 Alter bei Behandlung, Epididymitis

In den Urinkulturen zeigte sich ein Nachweis von insgesamt 87 Fällen mit *E. coli*, 13 Fälle mit *Pseudomonas aeruginosa* und in 12 Fällen *Staphylococcus aureus*. Insgesamt waren in zehn Fällen ein 3MRGN-Nachweis, davon sieben Mal *E. coli*, ein Mal *Citrobacter freundii* und zwei Mal *Klebsiella pneumoniae* nachzuweisen.

Keimart	1. Keim	2. Keim	3. Keim	Summe
<i>Escherichia coli</i>	84	3		87
Hautflora		22	2	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	1	1	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	3		12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	2		6
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3		5
<i>Citrobacter koseri</i>	3			3
<i>Serratia marescens</i>	3			3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2			2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2			2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2			2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1		1
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1
<i>Morganella morganii</i>	1			1
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1			1
<i>Candida albicans</i>		1		1
<b>Gesamt</b>	<b>125</b>	<b>36</b>	<b>3</b>	<b>164</b>

Tabelle 24: Keimspektrum bei Epididymitis

Von den 125 eingeschlossenen Patienten konnten 45 (36,0%) ambulant behandelt werden, während bei 80 (64%) Patienten eine stationäre Behandlung notwendig war. In 78 (62,4%) Fällen lagen Risikofaktoren für einen Harnwegsinfekt vor. Sechs (4,8%) Patienten kamen aus einem Pflegeheim.

In 42 (33,9%) der Fälle bestanden die Beschwerden seit dem Tag der Vorstellung oder dem Tag davor. Ein Patient stellte sich vor mit seit sechs Wochen bestehenden Beschwerden. Bei diesem Patienten zeigte sich der Nachweis eines 3MRGN *E. coli*,



welcher nach einer kalkulierten Therapie mit Piperacillin/Tazobactam dann testgerecht mit Meropenem behandelt wurde.

Dauer der Beschwerden in Tagen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	13	10,4	10,5	10,5
1	29	23,2	23,4	33,9
2	18	14,4	14,5	48,4
3	9	7,2	7,3	55,6
4	6	4,8	4,8	60,5
5	5	4,0	4,0	64,5
7	12	9,6	9,7	74,2
8	2	1,6	1,6	75,8
11	1	0,8	0,8	76,6
14	3	2,4	2,4	79,0
17	1	0,8	0,8	79,8
21	2	1,6	1,6	81,5
28	1	0,8	0,8	82,3
30	1	0,8	0,8	83,1
42	1	0,8	0,8	83,9
keine Angabe	20	16,0	16,1	100,0
Gesamt	124	99,2	100,0	

*Tabelle 25 Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen, Epididymitis*

Gegenüber den getesteten Antibiotika zeigte sich die geringste Resistenzrate gegen Imipenem mit null Prozent. Gefolgt wurde dies von Meropenem (5%) und Piperacillin/Tazobactam (8,5%). Bei den Fluorchinolonen bestand eine Resistenzrate von ca. 20%.

Gesamt	R	S	I	getestet	Resistenzrate
Ciprofloxacin	31	97	10	138	22,5%
Levofloxacin	27	90	6	123	22,0%
Trimeth.- Sulfamethoxazol	35	95	5	135	25,9%

Penicillin	119	5	0	124	96,0%
Oxacillin	114	9	0	123	92,7%
Erythromycin	112	10	2	124	90,3%
Amoxicillin	80	55	0	135	59,3%
Amoxicillin + Clavulansäure	47	88	2	137	34,3%
Ampicillin + Sulbactam	42	83	0	125	33,6%
Cefazolin	111	4	0	115	96,5%
Cefuroxim-Axetil	38	99	0	137	27,7%
Cefuroxim/Cefotiam	36	97	0	133	27,1%
Cefotaxim	31	95	0	126	24,6%
Ceftriaxon	31	95	0	126	24,6%
Ceftazidim	30	96	0	126	23,8%
Gentamicin	16	106	1	123	13,0%
Piperacillin	56	65	1	122	45,9%
Piperacillin/Tazobactam	11	115	3	129	8,5%
Imipenem	0	123	2	125	0,0%
Meropenem	7	121	0	128	5,5%
Fosfomycin	18	80	3	101	17,8%
Teicoplanin	108	14	0	122	88,5%
Vancomycin	108	14	0	122	88,5%
Linezolid	107	14	0	121	88,4%
Nitrofurantoin	3	12	0	15	20,0%

Tabelle 26 Resistenzrate Epididymitis

### 3.6.1 Epididymitis, ambulant behandelt

Von den 45 ambulant behandelten Patienten mit einer Epididymitis wurden 31 (68,9%) mit Ciprofloxacin, 13 (28,9%) mit Amoxicillin/Clavulansäure und ein Patient (2,2%) mit Piperacillin/Tazobactam behandelt. In der Urinkultur zeigten sich in 30 (66,7%) Fällen die Keime sensibel für das kalkuliert verabreichte Antibiotikum, in zwei (6,7%) Fällen intermediär und in 12 (26,7%) Fällen resistent.

**Resistenzlage der kalkulierten Antibiose**

Resistenzlage	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht testgerecht	12	26,7	26,7	26,7
testgerecht	30	66,7	66,7	93,3
intermediär	3	6,7	6,7	100,0
Gesamt	45	100,0	100,0	

Tabelle 27 Testergebnis der kalkulierten Antibiose bei Aufnahme

Es zeigte sich in zwei (4,4%) Urinkulturen ein zusätzlicher Nachweis eines *Enterococcus faecium* als 2. Keim und in neun (20,0%) Kulturen ein Nachweis einer Kontamination mit Hautflora. Zwei (4,4%) Kulturen ergaben einen *E. coli* als 3MRGN und in einer Kultur (2,2%) zeigte sich eine Besiedlung mit *Citrobacter freundii* als 3MRGN.

**3.6.2 Epididymitis, stationär behandelt**

Von den 125 Patienten mit einer Epididymitis war in 80 (64%) der Fälle eine stationäre Behandlung notwendig. Von den behandelten Patienten präsentierten sich fünf (6,3%) aus einem Altenheim und es zeigten sich bei 57 Patienten (71,3%) Risikofaktoren für einen komplizierten Harnwegsinfekt.

Der Großteil der Patienten (55,0%) wurde kalkuliert mit Piperacillin/Tazobactam anbehandelt, gefolgt von 12 (15,0%) Fällen, in denen Ceftriaxon verabreicht wurde. Cefotaxim wurde neun (11,3%) und Ampicillin/Sulbactam sieben (8,8%) der Patienten verabreicht.

**Kalkulierte Antibiose bei stationär behandelten Epididymitis-Patienten**

Antibiotikum	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ciprofloxacin	3	3,8	3,8	3,8
Amoxicillin/Clavulansäure	2	2,5	2,5	6,3
Ampicillin/Sulbactam	7	8,8	8,8	15,0
Cefotaxim	9	11,3	11,3	26,3
Ceftriaxon	12	15,0	15,0	41,3

.				
Piperacillin/Tazobactam	44	55,0	55,0	96,3
Meropenem	2	2,5	2,5	98,8
Keine Antibiose verabreicht	1	1,3	1,3	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

*Tabelle 28 Kalkulierte Antibiose nach Aufnahme von Epididymitis-Patienten*

Die kalkuliert verabreichte Antibiose zeigte sich in 62 (77,5%) der Fälle testgerecht und in zehn (12,5%) Fällen als nicht testgerecht.

**Kalkulierte Antibiose testgerecht bei stationär behandelten Patienten mit Epididymitis**

<b>Resistenzlage</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
R	10	12,5	12,5	12,5
S	62	77,5	77,5	90,0
I	1	1,3	1,3	91,3
nicht getestet	6	7,5	7,5	98,8
keine Antibiose verabreicht	1	1,3	1,3	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

*Tabelle 29 Kalkulierte Antibiose, testgerecht, Epididymitis*

### 3.7 Prostatitis

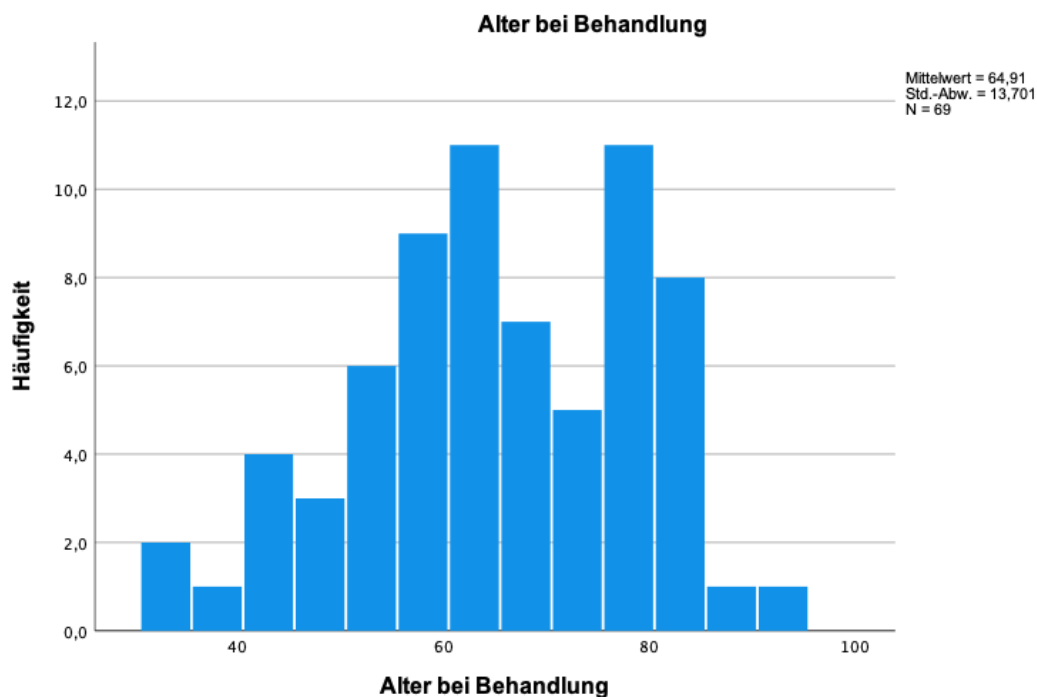
Von allen Patienten, die nach Abzug der oben beschriebenen Kriterien in die Studie aufgenommen wurde, stellten sich 69 mit einer akuten Prostatitis vor.

**Alter der Prostatitis-Patienten bei Behandlung**

Gültig	69
Mittelwert	64,91
Median	65,00
Std.-Abweichung	13,701
Spannweite	59
Minimum	33
Maximum	92

*Tabelle 30 Alter bei Behandlung, Prostatitis*

In der Altersverteilung zeigte sich ein Maximum im Alter von ca. 60 bis 80 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung liegt bei 64,9 Jahren, der Median bei 65,0.



*Abbildung 14 Altersverteilung, Prostatitis*

Von diesen Patienten hatten 53 (76,8%) Risikofaktoren für einen komplizierten Harnwegsinfekt. Keiner der Patienten stellte sich aus einem Pflegeheim vor.

Bei 12 Patienten (17,4%) war im Vorfeld eine Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt worden.

Die meisten (31,9%) Patienten stellten sich mit seit einem Tag bestehenden Beschwerden vor. Ein Patient (1,4%) stellte sich mit seit 28 Tagen bestehenden Beschwerden in unserer Klinik vor. Er zeigte eine Infektion mit *Enterococcus faecium*.

#### Dauer der Beschwerden bei Vorstellung in Tagen

Dauer der Beschwerden	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	9	13,0	13,0	13,0
1	22	31,9	31,9	44,9
2	8	11,6	11,6	56,5
3	4	5,8	5,8	62,3
4	3	4,3	4,3	66,7
5	1	1,4	1,4	68,1
6	1	1,4	1,4	69,6
14	2	2,9	2,9	72,5
21	1	1,4	1,4	73,9
28	1	1,4	1,4	75,4
nicht bekannt	17	24,6	24,6	100,0
Gesamt	69	100,0	100,0	

*Tabelle 31 Dauer der Beschwerden in Tagen*

Von den 69 behandelten Patienten mit einer Prostatitis waren 16 (23,2%) bei Vorstellung antibiotisch vorbehandelt.

In sechs Fällen (8,7%) erfolgte bereits vor der Vorstellung in unsere Klinik eine antibiotische Therapie mittels Ciprofloxacin. In einem Fall (1,4%) wurde nach einer primären Therapie mit Fosfomycin auf Ciprofloxacin und dann auf Cefuroxim-Axetil rotiert. Der Patient klagte über Beschwerden seit sechs Tagen. Bei der Vorstellung im Caritas-Krankenhaus St. Josef wurde hier die Therapie auf Piperacillin/Tazobactam

umgestellt. In der Urinkultur zeigte sich ein Nachweis von einem *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Antibiotische Vorbehandlung

Antibiotikum	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine Vorbehandlung	52	75,4	75,4	75,4
Ciprofloxacin	6	8,7	8,7	84,1
Trimethoprim/Sulfamethoxacol	1	1,4	1,4	85,5
Amoxicillin/Clavulansäure	1	1,4	1,4	87,0
Fosfomycin	1	1,4	1,4	88,4
Nitrofurantoin	1	1,4	1,4	89,9
Nitroxolin	1	1,4	1,4	91,3
Cefpodoxim	1	1,4	1,4	92,8
AB nicht erinnerlich	5	7,2	7,2	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

*Tabelle 32 Antibiotische Vorbehandlung nach Antibiotika bei Prostatitis-Patienten*

Der häufigste nachgewiesene Keim war *E. coli* in 56 Fällen (81%). Bei drei (4%) Nachweisen von *E. coli* zeigte sich ein 3MRGN. All diese Keime bildeten ESBL. Es zeigte sich ein weiterer *E. coli* mit einer ESBL ohne die Kriterien eines 3MRGN zu erfüllen.

	1. Keim	2. Keim	3. Keim	Gesamt
<i>Escherichia coli</i>	56			56
Hautflora		9	1	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1		3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2			2
<i>Citrobacter koseri</i>	2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
<i>Enterococcus faecalis</i>		1		1
<i>Enterococcus faecium</i>	1			1
<i>Staphylococcus hominis</i>		1		1

Proteus mirabilis	1			1
Stenotrophomonas maltophilia		1		1
Klebsiella pneumoniae	1			1
Klebsiella variicola	1			1
Serratia marescens	1			1
<b>Gesamt</b>	<b>69</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>83</b>

Tabelle 33 Keimnachweise bei Prostatitis

Von allen getesteten Antibiotika zeigte sich die geringste Resistenzrate gegenüber den Carbapenemen (0,0%), gefolgt von Fosfomycin (5,5%) und Nitrofurantoin (10,0%), welche jedoch nicht für komplizierte Harnwegsinfekte zugelassen sind. Als parenteral verabreichte Antibiotika folgen Gentamicin (6,5%) und Piperacillin/Tazobactam (7,8%). Gegenüber den Fluorchinolonen besteht eine Resistenzrate von ca. 20% und gegenüber den Cephalosporinen der 3. Generation von ca. 13%.

<b>Gesamt</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>getestet</b>	<b>Resistenzrate</b>
Ciprofloxacin	14	55	2	71	19,7%
Levofloxacin	13	48	2	63	20,6%
Trimeth.- Sulfamethoxazol	16	56	0	72	22,2%
Penicillin	61	1	0	62	98,4%
Oxacillin	59	3	0	62	95,2%
Erythromycin	60	3	0	63	95,2%
Amoxicillin	37	33	0	70	52,9%
Amoxicillin + Clavulansäure	19	48	1	68	27,9%
Ampicillin + Sulbactam	18	47	0	65	27,7%
Cefazolin	61	3	0	64	95,3%
Cefuroxim-Axetil	14	56	0	70	20,0%
Cefuroxim/Cefotiam	14	56	0	70	20,0%
Cefotaxim	9	57	0	66	13,6%
Ceftriaxon	9	57	0	66	13,6%
Ceftazidim	9	56	0	65	13,8%
Gentamicin	4	58	0	62	6,5%



Piperacillin	29	33	0	62	46,8%
Piperacillin/Tazobactam	5	58	1	64	7,8%
Imipenem	0	64	1	65	0,0%
Meropenem	3	65	0	68	4,4%
Fosfomycin	3	52	0	55	5,5%
Teicoplanin	59	3	0	62	95,2%
Vancomycin	59	3	0	62	95,2%
Linezolid	59	3	0	62	95,2%
Nitrofurantoin	1	8	1	10	10,0%

*Tabelle 34 Resistenzrate, Prostatitis*

60 (87,0%) der Patienten wurden hospitalisiert. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus war fünf Tage. Das Maximum waren 20 Tage.

#### **Dauer der antibiotischen Behandlung in der Klinik in Tagen**

Gültig	69
Mittelwert	5,36
Median	5,00
Modus	5
Std.-Abweichung	3,426
Minimum	0
Maximum	20
Summe	370

*Tabelle 35 Dauer der antibiotischen Behandlung in der Klinik in Tagen, Prostatitis*

Bei Vorstellung erfolgte eine Rotation der antibiotischen Therapie auf Piperacillin/Tazobactam in 33 (47,8%) der Fälle, gefolgt von Ampicillin/Sulbactam (12 Fälle (17,4%)) und Ciprofloxacin (10 Fälle, 14,5%).

**Antibiotische Therapie nach Vorstellung im Klinikum**

<b>Antibiotikum</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
Ciprofloxacin	10	14,5	14,5	14,5
Amoxicillin/Clavulansäure	2	2,9	2,9	17,4
Ampicillin/Sulbactam	12	17,4	17,4	34,8
Cefotaxim	6	8,7	8,7	43,5
Ceftriaxon	5	7,2	7,2	50,7
Piperacillin/Tazobactam	33	47,8	47,8	98,6
nicht bekannt	1	1,4	1,4	100,0
Gesamt	69	100,0	100,0	

*Tabelle 36 Antibiotische Therapie nach Vorstellung im Klinikum*

Die im Rahmen der Vorstellung begonnene antibiotische Therapie zeigte sich in 56 Fällen (81,2%) testgerecht.

**Kalkulierte Antibiose testgerecht 1. Keim**

<b>Resistenzlage</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
R	8	11,6	11,6	11,6
S	56	81,2	81,2	92,8
I	1	1,4	1,4	94,2
nicht bestimmt	3	4,3	4,3	98,6
AB nicht bekannt	1	1,4	1,4	100,0
Gesamt	69	100,0	100,0	

*Tabelle 37 Kalkulierte Antibiose testgerecht, 1. Keim*

## 4 **Diskussion**

Harnwegsinfekte gehören zu den häufigsten bakteriellen Infekten und sorgen dementsprechend für einen Großteil der Antibiotikaverschreibungen. Die Anwendung von antibiotischen Therapien korreliert mit der Anzahl der bakteriellen Resistenzen und zwar nicht nur bezogen auf den einzelnen Patienten, sondern auch auf die Region oder das Land (93). Es empfiehlt sich dementsprechend eine an die Region adaptierte kalkulierte antibiotische Therapie.

Neben einer höheren Heilungsrate und einer reduzierten Resistenzbildung sorgt die richtige antibiotische Therapie auch für geringere Kosten, da Krankenhausaufenthalte verkürzt werden können (94,95).

Eine adäquate, an die Region, die Symptome und den Patienten angepasste, antibiotische Therapie ist folglich essentiell, weswegen hier eine statistische Erfassung des Keimspektrums und der Resistenzsituation am Beispiel der Patienten des Caritas-Krankenhauses St. Josef in Regensburg durchgeführt wurde.

### 4.1 **Patientenkollektiv**

In den von uns inkludierten Patientenfällen zeigte sich eine Altersverteilung mit einem Altersmaximum zwischen 20 und 40 Jahren und einem weiteren Peak zwischen 60 und 80 Jahren über alle drei erfassten Diagnosen hinweg. Auf Grund der lokalen Struktur in Regensburg, mit einer eigenständigen Kinderurologie, werden so gut wie keine Kinder und Jugendliche in unserem Haus behandelt, sodass diese weitestgehend aus dem Kollektiv herausfallen. Die Ausnahme bildeten insgesamt elf Minderjährige, welche in die Auswertung eingeschlossen wurden. Zehn von diesen stellten sich mit einer Pyelonephritis und einer mit einer Epididymitis vor. Bei letzterem zeigte sich ein Pseudomonas stutzeri. Diese, sehr geringe, Anzahl an Minderjährigen lässt es jedoch nicht zu, dass hier eine eigene statistische Auswertung vorgenommen werden kann, sodass, um eine vollständige Datenanalyse des Keimspektrums vorzunehmen, eine Ergänzung der Daten aus der Kinderurologie für künftige Auswertungen sicherlich interessant wäre. Zudem liegen auch keine Daten der ambulant arbeitenden Kollegen aus den urologischen bzw. hausärztlichen Praxen vor.

Diese fehlen zusätzlich, um eine vollständige Auswertung für die Region durchführen zu können.

Auf die Pyelonephritis begrenzt wird in der Abbildung 10 deutlich, dass, je nachdem ob Risikofaktoren bestehen oder nicht, die Altersverteilung unterschiedlich ist. So ist hier zu erkennen, dass eine unkomplizierte Pyelonephritis deutlich häufiger zwischen 20 bis 30 Jahren auftritt, während, sobald Risikofaktoren vorliegen, alle Altersgruppen ungefähr gleich häufig betroffen sind.

Bei den Patienten mit einer Epididymitis hingegen zeigt sich ein deutlicher Peak im Alter um die 70 Jahre. Dieser einzelne Peak entsteht sicherlich auch, da sexuell übertragbare Erreger in dieser Studie als Auslöser für eine Epididymitis zwar berücksichtigt wurden, in unserer Studie jedoch nicht von Relevanz sind. Im Vergleich zu den Daten der Studie von Sturdza aus Gießen aus dem Jahr 2018 zeigt sich in unserer Studie ein Median von 65 Jahren, während bei deren Patientenkollektiv der Median bei 53 Jahren lag (96).

Auch bei den Prostatitiden liegt in unserer Kohorte der Median bei 65 Jahren (Mittelwert 64,9 Jahre). Der Peak der Altersverteilung liegt bei ca. 60 bis 80 Jahren.

In der Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2011 wurden die Patienten mit Prostatitiden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nachdem, ob sich in der Kultur ein Keimnachweis zeigte oder nicht (97). Vergleichbar mit unserer Studie, in der nur Fälle mit Keimnachweis berücksichtigt wurden, wurden dort 51 Patienten erfasst (97). Hier war das Durchschnittsalter 56,6 Jahre und somit ca. acht Jahre jünger als in unserer Studie (97). In der Studie von Lee et al. besteht eine Prostatitis bei 31,3% nach einer Manipulation, wobei unter Manipulation neben einer Stanzbiopsie der Prostata auch eine vorherige Versorgung mit einem Dauerkatheter und eine transurethrale Resektion der Prostata zusammengefasst sind (97). Im Vergleich hierzu zeigten sich in unserer Studie 26,1% mit einer Prostatitis nach Manipulation. Insgesamt zeigte sich somit trotz älterem Altersdurchschnitt aller Fälle mit Prostatitis eine geringere Komplikationsrate nach Manipulation.

## 4.2 **Untersuchungsmethodik**

Für die Feststellung der jeweiligen Diagnosen wurde eine Anamnese, körperliche Untersuchung und entsprechende Labordiagnostik durchgeführt. Es wurden keine speziellen Fragebögen, wie der standardisierte „Acute Cystitis Symptom Score“ (ACSS) benutzt. Dieser wurde speziell für die Diagnostik von unkomplizierten Harnwegsinfekten der Frau erstellt, s. Abbildung 16. Ein standardisierter Fragebogen zur Diagnostik der untersuchten Erkrankungen, wie z. B. der NIH-CPSI, welcher jedoch für chronische Prostatitiden designt wurde, wurde nicht verwendet. Standardisierte Anamnesebögen wären sicherlich eine Möglichkeit der Verbesserung der Vergleichbarkeit der Erkrankungen.

**ACSS-Fragebogen**

**Erstvorstellung (Diagnose) – Teil A**

Uhrzeit: \_\_\_UU: \_\_\_MM Datum der Untersuchung: / / (Tag/Monat/Jahr)

Bitte geben Sie an, ob Sie unten genannte Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden bemerkt haben, und bewerten Sie bitte deren Intensität (nur eine Antwort für jedes einzelne Symptom)

		0	1	2	3	
Typische Symptome	1	Häufiges Wasserlassen mit geringen Urinportionen ( <i>wiederholte WC-Besuche</i> )	<input type="checkbox"/> Nein <i>bis 4-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, etwas öfter als sonst <i>5-6-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, merklich öfter <i>7-8-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, sehr oft <i>9-10-mal täglich</i>
	2	Starker, unwillkürlicher Harndrang	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	3	Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	4	Gefühl einer unvollständigen Harnblasenentleerung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	5	Schmerzen oder Beschwerden ( <i>unangenehmes Druckgefühl</i> ) im Unterbauch oder Beckenbereich	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	6	Sichtbares Blut im Urin	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
<b>Gesamtpunktzahl =</b>					<b>Punkte</b>	
Differentialdiagnose	7	Schmerzen in der Lendengegend ( <i>Flanke</i> )*	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	8	Neuer oder zunehmender Ausfluss aus der Scheide	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	9	Eitriger Ausfluss aus der Harnröhre ( <i>unabhängig vom Wasserlassen</i> )	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	10	Erhöhte Körpertemperatur ( <i>über 37,5°C</i> ) / Schüttelfrost	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
		<i>Wenn Sie Temperatur gemessen haben, geben Sie diese bitte an</i>	$\leq 37,5 \text{ } ^\circ\text{C}$	37,6-37,9 °C	38,0-38,9 °C	$\geq 39,0 \text{ } ^\circ\text{C}$
<b>Gesamtpunktzahl =</b>					<b>Punkte</b>	
Lebensqualität	11	<b>Bitte geben Sie an, wie stark ausgeprägt die durch die oben genannten Symptome hervorgerufenen Beschwerden innerhalb der letzten 24 Stunden waren (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort) :</b>				
		<input type="checkbox"/> 0 Keine Beschwerden ( <i>keine Symptome, fühle mich wie immer</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Geringe Beschwerden ( <i>fühle mich etwas unwohler als sonst</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Starke Beschwerden ( <i>fühle mich merklich schlechter als sonst</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Sehr starke Beschwerden ( <i>fühle mich schrecklich</i> )				
	12	<b>Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre alltägliche Aktivität / Leistungsfähigkeit innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort) :</b>				
		<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt ( <i>arbeite wie an gewöhnlichen Tagen, ohne Beschwerden</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt ( <i>wegen der Symptome arbeite ich etwas weniger</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt ( <i>alltägliche Arbeit ist anstrengend geworden</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Stark beeinträchtigt ( <i>ich kann praktisch nicht arbeiten</i> )				
Lebensqualität	13	<b>Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten (Besuche machen, sich mit Freunden treffen usw.) innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort) :</b>				
		<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt ( <i>es hat sich nichts geändert, ich lebe so wie vorher</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt ( <i>eine geringe Reduzierung der Aktivität</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt ( <i>viel weniger aktiv, bleibe mehr zu Hause</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Stark beeinträchtigt ( <i>schrecklich, kann das Haus praktisch nicht verlassen</i> )				
<b>Gesamtpunktzahl =</b>					<b>Punkte</b>	
Begleitumstände	14	<b>Bitte geben Sie an, ob zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens bei Ihnen folgendes zutrifft:</b>				
		Menstruation ( <i>Regel</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
		Prämenstruelle Beschwerden ( <i>Beschwerden in der Zeit vor der Regel</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
		Klimakterisches Syndrom ( <i>Beschwerden in den Wechseljahren</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
		Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Zuckerkrankheit?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			



Bitte vergessen Sie nicht, den ausgefüllten Fragebogen Ihrem Arzt zurückzugeben.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit!

Abbildung 15 Deutsche Version des ACSS-Fragebogens: Teil A (Erstvorstellung) zur klinischen Diagnostik und Differentialdiagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis der Frauen (97)

*Deutsche Version des ACSS-Fragebogens: Teil A (Erstvorstellung) zur klinischen Diagnostik und Differentialdiagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis der Frauen (98)*

*Hinweis: Der ACSS ist urheberrechtlich geschützt mit*

*a) Certificate of Deposit of Intellectual Property in Fundamental Library of Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent (Registration number 2463; August 26, 2015) [[http://avtor-web.com/index.php?option=com\\_desposition&task=display\\_desp\\_det&id=2612&lang=ru](http://avtor-web.com/index.php?option=com_desposition&task=display_desp_det&id=2612&lang=ru)]*

*b) Certificate of the International Online Copyright Office, European Depository, Berlin, Germany (Nr. EU-01-000764; October 21, 2015) [[http://inter.interoco.com/index.php?option=com\\_desposition&task=display\\_desp\\_det&id=1013&lang=en](http://inter.interoco.com/index.php?option=com_desposition&task=display_desp_det&id=1013&lang=en)]*

Die „Section of Infections in Urology“ (ESIU) der European Association of Urology (EAU) hat ein Klassifizierungssystem erstellt, welches auf der klinischen Darstellung der HWI, der Kategorisierung von Risikofaktoren und der Verfügbarkeit einer geeigneten antimikrobiellen Therapie basiert. Gleichzeitig kann hierdurch eine Einteilung in Schweregradgruppen erfolgen. Die Risikofaktoren werden hierbei nach dem ORENUC-System (99) eingeteilt:

O – keine bekannten Risikofaktoren

R – rezidivierende Harnwegsinfekte

E – extra urogenitale Risikofaktoren

N – Nephropathien

U – urologische Risikofaktoren

C – Dauerkatheter

Aus diesen Kriterien leitet sich diese modifizierte Klassifizierung von Harnwegsinfektionen ab (100), anhand derer erstmals eine Stratifizierung nach verschiedenen Risikofaktoren und dem Schweregrad erfolgte:

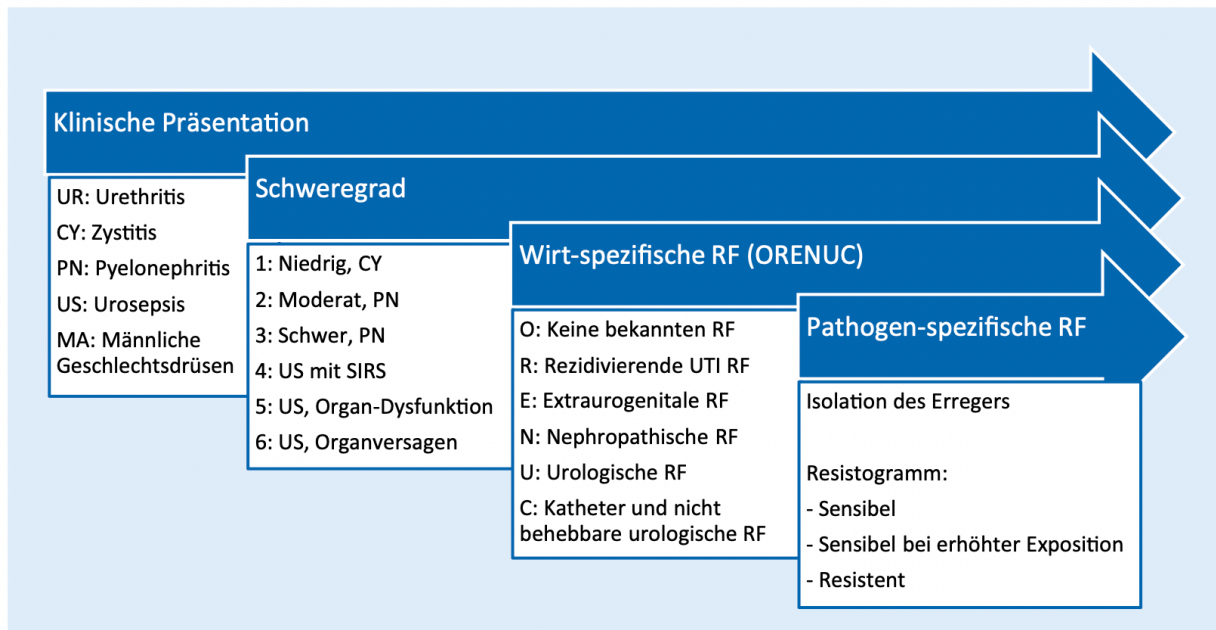


Abbildung 16 Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß der ESIU (CY Zystitis, PN Pyelonephritis, US Urosepsis, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, RF Risikofaktoren) (94)

So kann anhand dieser Klassifizierung eine Harnwegsinfektion z. B. wie folgt eingeteilt werden:

PN-3U: K. pneumoniae: Schwere Pyelonephritis mit urologischen Risikofaktoren durch Klebsiella pneumoniae.

Diese Klassifizierung bietet eine genauere Einteilung nach Schwere, Organbeteiligung und Komorbiditäten, und kann somit eine bessere Vergleichbarkeit in wissenschaftlicher und klinischer Arbeit bewirken (101,102).

In unserer Studie ist eine eindeutige Einteilung in komplizierte bzw. unkomplizierte Pyelonephritis nicht eindeutig möglich, da bei Patienten mit Diabetes mellitus keine Daten bzgl. der aktuellen Stoffwechsellage aufgenommen wurden. Dies sollte für weitere Studien berücksichtigt werden.

In den vorliegenden Antibiogrammen wurden häufig nicht die gleichen Antibiotika ausgetestet, sodass nicht alle Antibiogramme miteinander vergleichbar sind. Dies führt teilweise zu einer eingeschränkten Aussagekraft der Daten, da bei einigen Antibiotika nicht bekannt ist, ob der Keim resistent oder sensibel ist.



### 4.3 Ergebnisse

In unserer Studie zeigte sich, über alle untersuchten Diagnosen hinweg, mit einem Anteil von 69% der Keime, *E. coli* als häufigster, gefolgt von 5% *Klebsiella pneumoniae*, 4% *Staph. aureus* und 4% *Pseudomonas aeruginosa*. Darauf folgen *Enterococcus* spp. (3%), *Staph. saprophyticus* (3%), *Proteus mirabilis* (2%) und die Streptokokken der Gruppe B (GBS) (2%).

Im Vergleich hierzu zeigte sich bei Flores-Mireles et al. 2015 bei komplizierten Harnwegsinfekten *E. coli* führend mit 65%, gefolgt von *Enterococcus* spp. (11%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) und *Candida* spp. mit 7% (10). *Staph. aureus* (3%) und *Pseudomonas aeruginosa* (2%) waren bei Flores-Mireles et al. seltener, während GBS (2%) und *Proteus mirabilis* (2%) gleich häufig auftraten (10).

Auf die Pyelonephritis beschränkt zeigte sich in unserer Studie ein Anteil von 70% an *E. coli*, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Staph. saprophyticus* (4%), *Enterococcus* spp. (3%), *Staph. aureus* (3%) und *Proteus mirabilis* (3%).

Im Vergleich hierzu zeigten Tandoğdu et al. in ihrer Studie „Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013“ einen Nachweis von *E. coli* in lediglich 45% der Fälle, gefolgt von einem deutlich größeren Anteil an *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Enterococcus* spp. (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%) und *Proteus* spp. in 6% der Fälle (103).

Der größere Anteil an *E. coli* in den Fällen mit Pyelonephritis in unserer Studie ist sicherlich auch auf die, im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen vorliegende, in unserem Kollektiv vorliegende Durchmischung von unkomplizierten und komplizierten Pyelonephritiden zurückzuführen. Es zeigt sich jedoch auch nach Filterung der Pyelonephritiden nach Patienten mit bzw. ohne Risikofaktoren ein Anteil von 65 bzw. 73 Prozent. Dies spricht für einen höheren Anteil an *E. coli* in unseren Kulturen, im Vergleich zu den Daten von Tandoğdu et al. Hier muss jedoch auch festgehalten werden, dass sich die Daten von Tandoğdu et al. auf health-care-associated urinary tract infections (HAUTI) beziehen, wohingegen unsere Kohorte aus einem Mischbild bestand. Die meisten Fälle waren ambulante Vorstellungen in der Notaufnahme, die daraufhin ambulant weiter behandelt oder stationär aufgenommen wurden. Nur vereinzelt sind Fälle aufgelistet von Patienten, die sich innerhalb des

stationären Aufenthalts einen Harnwegsinfekt zugezogen hatten. Somit sind die Daten letztendlich nicht vollständig miteinander vergleichbar.

Bzgl. der Epididymitis und der Prostatitis lässt sich leider keine aktuelle und explizite Analyse des Keimspektrums zum Vergleich finden. Da es sich bei diesen Infektionen jedoch um komplizierte Harnwegsinfekte handelt, ist das Keimspektrum bereits in den Daten zu komplizierten Harnwegsinfekten zusammengefasst.

In dem Artikel von Tandođdu et al. aus dem Jahr 2016 wird das Thema der Urosepsis in den Vordergrund gestellt. In unserer Studie ist aus der aktuellen Datenlage nicht zu erkennen, ob eine Sepsis vorlag und ob eine intensivmedizinische Behandlung notwendig war. Dies wäre sicherlich eine weitere Analyse, die sinnvoll erscheint.

#### 4.4 Resistenzsituation

Erfreulicher Weise zeigte sich in unserer Studie eine insgesamt geringe Resistenzrate. In lediglich 33 (6,8%) aller Urinkulturen ergab sich der Nachweis von multiresistenten gram-negativen Stäbchenbakterien (MRGN), wobei 32 Stämme (6,6%) davon 3MRGN und einer (0,2%) 4MRGN waren. Es zeigte sich bei vier *Klebsiella pneumoniae* Nachweisen ein 3MRGN und ein Nachweis eines 4MRGN Stammes. Zudem zeigte sich ein *Proteus mirabilis* und ein *Citrobacter freundii* Stamm als 3MRGN. Die restlichen 26 3MRGN-Stämme waren *Escherichia coli*.

Lediglich zwei (0,4%) Methicillin-resistente *Staphylokokkus*-Stämme (MRSA) konnten nachgewiesen werden. Einer davon zeigte sich als 2. Keim neben einem 3MRGN *E. coli*-Stamm. Bei insgesamt 24 Nachweisen von *Staphylococcus aureus* entspricht das einer Resistenzrate von 8,3%.

36 (7,4%) der Keime waren Extended-spectrum-betalactamasis-produzierende Keime (ESBL).

Über alle Keime und Diagnosen hinweg zeigte sich die geringste Resistenz gegenüber Imipenem mit 0,82%. Darauf folgten Meropenem (4,61%) und Piperacillin/Tazobactam (9,35%).

Tandođdu et al. zeigten in ihrer Veröffentlichung für Europa auch die geringste Resistenzrate gegenüber Imipenem mit 8%, gefolgt von Kombinationstherapien (z. B. Piperacillin/Tazobactam+Trimethoprim/Sulfamethoxazol (20%);

Piperacillin/Tazobactam+Gentamicin (20%). Als Einzelpräparate folgten Piperacillin/Tazobactam (34%) und Gentamicin (36%) (103).

Hier zeigt sich, dass die Resistenzrate in unserer Studie geringer ist als in der Erhebung von Tandođdu et al..

Es erfolgte eine Gegenüberstellung der von uns erhobenen Daten mit denen aus der Datenbank des Antibiotic Resistance Surveillance (ARS) des Robert Koch Instituts (RKI). Hier ist anzuführen, dass es leider in dieser Datenbank keine Möglichkeit gibt, speziell Urinkulturen auszuwählen, sodass ein genauer Vergleich auch hier leider nicht möglich ist. Dies wäre sicherlich eine interessante weitere Information, die dort aufgeführt werden könnte.

Bei E. coli zeigten sich die geringsten Resistenzraten gegenüber den Carbapenemen mit null Prozent, gefolgt von Gentamicin (7,58%), Ceftazidim (9,54%) und Cefotaxim (10,4%). Im Vergleich hierzu ergeben die Daten des RKI nach den Carbapenemen (0%) die geringste Resistenzrate bei Gentamicin (2017: 4,1%; 2019: 4,9%) und Piperacillin/Tazobactam (2017: 7,5%; 2019: 6,6%).

In der Gegenüberstellung der Resistenzraten bei den Pyelonephritiden lässt sich gut erkennen, dass auch in unserer Studie Risikofaktoren mit vermehrten Resistenzen assoziiert waren. Auch zeigt sich in der Übersicht der Keimverteilung, dass sich das Keimspektrum von den Fällen mit, von denen ohne Risikofaktoren unterscheidet. Der Anteil an E. coli wird kleiner und dafür der Anteil anderer Keime größer.

Es lässt sich kein richtiger Vergleich zu aktuellen Daten anstellen, da, so weit gefunden, keine vergleichbaren Datenpools vorliegen. Unsererseits sollte bei weiteren Datenerhebungen bei Pyelonephritiden eine genauere Zuordnung zu komplizierten oder nicht komplizierten Harnwegsinfekten, unter anderem durch die Erhebung der metabolischen Situation bei möglichem Diabetes mellitus, erfolgen. Hier wird sich zeigen, ob sich die ORENUC-Klassifikation in der Wissenschaft und ggf. auch in der Klinik durchsetzt. Mit dieser könnten die bisher bestehenden, zuvor beschriebenen Uneinigigkeiten in der Definition umgangen werden und eine eindeutigere Zuteilung erfolgen.

In den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) wird für die Therapie der akuten bakteriellen Prostatitis eine kalkulierte Therapie mittels Breitspektrum-Penicillinen, einem Cephalosporin der 3. Gruppe oder Fluorchinolonen

empfohlen (9). Zusätzlich kann eine Therapie mit Aminoglykosiden erwogen werden (9). In der S2K Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ wird zudem eine Kombinationstherapie aus Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam empfohlen, Kombinationen, die am Untersuchungsort, zumindest im Untersuchungszeitraum, nicht angewandt wurden (79).

In unserer Studie zeigte sich eine Resistenzrate gegenüber den Fluorchinolonen von durchschnittlich 20 Prozent. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam bestand eine Resistenz in jedoch lediglich 7,8% der Fälle und gegen die Cephalosporine der 3. Gruppe in ca. 14%. Die Carbapeneme zeigten eine Resistenzrate von unter 5%. Das getestete Aminoglykosid Gentamicin zeigte lediglich eine Resistenzrate von 6,5%.

Bezogen auf die Epididymitis werden von der EAU weiterhin Fluorchinolone empfohlen (9). Sollte eine Hospitalisation notwendig sein, sollte nach der S2K Leitlinie mit Cephalosporinen der 3. Gruppe begonnen werden (79). Da in unserer Studie keine Fälle berücksichtigt wurden, in denen es sich um eine Infektion durch sexuell übertragbare Erreger handelte, werden die empfohlenen Therapien hierfür hier nicht weiter erörtert.

In der vorliegenden Studie zeigte sich gegenüber den empfohlenen Antibiotika eine Resistenzrate von ca. 20 Prozent gegenüber den Fluorchinolonen, ähnlich zu den Keimnachweisen bei der Prostatitis. Die Resistenzrate von ca. 24% gegenüber den Cephalosporinen der 3. Gruppe war hingegen deutlich höher als bei den Prostatitiden, sodass hier eine kalkulierte Therapie mit Cephalosporinen kritisch zu betrachten ist.

Für unkomplizierte Pyelonephritiden empfiehlt die EAU für ambulante Patienten Fluorchinolone und orale Cephalosporine. Bei Unverträglichkeit oder bekannter Resistenz empfehlen sie Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder orale Betalactame. Sollten diese ohne bekannte Sensibilität verabreicht werden, wird eine einmalige intravenöse Dosis eines langanhaltenden Antibiotikums (z. B. Ceftriaxon) empfohlen (9).

Für Patienten, die hospitalisiert werden müssen, empfehlen die Leitlinien eine intravenöse Therapie mit „z. B. Fluorchinolonen, einem Aminoglykosid (mit oder ohne Ampicillin) oder einem Breitspektrum-Cephalosporin oder -Penicillin“ (9). Für spezielle Gruppen werden Kombinationstherapien wie Ceftolozan/Tazobactam, für

Levofloxacin-resistente Keime, und Ceftazidim/Avibactam für Ceftazidim-resistente Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* empfohlen (9). Carbapeneme sollten nur bei Infektionen mit Verdacht auf multiresistente Keime verabreicht werden (9).

Die S2k Leitlinie über Parenterale Antibiotika empfiehlt für eine unkomplizierte Pyelonephritis eine kalkulierte Therapie mit „Cephalosporinen der Gruppe 3a, einem Aminopenicillin/Betalactamase-Inhibitor (BLI) (und) einem Aminoglykosid (aufgrund des Nebenwirkungsrisikos nicht zur ersten Wahl; immer in Kombination mit anderen Antibiotika)“ (79). Fluorchinolone werden nur empfohlen, wenn eine „Fluorchinolone-Resistenz nicht wahrscheinlich ist“ (79) und es sollte möglichst bald eine Umstellung auf eine orale, testgerechte Therapie mittels oraler Fluorchinolone, eines oralen Cephalosporins der 3. Gruppe, einem Aminopenicillin mit BLI oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol erfolgen, wenn der Keim hierfür sensibel ist und die Beschwerden nachgelassen haben (79).

Bzgl. der in den Leitlinien beschriebenen Antibiotika zeigte sich in unserer Studie eine Resistenzrate bei den Pyelonephritiden ohne Risikofaktoren von 9,0% bei Piperacillin/Tazobactam, ca. 13% bei den Cephalosporinen der 3. Gruppe und 12-14% bei den Fluorchinolonen. Gentamicin weist als einziges getestetes Aminoglykosid eine Resistenzrate von ca. 11% auf. Gegen Amoxicillin/Clavulansäure besteht eine Resistenz in 20% der Fälle, so dass dieses nicht uneingeschränkt als kalkuliertes Antibiotikum empfohlen werden kann.

Bei komplizierten Harnwegsinfekten, worunter auch Pyelonephritiden mit Risikofaktoren fallen, empfiehlt die EAU nicht Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Fluorchinolone einzusetzen, da die Resistenzraten zu hoch sind (9). Sie empfiehlt hingegen bei Patienten, die hospitalisiert werden, eine kalkulierte intravenöse Therapie mit Aminoglykosiden mit oder ohne Amoxicillin oder ein Cephalosporin der 2. oder 3. Gruppe oder ein Breitspektrum-Penicillin mit oder ohne einem Aminoglykosid (9). Sie empfiehlt zudem eine Anpassung der Auswahl nach der regionalen Resistenzsituation (9). Fluorchinolone sollten nur kalkuliert verabreicht werden, wenn „der Patient nicht stark erkrankt ist und es als sicher gilt mit einer oralen Therapie zu behandeln, oder wenn der Patient zuvor eine anaphylaktische Reaktion auf Betalactame gehabt hat“ (9).

Die S2k Leitlinie empfiehlt ebenso eine kalkulierte Therapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3a und Aminopenicilline/BLI (79). Sie empfiehlt jedoch im Gegensatz zur EAU auch Fluorchinolone (79). Sie empfiehlt des Weiteren bei Risikofaktoren für multiresistente Erreger, wie ESBL bildende Enterobacteriaceae Cephalosporine/BLI (z. B.: Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam) oder Carbapeneme der Gruppe 2 (Ertapenem) (79). Für nosokomiale Infekte oder Katheter-assoziierte HWI ergeht die Empfehlung einer kalkulierten Therapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3b, Cephalosporin/BLI Kombinationen, Cefepim, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 und Carbapeneme der Gruppe 1 (79). Fosfomycin, das bei ESBL häufig eine Wirksamkeit zeigt, kann auch als parenterale Therapie erwogen werden, jedoch liegen nicht ausreichend Daten über die Behandlung von komplizierten HWI vor (79).

Auch in unserer Studie zeigte sich bei den Pyelonephritiden mit Risikofaktoren eine Resistenzrate gegenüber den Fluorchinolonen von ca. 19%, aber auch gegenüber den Cephalosporinen der 3. Gruppe besteht eine Resistenz bei ca. 21%. Unter 10% liegt die Resistenzrate nur gegenüber den Carbapenemen und Gentamicin. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam besteht eine Resistenzrate von 12,4%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass teils Resistenzraten von 20% gegenüber den in den Leitlinien empfohlenen Antibiotika bestehen. Empfohlene Kombinationen von z. B. Cephalosporinen/BLI wurden in unserer Studie nicht verwendet, sind jedoch gute Optionen für zukünftige Behandlungsansätze.

Interessant wird sein, wie sich das Keimspektrum und die Resistenzen im Laufe der Zeit lokal verändern, so dass hier ggf. ein Vergleich zu vorherigen und auch nachfolgenden Datenanalysen diskutiert werden sollte.

Zudem ist es interessant, gezielt Daten von Patienten mit einer Urosepsis zu sammeln, bzw. eine Datenbank gezielt auf HAUTI anzulegen.

#### 4.5 Antimicrobial Stewardship (ABS)

Um die weitere Verbreitung und Entwicklung multiresistenter Keime zu verhindern müssen Antibiotika „rational und verantwortungsvoll“ (104) eingesetzt werden. Durch Antimicrobial Stewardship soll dies erreicht werden. Es wird unter anderem empfohlen in Kliniken durch mindestens einen Infektiologen, einen Pharmakologen, einen Mikrobiologen und einen Krankenhaushygieniker den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzsituation beobachten zu lassen und eine Anpassung der, teils hausinternen, Empfehlungen kalkulierter Antibiotikatherapien zu etablieren. Auch soll durch sie eine Schulung des Personals im Umgang mit Antibiotika erfolgen.

Wichtige Schritte sind die primäre Diagnostik zur Suche des Infektfokus und das Streben einen Keimnachweis zu erhalten. Besteht ein Fokus und der Verdacht auf eine bakterielle Entzündung kann eine kalkulierte antibiotische Therapie begonnen werden. Hierzu wird ein leitliniengerechtes Vorgehen mit ggf. Anpassung auf die lokale Resistenzsituation oder Anpassung auf den Patienten (Allergien, Chronische Niereninsuffizienz o. ä.) empfohlen.

Am dritten Tag sollte eine Reevaluation der begonnenen Therapie durchgeführt werden. Je nach Keimnachweis und erkennbarem Therapieerfolg sollte eine Anpassung der Therapie erfolgen. Zeigt sich ein Keimnachweis, sollte die Therapie eskaliert bzw. deeskaliert werden, um den Keim gezielt zu behandeln und weitere Resistenzbildungen zu vermeiden. Auch kann hierdurch eine ggf. bestehende Toxizität reduziert und mögliche Superinfektionen, wie z. B. eine Clostridium-difficile-Infektion, verhindert werden.

Um ABS in Kliniken zu etablieren gibt es neben möglichen Kursen auch Leitlinien (105).

Dieses Bestreben wird neben der Weltgesundheitsorganisation, dem Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und nationalen Gesundheitsbehörden, wie dem Robert Koch Institut (RKI), auch von der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) unterstützt, welche seit 2015 besteht. Diese vertritt die Ziele einer ganzheitlichen Betrachtung der Gesundheit von Mensch und Tier, der Beobachtung und somit frühzeitigen Erkennung von Resistenzraten, der regionalen Überwachung der eingesetzten Antibiotika, der bestmöglichen Unterbrechung von Infektionsketten durch Einhalten von Hygienemaßnahmen, der

---

Verbreitung von Erkenntnissen und des Weckens des Bewusstseins der Bevölkerung und der medizinischen Fachkreise, sowie der Unterstützung der Forschung auf der Suche nach neuen Antiinfektiva (106).



## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Studie waren 82% der kalkuliert verabreichten Antibiotika testgerecht. Insgesamt erbrachten 33 (6,8%) der Kulturen gram-negative Stäbchenbakterien, wobei 32 Stämme (6,6%) davon 3MRGN und einer (0,2%) 4MRGN waren. Nur zwei (0,4%) Kulturen waren Methicillin-resistente Staphylokokkus-Stämme (MRSA).

In allen Kulturen zusammen, unabhängig ob Pyelonephritis, Epididymitis und Prostatitis war die niedrigste Resistenz gegenüber Imipenem (0,82%), gefolgt von Meropenem (4,61%) und Piperacillin/Tazobactam (9,35%) zu beobachten.

Von den oral applizierbaren Antibiotika zeigte sich die niedrigste Resistenzrate gegenüber den getesteten Fluorchinolonen Levofloxacin und Ciprofloxacin, gefolgt von Cefuroxim und Cotrimoxazol.

Insgesamt war eine Resistenzrate zu beobachten, die in großen Teilen mit den Daten der ARS-Studie vergleichbar ist.

Trotz einer meist gering ausgeprägten Resistenzrate in der vorliegenden Studie sollte weiterhin auf einen gewissenhaften Umgang mit Antibiotika geachtet werden. Die Daten belegen, dass die Substanzwahl der kalkulierten Antibiose eine hohe Wirkquote hat und, dass Risikofaktoren zu einer Veränderung des Keimspektrums führen und hierdurch Resistenzen entstehen.

Wie bereits beschrieben ermittelte das „World Economic Forum“ 2013 in ihrer globalen Risikoanalyse Antibiotikaresistenzen als „größtes Risiko“ (64). Aktuell sterben bereits jedes Jahr weltweit ca. 700.000 Menschen auf Grund von Antibiotikaresistenzen (107), sodass hier weitere Forschungen und mögliche Wege der Vermeidung gefunden werden müssen. Neben dem Antimicrobial Stewardship gibt es weitere Initiativen, die eine Post-Antibiotika-Ära verhindern sollen.

Antibiotikaresistenzen können jedoch nicht nur durch den Gebrauch von Antibiotika auftreten. So wurden 2012 in der Lechuguilla-Höhle in den USA Bakterien mit Resistenzen gegen synthetische Antibiotika gefunden, obwohl dieser Teil der Höhle seit 4 Millionen Jahren isoliert war (108). Hieraus kann geschlossen werden, dass Antibiotikaresistenzen auch ohne den Gebrauch von Antibiotika entstehen.

Die Motivation der Pharmaunternehmen an neuen Antibiotika zu forschen ist gering, da die Kosten für die Erforschung sich auf ca. 1,5 Milliarden US-Dollar belaufen,

während der durchschnittliche Ertrag lediglich 46 Millionen US-Dollar pro Jahr beträgt (109). So kommt es, dass die letzte komplett neue Antibiotika-Klasse in den 1980ern entwickelt wurde (107).

Zukünftig werden deswegen neben Kombinationstherapien, wie z. B. Ceftazidim kombiniert mit dem  $\beta$ -Lactam Inhibitor Avibactam als Therapie bei ESBL- und Carbapenemase produzierenden Organismen (110), auch andere Maßnahmen zum Einsatz kommen.

Impfungen gegen Adhäsine, gegen bakterielle Toxine und Proteasen sowie gegen Siderophoren sind aktuell Bestandteil der Forschung (111). Ebenso werden gerade Pilizide erforscht, die die Adhäsion der E. coli am Urothel durch Haftpili verhindern sollen (111,112). Auch FimH Antagonisten, sogenannte Mannoside, da sie der D-Mannose ähnlich sind, verhindern die Adhäsion der Pili der Bakterien an das Urothel und sind aktuell in klinischer Entwicklung (111,113,114).

Zudem kann eine schnellere Diagnostik durch Antigen-Tests und andere Molekulardiagnostik, wie teilweise schon vorhanden, zukünftig zu einem gezielteren Umgang mit Antibiotika führen (115).

Nur durch konsequente Umsetzung von Hygienemaßnahmen und verantwortungsvollem Umgang mit Antibiotika kann der weiteren Resistenzentwicklung vielleicht nicht Einhalt geboten, jedoch das weitere Fortschreiten etwas verlangsamt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Glaese G, Schick Tanz C. BARMER GEK ARZNEIMITTELREPORT 2015 [Internet]. [zitiert 12. November 2018]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/37954/60143006d7108440f02512a6a80fcaea/data/pdf-arzneimittelreport-2015.pdf>
2. Wagenlehner F, Piechota H. Harnwegsinfektionen – (k)ein Problem? Urol. 1. Juni 2017;56(6):709–10.
3. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. Br J Gen Pract. Oktober 2015;65(639):e702–7.
4. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Magistro G. Antibiotikaresistenz und deren Bedeutung bei urogenitalen Infektionen: Neue Aspekte. Urol. Oktober 2014;53(10):1452–7.
5. Marcon J, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfektionen. Internist. 1. Dezember 2017;58(12):1242–9.
6. Landesärztekammer B. S3-Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen [Internet]. [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/s3-leitlinie-unkomplizierte-harnwegsinfektionen.html>
7. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Pharm Ther. April 2015;40(4):277–83.
8. Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3-Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen [Internet]. [zitiert 29. November 2018]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044I\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf)
9. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyere F, Geerlings SE, Wagenlehner F, u. a. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. 2017 [zitiert 21. Februar 2019]. Verfügbar unter: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_2017\\_web.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf)
10. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections:

epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* Mai 2015;13(5):269–84.

11. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 8. Juli 2002;113 Suppl 1A:14S-19S.

12. Fünfstück R, Wagenlehner FME, Ölschläger T, Naber KG. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* Februar 2012;137(5):198–201.

13. Martinez JJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J.* 15. Juni 2000;19(12):2803–12.

14. Stamey TA. Recurrent Urinary Tract Infections in Female Patients: An Overview of Management and Treatment. *Clin Infect Dis.* 1. März 1987;9(Supplement\_2):S195–208.

15. Rosen DA, Pinkner JS, Walker JN, Elam JS, Jones JM, Hultgren SJ. Molecular Variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH Affect Function and Pathogenesis in the Urinary Tract. *Infect Immun.* Juli 2008;76(7):3346–56.

16. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2. Februar 2016 [zitiert 30. Juli 2020];4(1). Verfügbar unter: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012>

17. Schwartz DJ, Chen SL, Hultgren SJ, Seed PC. Population Dynamics and Niche Distribution of Uropathogenic *Escherichia coli* during Acute and Chronic Urinary Tract Infection. Payne SM, Herausgeber. *Infect Immun.* Oktober 2011;79(10):4250–9.

18. Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE. Importance of the *ebp* (Endocarditis- and Biofilm-Associated Pilus) Locus in the Pathogenesis of *Enterococcus faecalis* Ascending Urinary Tract Infection. *J Infect Dis.* Juni 2007;195(11):1671–7.

19. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpää J, Zhao M, Murray BE. Relative Contributions of Ebp Pili and the Collagen Adhesin Ace to Host Extracellular Matrix Protein Adherence and Experimental Urinary Tract Infection by *Enterococcus faecalis* OG1RF. Camilli A, Herausgeber. *Infect Immun.* Juli 2011;79(7):2901–10.

20. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpää J, Garsin DA, Hook M, Erlandsen SL,

u. a. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest*. 2. Oktober 2006;116(10):2799–807.

21. Flores-Mireles AL, Pinkner JS, Caparon MG, Hultgren SJ. EbpA vaccine antibodies block binding of *Enterococcus faecalis* to fibrinogen to prevent catheter-associated bladder infection in mice. *Sci Transl Med*. 17. September 2014;6(254):254ra127-254ra127.

22. Flores-Mireles AL, Walker JN, Bauman TM, Potretzke AM, Schreiber HL, Park AM, u. a. Fibrinogen Release and Deposition on Urinary Catheters Placed during Urological Procedures. *J Urol*. August 2016;196(2):416–21.

23. Guiton PS, Hannan TJ, Ford B, Caparon MG, Hultgren SJ. *Enterococcus faecalis* Overcomes Foreign Body-Mediated Inflammation To Establish Urinary Tract Infections. Morrison RP, Herausgeber. *Infect Immun*. Januar 2013;81(1):329–39.

24. Crosby HA, Kwiecinski J, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* Aggregation and Coagulation Mechanisms, and Their Function in Host–Pathogen Interactions. In: *Advances in Applied Microbiology* [Internet]. Elsevier; 2016 [zitiert 1. August 2020]. S. 1–41. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065216416300958>

25. Walker JN, Flores-Mireles AL, Pinkner CL, Schreiber HL, Joens MS, Park AM, u. a. Catheterization alters bladder ecology to potentiate *Staphylococcus aureus* infection of the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci*. 10. Oktober 2017;114(41):E8721–30.

26. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus* [Internet]. Februar 2018 [zitiert 11. August 2020];8(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880328/>

27. Armbruster CE, Prenovost K, Mobley HLT, Mody L. How Often Do Clinically Diagnosed Catheter-associated Urinary Tract Infections in Nursing Homes Meet Standardized Criteria? *J Am Geriatr Soc*. Februar 2017;65(2):395–401.

28. Jansen AM, Lockett V, Johnson DE, Mobley HLT. Mannose-Resistant *Proteus*-Like Fimbriae Are Produced by Most *Proteus mirabilis* Strains Infecting the Urinary Tract, Dictate the In Vivo Localization of Bacteria, and Contribute to Biofilm Formation. *Infect Immun*. Dezember 2004;72(12):7294–305.

29. Armbruster CE, Forsyth-DeOrnellas V, Johnson AO, Smith SN, Zhao L, Wu W, u. a. Genome-wide transposon mutagenesis of *Proteus mirabilis*: Essential genes, fitness

factors for catheter-associated urinary tract infection, and the impact of polymicrobial infection on fitness requirements. *PLoS Pathog* [Internet]. 14. Juni 2017 [zitiert 11. August 2020];13(6). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484520/>

30. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. August 2010;7(8):430–41.

31. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*. Januar 2008;21(1):26–59.

32. Jacobsen SM, Shirtliff ME. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence*. September 2011;2(5):460–5.

33. Armbruster CE, Mobley HLT. Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Nat Rev Microbiol*. November 2012;10(11):743–54.

34. Wright KJ, Seed PC, Hultgren SJ. Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. *Cell Microbiol*. 2007;9(9):2230–41.

35. Rosen DA, Pinkner JS, Jones JM, Walker JN, Clegg S, Hultgren SJ. Utilization of an Intracellular Bacterial Community Pathway in *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infection and the Effects of FimK on Type 1 Pilus Expression. *Infect Immun*. Juli 2008;76(7):3337–45.

36. Newman JW, Floyd RV, Fothergill JL. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 15. August 2017 [zitiert 11. August 2020];364(15). Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/femsle/article/doi/10.1093/femsle/fnx124/3866593>

37. Sekhon Randhawa KK, Rahman PKSM. Rhamnolipid biosurfactants - past, present, and future scenario of global market. *Front Microbiol* [Internet]. 2. September 2014 [zitiert 11. August 2020];5. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00454/abstract>

38. Pamp SJ, Tolker-Nielsen T. Multiple Roles of Biosurfactants in Structural Biofilm Development by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 15. März 2007;189(6):2531–9.

39. Mittal R, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Iron dictates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infections. *J Biomed Sci*. November 2008;15(6):731–41.
40. Mittal R, Khandwaha RK, Gupta V, Mittal PK, Harjai K. Phenotypic characters of urinary isolates of *Pseudomonas aeruginosa* & their association with mouse renal colonization. *INDIAN J MED RES*. 2006;7.
41. Tamura NK, Gasparetto A, Svidzinski TIE. Evaluation of the Adherence of *Candida* Species to Urinary Catheters. *Mycopathologia*. 2003;156(4):269–72.
42. Nicolle LE. A Practical Guide to Antimicrobial Management of Complicated Urinary Tract Infection. *Drugs Aging*. 1. April 2001;18(4):243–54.
43. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections (2009). 2019;61.
44. Wagenlehner FME, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, u. a. Bacterial prostatitis. *World J Urol*. 1. August 2013;31(4):711–6.
45. Loeb S, Carter H, Berndt S, Ricker W, Schaeffer E. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 28. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136>
46. Yoon BI, Kim S, Han D-S, Ha U-S, Lee S-J, Kim HW, u. a. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. August 2012;18(4):444–50.
47. Schneider H, Brähler E, Ludwig M, Hochreiter W, McNaughton Collins MF, Eremenco S, u. a. Two-year experience with the german-translated version of the NIH-CPSI in patients with CP/CPPS. *Urology*. Juni 2004;63(6):1027–30.
48. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and Orchitis: An Overview. 2009;79(7):5.
49. McCONAGHY JR, Panchal B. Epididymitis: An Overview. 2016;94(9):4.
50. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, Portman MD, Ross JD, Skerlev M, u. a. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS*. Juli 2017;28(8):744–9.
51. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-Based Epidemiologic

- Analysis of Acute Pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 1. August 2007;45(3):273–80.
52. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1. März 2014;210(3):219.e1-219.e6.
53. Jolley JA, Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Dezember 2012;25(12):2494–8.
54. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci AMS*. 16. März 2015;11(1):67–77.
55. Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, Callister SM, Borgert AJ, Merkitch KW, u. a. Epidemiologic Factors and Urogenital Infections Associated With Preterm Birth in a Midwestern U.S. Population. *Obstet Gynecol*. November 2014;124(5):969–77.
56. Delzell JE. Urinary Tract Infections During Pregnancy. :5.
57. Wing DA. Pyelonephritis in Pregnancy: Treatment Options for Optimal Outcomes. *Drugs*. 2001;61(14):2087–96.
58. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, Natural History, and Management of Urinary Tract Infections in Pregnancy. *Med Clin North Am*. 1. März 1991;75(2):359–73.
59. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Koch GG, Hertz-Picciotto I, Irwin DE. Predictors of Symptomatic Urinary Tract Infection After 20 Weeks' Gestation. *J Perinatol*. Oktober 1999;19(7):488–93.
60. Campbell-Brown M, McFADYEN IR. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? 1987;294:4.
61. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy: *Curr Opin Urol*. Januar 2001;11(1):55–9.
62. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in Pregnancy: An Update on Treatment Options for Optimal Outcomes. *Drugs*. September 2010;70(13):1643–55.
63. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy - UpToDate [Internet]. [zitiert 16. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy>



64. Brende B. WEF\_Global\_Risk\_Report\_2020.pdf [Internet]. [zitiert 17. November 2020]. Verfügbar unter: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Global\\_Risk\\_Report\\_2020.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Risk_Report_2020.pdf)
65. Howell L, World Economic Forum, Risk Response Network. Global risks 2013. Cologny/Geneva, Switzerland: World Economic Forum; 2013.
66. Strommenger B, Klare I, Werner G, Witte W. Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 1. April 2004;47(4):352–62.
67. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart;
68. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. Clin Microbiol Rev. Januar 2010;23(1):160–201.
69. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. Antimicrob Agents Chemother. November 2011;55(11):4943–60.
70. Charnas RL, Fisher J, Knowles JR. Chemical studies on the inactivation of Escherichia coli RTEM  $\beta$ -lactamase by clavulanic acid [Internet]. American Chemical Society; 2002 [zitiert 30. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bi00604a025>
71. Kawamura K, Nagano N, Suzuki M, Wachino J, Kimura K, Arakawa Y. ESBL-producing Escherichia coli <sup>[SEP]</sup> and Its Rapid Rise among Healthy People. Food Saf. 29. Dezember 2017;5(4):122–50.
72. KRINKO. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotikaresistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. 28. Februar 2019 [zitiert 23. August 2020]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/5952>
73. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt -

Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. Oktober 2018;61(10):1310–61.

74. Georgopapadakou N, Hammarstrom S, Strominger JL. Isolation of the penicillin-binding peptide from D-alanine carboxypeptidase of *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci*. 1. März 1977;74(3):1009–12.
75. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson NF. Lack of Cross-Reactivity Between Aztreonam, a Monobactam Antibiotic, and Penicillin in Penicillin-Allergic Subjects.
76. SESSION I. IN VITRO ACTIVITY AND HUMAN PHARMACOLOGY OF AMOXICILLIN Antimicrobial Activity and Human Pharmacology of.
77. Anderson VE, Osheroff N. Type II Topoisomerases as Targets for Quinolone Antibacterials Turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. *Curr Pharm Des*. 1. März 2001;7(5):337–53.
78. Jacoby GA. Mechanisms of Resistance to Quinolones. :7.
79. Bodmann K-F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: Intensivmedizinisch relevante Veränderungen in der S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Juni 2019;144(11):729–33.
80. Alós J-I. Quinolonas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. Mai 2009;27(5):290–7.
81. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol*. März 2004;49(2):S73–8.
82. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020 [zitiert 17. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211751/Antibiotikaresistenzen-Ein-heterogenes-Bild>
83. BfArM - Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen [Internet]. [zitiert 31. März 2020]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html;jsessionid=5210289B7E4A9437DCE4CBE486922C81.2\\_cid354](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html;jsessionid=5210289B7E4A9437DCE4CBE486922C81.2_cid354)

84. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Arch Intern Med.* 24. Februar 2003;163(4):402.
85. Lacey RW, Lord VL, Gunasekera HK, Leiberman PJ, Luxton DE. Comparison of trimethoprim alone with trimethoprim sulphamethoxazole in the treatment of respiratory and urinary infections with particular reference to selection of trimethoprim resistance. *Lancet Lond Engl.* 14. Juni 1980;1(8181):1270–3.
86. Lacey RW. Mechanism of action of trimethoprim and sulphonamides: relevance to synergy in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 1. November 1979;5(Supplement B):75–83.
87. Eliopoulos GM, Huovinen P. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 1. Juni 2001;32(11):1608–14.
88. By-Nc C. Current key topics in fosfomycin. *Rev Esp Quimioter.* :8.
89. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: Mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother.* 1. Mai 1994;33(suppl A):23–30.
90. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* September 2015;70(9):2456–64.
91. Online GL. Nitroxolin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 12. November 2020]. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Nitroxolin\\_822](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Nitroxolin_822)
92. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. [Inhibition of bacterial adherence by nitroxoline on cellular adhesion and on urinary catheter surfaces]. *Pathol Biol (Paris).* Mai 1989;37(5):451–4.
93. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 9. Januar 2014;14:13.
94. Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* Januar 2014;58(2):164–9.
95. Karve S, Ryan K, Peeters P, Baelen E, Rojas-Farreras S, Potter D, u. a. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in patients with

complicated urinary tract infection. *J Infect.* Februar 2018;76(2):121–31.

96. Sturdza L. Akute Epididymitis: Chronifizierung, Rezidive und Langzeitauswirkungen auf die Fertilität. :130.

97. Lee SJ, Lee DH, Park YY, Shim BS. A Comparative Study of Clinical Symptoms and Treatment Outcomes of Acute Bacterial Prostatitis According to Urine Culture. *Korean J Urol.* Februar 2011;52(2):119–23.

98. Authors work: „Acute cystitis symptom score (ACSS)“ [Internet]. [zitiert 28. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://interoco.com/copyright-depository/work-of-science/1013-1951954939.html>

99. Grabe M, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Wullt B, Naber KG, Cek M, u. a. Guidelines on Urological Infections.

100. Kranz J, Wagenlehner FME, Schneidewind L. Komplizierte Harnwegsinfektionen. *Urol.* Dezember 2020;59(12):1480–5.

101. Wagenlehner FME. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. :15.

102. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, u. a. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* Dezember 2011;38:64–70.

103. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, u. a. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013. *World J Urol.* 2016;34:1193–200.

104. RKI - Antibiotikaresistenz - Antibiotic Stewardship [Internet]. [zitiert 6. Juli 2021]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic\\_Stewardship.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html)

105. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.

106. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [Internet]. Bundesgesundheitsministerium. [zitiert 7. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>

107. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature*. 21. Oktober 2020;586(7830):S50–2.
108. Bhullar K, Waglehner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, u. a. Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. Aziz RK, Herausgeber. *PLoS ONE*. 11. April 2012;7(4):e34953.
109. Towse A, Hoyle CK, Goodall J, Hirsch M, Mestre-Ferrandiz J, Rex JH. Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation. *Health Policy*. 1. Oktober 2017;121(10):1025–30.
110. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther*. März 2016;38(3):431–44.
111. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. 2016;34.
112. Greene SE, Hibbing ME, Janetka J, Chen SL, Hultgren SJ. Human Urine Decreases Function and Expression of Type 1 Pili in Uropathogenic *Escherichia coli*. Gilmore MS, Herausgeber. *mBio* [Internet]. September 2015 [zitiert 7. Juli 2021];6(4). Verfügbar unter: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00820-15>
113. PharmaWiki - FimH-Antagonisten [Internet]. [zitiert 7. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=FimH-Antagonisten>
114. Mydock-McGrane L, Cusumano Z, Han Z, Binkley J, Kostakioti M, Hannan T, u. a. Antivirulence C -Mannosides as Antibiotic-Sparing, Oral Therapeutics for Urinary Tract Infections. *J Med Chem*. 27. Oktober 2016;59(20):9390–408.
115. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, u. a. Better Tests, Better Care: Improved Diagnostics for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 1. Dezember 2013;57(suppl 3):S139–70.

## **Erklärung I**

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und diesen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Alexander Nelles

Regensburg, Mai 22

## **Erklärung II**

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu solchem beworben habe. Die eingereichte Schrift wurde an keiner anderen Hochschule vorgelegt.

Alexander Nelles

Regensburg, Mai 22

## Curriculum vitae



Alexander Nelles

Haidplatz 5

93047 Regensburg

Tel: +49176-57876341

E-Mail: a.nelles@hotmail.de

Geburtstag

19.05.1986

Geburtsort

Osnabrück

Seit 01.01.2021

Assistenzarzt in der Inneren  
Medizin im Klinikum St.  
Elisabeth, Straubing

01.01.2019-31.12.2020

Assistenzarzt in der Inneren  
Medizin im Klinikum Neumarkt

01.08.2017-31.10.2018

Assistenzarzt in der Urologie  
im Caritaskrankenhaus St.  
Josef, Regensburg



01.04.2016-30.06.2017

Assistenzarzt in der Allgemein-  
und Viszeralchirurgie in der  
Asklepiosklinik im  
Städtedreieck, Burglengenfeld

18.12.2015

Erfolgreiche Beendigung des  
Studiums der Humanmedizin  
an der Universität Rostock

2011-2016

Fortsetzung des Studiums an  
der Universität Rostock

2008-2011

Studium der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Pécs, Ungarn

Famulaturen

Anästhesiologie und  
Intensivmedizin, Klinikum  
Osnabrück (30 Tage)

Radiologie und  
Nuklearmedizin, Klinikum  
Dritter Orden, München  
(15 Tage)

Kardiologie, Praxis Dres.  
Seligmann, München  
(15 Tage)

Klinik für Unfallchirurgie und  
Orthopädie, Universitätsklinik

Carl Gustav Carus, Dresden  
(15 Tage)

Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie,  
Universitätsklinik (15 Tage)

Klinik und Poliklinik für  
Neurologie, Universitätsklinik  
Carl Gustav Carus, Dresden  
(15 Tage)

Klinik für Herzchirurgie,  
Universitätsklinik Rostock  
(15 Tage)

Praktisches Jahr:

Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin,  
Universitätsklinik Rostock

Innere Medizin, Kardiologie,  
Hospital San Juan de Dios,  
Universidad Nacional La Plata,  
Argentinien

Klinik für Unfallchirurgie,  
Orthopädie und Handchirurgie  
Klinikum Südstadt, Rostock

## **Schulische Ausbildung**

1992-1996	Grundschule Haste
1996-1998	Thomas-Morus-Schule, Osnabrück
1998-2002	Gymnasium St. Angela, Osnabrück
2002-2003	Auslandsaufenthalt mit AFS in Ecuador
2003-2006	Gymnasium St. Angela Osnabrück
27.06.2006	Abitur am Gymnasium St. Angela, Osnabrück

## **Weitere Ausbildung**

09/2006-08/2007	FSJ an der Katholischen Familienbildungsstätte Osnabrück, über das Bistum Osnabrück
2007-2008	Beginn einer Ausbildung zum Gesundheitspfleger am Krankenhaus St. Elisabeth Hohenlind, Köln

## **Fremdsprachenkenntnisse**

Englisch (fließend)

Spanisch (C1)

Latein (Latinum)

Regensburg, 20.05.22

Alexander Nelles

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Professor Dr. med. Wolfgang Otto und Dr. med. Philipp Spachmann für die Betreuung und Unterstützung während meiner Dissertation.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern danken, ohne die ein Studium der Humanmedizin und meine Laufbahn nicht möglich gewesen wären. Sie haben mich immer unterstützt und alles für meine Brüder und mich gegeben, damit wir unsere Wege gehen konnten. Dabei waren sie uns immer eine Stütze, Begleiter und Ansprechpartner in allen möglichen Belangen. Für sie stand immer unsere Ausbildung im Vordergrund, wofür ich ihnen sehr dankbar bin.

Zudem danke ich meiner Partnerin Andrea für ihre Geduld und Unterstützung in vielen Situationen, in denen das Vorankommen der Dissertation schwierig war. Sie hat mir den Rücken freigehalten und durch ihre Unterstützung stark dazu beigetragen dieses Projekt zu beenden.

Zuletzt danke ich meinen Brüdern und Freunden, die immer als Ansprechpartner, Motivatoren und Helfer zur Verfügung standen.