

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

ANALYSE DER KEIMZAHLEN, RESISTOGRAMME UND ANTIBIOTISCHEN
BEHANDLUNG VON HARNWEGSINFEKTIONEN AN EINER UROLOGISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK IN BAYERN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Gerd Kunze

2021

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

ANALYSE DER KEIMZAHLEN, RESISTOGRAMME UND ANTIBIOTISCHEN
BEHANDLUNG VON HARNWEGSINFEKTIONEN AN EINER UROLOGISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK IN BAYERN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Gerd Kunze

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Otto
2. Berichterstatter: PD Dr. Christoph Nießen
Tag der mündlichen Prüfung: 06. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung und theoretischer Hintergrund</u>	7
1.1 Hinführung – Bedeutung der Harnwegsinfektion (HWI).....	7
1.2 Epidemiologie.....	8
1.3 Pathogenese.....	9
1.3.1 Abwehrmechanismen des Patienten.....	10
1.3.2 Virulenzfaktoren des Erregers.....	11
1.4 Einteilung.....	12
1.4.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen(uHWI).....	12
1.4.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen (kHWI).....	13
1.4.3 Keimspektrum.....	13
1.4.4 Risikogruppen.....	13
1.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen.....	13
1.5.1 Erfassung der klinischen Symptome.....	13
1.5.2 Urinuntersuchung.....	15
1.5.3 Bildgebende Verfahren.....	16
1.6 Besonderheiten, Spezialfälle.....	17
1.7 Harnwegsinfektionen bei Kindern.....	19
1.8 Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten.....	19
1.9 Leitliniengerechte Therapie.....	20
1.10 Antibiotika und Resistenzlage.....	20
1.10.1 Einteilung und HWI-geeignete Antibiotika.....	20
1.10.2 Resistenzentstehung und Bakterienspektrum.....	22
2. <u>Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit</u>	24
3. <u>Material und Methoden</u>	25
4. <u>Ergebnisse</u>	27
4.1 Altersverteilung.....	27
4.2 Geschlechtsverteilung.....	28
4.3 Anteil nosokomialer Infektionen.....	28
4.4 Fremdmaterial im Harntrakt.....	28
4.5 Vorbehandlung.....	29
4.6 In der Vorbehandlung eingesetzte Antibiotika.....	29
4.7 Urinsedimentanalyse im Rahmen der Diagnostik.....	31
4.8 Hemmstoffnachweis.....	32
4.9 Keimnachweis in der Urinkultur.....	33
4.10 Nachgewiesene Keimzahlen.....	34
4.11 Art der nachgewiesenen Keime.....	35
4.12 Vergleich des Keimspektrums von Harnwegsinfektionen zwischen Patientinnen und Patienten.....	36
4.13 Vergleich des Keimspektrums von Harnwegsinfektionen zwischen Patientinnen u. Patienten unterschiedlicher Altersgruppen...37	37

4.14 Kalkulierte antibiotische Behandlung und Anteil testgerechter antibiotischer Therapie.....	37
4.15 Dauer der Antibiose.....	40
4.16 Nachweis von Problemkeimen.....	40
4.17 Resistenzbestimmung Mischinfektionen erster Keim.....	41
5. <u>Diskussion</u>	42
6. <u>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</u>	48
7. <u>Literaturverzeichnis, Quellenangaben</u>	50
8. <u>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</u>	57
9. <u>Eidesstattliche Erklärung</u>	58
10. <u>Lebenslauf</u>	59
11. <u>Danksagungen</u>	61

1 Einleitung und theoretischer Hintergrund

1.1 Hinführung – Bedeutung der Harnwegsinfektion (HWI)

Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten Gründen einer Arztkonsultation im Fachbereich Urologie, aber auch in der Allgemeinmedizin, und zu den häufigsten Infektionen fachübergreifend mit hoher Verordnungshäufigkeit von Antibiotika (73).

Weltweit treten pro Jahr ca. 150 Millionen Harnwegsinfekte auf (7,71). Somit sind Harnwegsinfektionen nicht nur von nationalem Interesse, sondern von globaler medizinischer Bedeutung, die Behandlungskosten betragen hierfür sechs Milliarden Dollar, allein in den USA entstehen hierbei im Gesundheitssystem jährliche Kosten von über drei Milliarden Dollar (3,7).

Flores-Mireles konnte zeigen, dass es im Jahr 2007 allein in den USA schätzungsweise 10,5 Millionen Besuche in der Praxis wegen Harnwegsinfektionen (0,9% aller ambulanten Besuche) und zwei bis drei Millionen Besuche in der Notaufnahme von Krankenhäusern gab. Gemäß dieser Arbeit belaufen sich die gesellschaftlichen Kosten dieser Infektionen, einschließlich der Kosten für die Gesundheitsversorgung und der Arbeitsausfälle, allein in den USA auf etwa 3,5 Milliarden US-Dollar pro Jahr (72). Harnwegsinfekte sind eine bedeutende Ursache für Morbidität bei Jungen, älteren Männern und weiblichen Personen jeden Alters. Zu den schwerwiegenden Folgen zählen häufige Rezidive, Pyelonephritis mit Sepsis, Nierenschäden bei kleinen Kindern, Frühgeburten und Komplikationen, die durch häufigen Einsatz antimikrobieller Mittel verursacht werden, wie z. B. hochgradige Antibiotikaresistenz und Colitis Clostridium difficile.

Harnwegsinfektionen gehören in den Krankenhäusern mit einem Anteil von 23,2% zu den häufigsten nosokomialen Infektionen (39). Das Auftreten von Resistenzen bei Erregern unkomplizierter HWI ist in den vergangenen Jahren signifikant gestiegen. Bekanntlich üben auch verschiedene Antibiotikasubstanzen auf die unterschiedlichen bakteriellen Erreger einen unterschiedlichen Selektionsdruck aus. Von diesem Phänomen sind aber auch nicht an der Infektion beteiligte Bakterien anderer Standortflora mit entsprechenden Auswirkungen betroffen. Damit entwickeln sich auch Antibiotikaresistenzen zu einem zunehmenden globalen Problem mit erheblicher Anforderung an die unterschiedlichsten Gesundheitssysteme bzw. Kosten in diesen Systemen (1,4).

1.2 Epidemiologie

In der Literatur wurden folgende Daten publiziert: bei ca. 50% aller Frauen wird mindestens ein Mal im Leben ein Harnwegsinfekt diagnostiziert (1). HWI im Erwachsenenalter treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern, Frauen sind doppelt so häufig betroffen. Etwa 50% aller Frauen haben ein Mal im Leben eine HWI, fast 20% werden eine zweite HWI haben, davon 30% eine dritte HWI, 80% unter diesen Frauen werden rezidivierende Infektionen entwickeln. Die Prävalenz einer (häufig) asymptomatischen Bakteriurie beträgt bei prämenopausalen, sexuell aktiven Frauen 5-6%, bei postmenopausalen Frauen über 70 Jahren 11-16%, in Altersheimen 25-50% (Männer 15-40%). HWI sind bei jungen Männern selten (Inzidenz 1:1000), entstehen bei Männern unter 60 Jahren in <1% und bei Männern über 65 Jahren in 5-10% (1,2) mit einer Inzidenz von bis zu 40:1000 (5).

Medina und Castillo-Pino zeigten 2019, dass Harnwegsinfektionen (HWI) die häufigsten ambulanten Infektionen mit einer lebenslangen Inzidenz von 50-60% bei erwachsenen Frauen sind (67). Diese narrative Übersicht, die als Einführung in die Epidemiologie und die Belastung durch HWI dienen sollte, basierte auf einschlägiger Literatur nach den Erfahrungen und Fachkenntnissen der Autoren. Die Prävalenz von Harnwegsinfektionen steigt hierbei mit dem Alter und ist bei Frauen über 65 Jahren ungefähr doppelt so hoch wie bei Frauen insgesamt. Die Ätiologie in dieser Altersgruppe variiert je nach Gesundheitszustand, wobei Faktoren wie die Katheterisierung die Infektionswahrscheinlichkeit und die am wahrscheinlichsten verantwortlichen Krankheitserreger beeinflussen. Bei jüngeren Frauen wurde eine erhöhte sexuelle Aktivität als Hauptrisikofaktor für Harnwegsinfekte gefunden, und ein Wiederauftreten innerhalb von 6 Monaten war häufig. In der weiblichen Bevölkerung waren schwerwiegendere Infektionen wie Pyelonephritis weniger häufig, jedoch aufgrund bei einer Krankenhauseinweisung mit einer erheblichen Pflegebelastung verbunden. Große globale Umfragen zeigten, dass die Art der Krankheitserreger zwischen den jeweiligen Regionen mit den jeweiligen Krankenhäusern typischerweise unterschiedlich waren (70). Harnwegsinfektionen verursachen eine erhebliche gesellschaftliche und persönliche Belastung, da jedes Jahr eine beträchtliche Anzahl von Arztbesuchen mit diesen Harnwegsinfektionen in Zusammenhang steht. Europäische Daten zeigten, dass wiederkehrende Infektionen mit vermehrten Ausfallzeiten in Privatleben und Beruf sowie Arztbesuchen zusammenhängen. Darüber hinaus waren die Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Frauen mit

wiederkehrenden Harnwegsinfektionen erheblich beeinträchtigt. Die Daten legen nahe, dass nichtantimikrobielle prophylaktische Strategien eventuell die Möglichkeit bieten, sowohl die Infektionsrate mit Harnwegsinfektionen als auch die persönliche Belastung der Patientinnen und Patienten zu senken (68,69).

1.3 Pathogenese

Erreger von Harnwegsinfektionen sind meist Bakterien aus dem Darmtrakt, seltener Pilze, aber auch spezifische Erreger wie Chlamydien oder Protozoen. Diese Erreger können am Damm, perianal oder vaginal vorkommen. Es gibt Faktoren, welche die Entstehung bei diesen Infekten begünstigen wie Störungen der Vaginalflora durch übertriebene und/oder fehlende Hygiene, orale Kontrazeptiva, postmenopausale Veränderungen der Vaginalschleimhaut mit Anstieg des pH-Werts und vorhergehende Antibiotikaeinnahme. Weiter können sexuelle Aktivität (Mikrotraumata, Analverkehr) und geringe Trinkmenge mit dann erhöhter Verweildauer des Urins in der Harnblase eine Rolle spielen (6). Rezidivierende Harnwegsinfektionen (HWI) treten häufig bei Mädchen und jungen Frauen auf, die gesund sind und anatomisch normale Harnwege haben. Diese Infektionen sind eine Hauptursache für Morbidität und Gesundheitskosten gerade in dieser geschlechtsspezifischen Altersgruppe. Die Wechselwirkung zwischen infizierenden Bakterien und den Eigenschaften des Harnwegsepithels liegt der Pathogenese zugrunde. Mehrere pathogenbedingte Faktoren prädisponieren Menschen für wiederkehrende Harnwegsinfektionen, einschließlich periurethraler bakterieller Besiedlung und *Escherichia coli*-Virulenz. Zu den Risikofaktoren, die durch das Verhalten des Wirts beeinflusst werden, gehören Funktionsstörungen der Harnblasenfunktion, eine hohe Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs sowie die Verwendung von oralen Verhütungsmitteln und Spermiziden. Die Rolle des vesikoureteralen Refluxes bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Kindesalter wird in der medizinischen Literatur wahrscheinlich eher überschätzt und ist nur bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit hochgradigem Reflux von Bedeutung. Es gibt Hinweise auf familiäre genetische Veranlagung für Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen, Tiermodelle zeigen die multigene Natur wiederkehrender Harnwegsinfekte. Mögliche Kandidatengene für die Krankheit umfassen ABH-Blutgruppen, Interleukin-8-Rezeptor (CXCR1), den menschlichen Leukozyten-Antigen-Locus, tollartige Rezeptoren, Tumornekrosefaktor und Tamm-Horsfall-Protein (66).

Prädisponierende Faktoren stellen weiterhin immunologische Abwehrdefekte in der Harnblase mit Mangel z. B. an Immunglobulin A, Störungen des Uromukoids mit Defekten in der Harnblasenschleimhaut und dadurch erleichterter Adhärenz von Bakterien dar.

1.3.1 Abwehrmechanismen der Patientinnen und Patienten

Es werden zwei Abwehrmechanismen der gesunden Harnblase beschrieben: Zum einen die restharnfreie Entleerung der Harnblase durch eine ungestörte Miktion und einem Abwehrmechanismus der Schleimhaut (8). Die lokalen Abwehrmechanismen sind wahrscheinlich eher von löslichen, antimikrobiellen Molekülen abhängig, z. B. die sogenannte Beta-Defensive (9,10). Die bakterielle Kontaminierung des Harntrakts wird durch Bindung von E. Coli mittels lektinartiger Adhäsine an Rezeptoren des Harnblasenepithels mit definierten Polysaccharidstrukturen vermittelt. So kann das im aufsteigenden Anteil der Henle-Schleife produzierte Tamm-Horsfall-Protein (THP) direkt pathogene Coli-Bakterien an der Kolonisierung hindern, es konkurriert mit den sogenannten Uroplakin-I-a und I-b-Rezeptoren und ist damit essentiell in die Abwehr uropathogener Keime involviert. THP besitzt Mannosestrukturen innerhalb seiner Oligosaccharidketten, die als Liganden für Typ-1-Fimbrien dienen und hemmt somit Adhärenz und Invasion von Erregern bzw. fördert die Elimination aus dem Harntrakt (59). Davon unabhängig können offensichtlich uropathogene Keime dem Immunsystem entkommen und ein Erregerreservoir im Harnblasengewebe bilden. Bestimmte Genprodukte werden offensichtlich zur erfolgreichen Abwehr potenzieller Erreger eines HWI notwendig und bestimmen Ausmaß und Rekurrenz des Infekts. Die Bedeutung von THP besteht somit einerseits in der Anbindung von Bakterien und deren dann möglichen Elimination, aber auch in einer schnellen Aktivierung des unspezifischen Immunsystems.

Die sog. Toll-Like-Rezeptoren (TLRs) sind die wesentlichen Bestandteile bzw. Komponenten zur Identifikation von in den Harntrakt gelangten Erregern. Sie erkennen im Sinne einer „pathogen pattern recognition“ bestimmte Moleküle im Erreger und induzieren zur Infektabwehr entzündliche Prozesse sowie eine auf Pathogenität und Virulenz des Bakteriums abgestimmte Immunantwort des Gewebes (58). Wichtig ist hier der LPS-Rezeptor TLR-4, so ist z. B. eine geringe Aktivität dieses Rezeptors mit der Entwicklung einer asymptomatischen Bakteriurie assoziiert. Das von den Epithelien produzierte Chemokin CXCL8 (IL8) reguliert die Invasion von CXC-Rezeptor-1-tragenden Makrophagen und Granulozyten direkt am Infektionsort. Somit

kommt es auch typischerweise zu einer erhöhten Inzidenz von akuter Pyelonephritis bei erniedrigten Konzentrationen von CXCR1 auf diesen Abwehrzellen des Wirts.

1.3.2 Virulenzfaktoren des Erregers

Uropathogene Bakterien sind mit einer Vielzahl virulenzassoziierter Faktoren ausgezeichnet (11). Adhäsine vermitteln die Interaktion mit dem Urothel und fördern die bakterielle Adhäsion oder auch Invasion sowie die Bildung von Biofilmen. Flagellen tragen zur Aszension von Harnwegsinfekten bei, wobei Toxine Wirtszellen zerstören können und extrazelluläre Polysaccharide, Kapseln und langkettige O-Antigene Bakterien vor dem Immunsystem des Wirts schützen.

Weiterhin können Uropathogene aber auch die mukosale Entzündungsreaktion verringern und verfügen über Stoffwechseleigenschaften, um ihr Überleben im Harntrakt zu fördern. Zunächst müssen sie über spezifische pathogenetische Eigenschaften verfügen, um eine manifeste Erkrankung auszulösen (53,54). Für die Adhärenz am Uroepithel der Harnblase sind Fimbrien, Pili und nichtfimbrielle Adhäsine verantwortlich (55). Einige dieser Adhäsine wie die Typ 1 Pili vermitteln auch das Eindringen in das Urothel. So können auch Nester von intrazellulär persistierenden Bakterien ein Ausgangsort für rezidivierende Harnwegsinfekt sein (56). Dies konnte durch die jüngste Beobachtung gestützt werden, dass *E. coli* in die Mausblase eindringen und sich dort replizieren und biofilmähnliche intrazelluläre Bakteriengemeinschaften (IBCs) bilden und ruhende intrazelluläre Reservoirs einrichten können, die stabile Reservoirs für rezidivierende Harnwegsinfektionen darstellen können. Der pathogene IBC-Zyklus wurde beim Menschen allerdings noch nicht untersucht. Kürzlich wurden jedoch exfoliierte IBCs im Urin von Frauen mit akuter unkomplizierter Blasenentzündung nachgewiesen, die das Vorhandensein des IBC-Signalwegs und das Auftreten einer intrazellulären bakteriellen Nische bei einigen Frauen mit Harnwegsinfektionen suggerieren (65,66)

Die auftretenden Toxine wie Alpha-Hämolysin, Cytotoxic-Necrotizing-Factor (CNF) und/oder Secreted Autotransporter Toxin (SAT) beeinflussen die verschiedenen Mechanismen der Signaltransduktion und damit das Abwehrverhalten des Wirts. Weiter können sie den Untergang von Uroepithelien durch Apoptose und Nekrose bewirken. Die Expression dieser pathogenetischen Faktoren ist genetisch kodiert, somit können sich die Erreger einerseits an spezielle Abwehrreaktionen des Wirts adaptieren und andererseits durch deren Störung eine Infektion auslösen (57).

Zusammenfassend werden somit sowohl die Manifestation als auch der Verlauf einer Harnwegsinfektion beeinflusst von der Pathogenität und Virulenz des Erregers, aber auch entscheidend bestimmt durch die Effektivität und das Ausmaß von wirtsspezifischen Abwehrmechanismen. Gleichzeitig müssen anatomische und funktionelle Anomalien, Harnabflussstörungen und Erkrankungen, welche die körpereigene Abwehr beeinträchtigen, erkannt werden, da sie einen möglichen Therapieerfolg wesentlich beeinflussen (60).

1.4 Einteilung

1.4.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen (uHWI)

Eine Harnwegsinfektion wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien vorliegen. Weiter dürfen keine relevanten Nierenfunktionsstörungen bzw. Vor- oder Begleiterkrankungen bestehen, welche das Auftreten eines Infekts oder gravierende Komplikationen begünstigen. Zu den unkomplizierten Harnwegsinfekten zählen die unkomplizierte Zystitis und die unkomplizierte Pyelonephritis (12). Die unkomplizierte Pyelonephritis wird von einigen Autoren bei prämenopausalen, ansonsten gesunden Frauen zu diesen unkomplizierten Harnwegsinfekten gezählt. Die Organisation „Infectious Diseases of America“ (IDSA) entwickelte evidenzbasierte Leitlinien für die antibiotische Behandlung von akuter, unkomplizierter Zystitis und akuter unkomplizierter Pyelonephritis, die von anderen Expertengremien mit der aktuellen Studienlage abgeglichen wurde (52). Den am häufigsten auftretenden Erreger unkomplizierter Harnwegsinfekte stellt *Escherichia coli* dar. Ein wesentliches Merkmal dieser Entzündungen ist, trotz teilweise schwerer klinischer Symptomatik wie Pollakisurie und Dysurie, das Fehlen von Fieber als Hinweis einer parenchymatösen Infektion. Gerade weil es aber bei der Pyelonephritis häufig zum Auftreten von Fieber kommen kann, wird diese Erkrankung im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu den unkomplizierten Harnwegsinfekten gezählt. Die häufig beschriebenen asymptomatischen Bakteriurien sollten nur in wenigen Ausnahmen wie in der Schwangerschaft oder vor mutmaßlich schleimhautverletzenden endourologischen Eingriffen therapiert werden.

1.4.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen (kHWI)

Komplizierte Harnwegsinfekte finden sich bei strukturellen, funktionellen oder anatomischen Anomalien des Harntrakts. Häufig zeigen sich die hierbei isolierten Erreger mit hoher Virulenz und Resistenz. Neben anatomischen Fehl- und Missbildungen finden sich Obstruktionen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Restharnbildung, Infektkonglomerate im Harntrakt, Katheterdrainagen aller Art sowie Begleiterkrankungen wie Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus und Immunsuppression durch unterschiedliche Ursachen der Schwangerschaft (14).

1.4.3 Keimspektrum

Escherichia coli ist weltweit der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen (12,14). Es handelt sich um ein gram-negatives Bakterium, welches physiologisch im Darmtrakt angesiedelt ist. Einige Stämme sind mit Fimbrien ausgestattet, welche eine Haftung am Urothel und somit auch seine Schädigung ermöglichen (15). In der ECO.SENS Studie wurden explizit nur Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis eingeschlossen. Hier waren E. coli mit 77,0% angegeben, Proteus mirabilis mit 6,3%, Klebsiella spp. in 3,1% und andere Enterobacteriaceae mit 3,9%. In der ARESC Studie war ebenfalls E. coli der häufigste Erreger, gefolgt von Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus und Klebsiella pneumoniae.

1.4.4 Risikogruppen

Besonders gefährdet für Harnwegsinfektionen sind Diabetiker, Schwangere, Immunsupprimierte und Patienten mit Obstruktionen und/oder Anomalien der ableitenden Harnwege. Besondere Gefährdungen für HWI bestehen bei allen Formen der Harnableitung mit transurethralen oder suprapubischen Harnblasenkathetern, oft bei Implantation von inneren Schienungen und allen Formen der perkutanen Nephrostomie (16).

1.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen

1.5.1 Erfassung der klinischen Symptome

Die Diagnosestellung einer Harnwegsinfektion erfordert eine gründliche Anamnese von Symptomen, Befunden und Risikofaktoren. Die Diagnosestellung allein aufgrund klinischer Kriterien ist bis zu einem Drittel fehlerhaft (1). Folgende Symptome sind wegweisend: Dysurie, Pollakisurie, imperative Miktion, verstärkte oder neu

aufgetretene Inkontinenz, Makrohämaturie, suprapubischer Schmerz, Flankenschmerz, Fieber, Geruch und Trübung des Urins, auffälliger Fluor vaginalis oder vaginale Irritation.

Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weiterführende Untersuchungen wie z. B. die Sonografie der Nieren und Harnwege oder auch die Urethrozystoskopie erforderlich. Hierbei müssen angeborene anatomische Veränderungen wie Ureterabgangsstenose, obstruktiver, refluxiver Megaureter, Harnblasendivertikel oder Harnröhrenklappen erfasst werden. Erworbene Veränderungen wie Nieren- und Uretersteine, Ureterstrikturen, Harnblasentumore, Prostatavergrößerung, Urethrastriktur und postoperative Folgeschäden können ebenfalls zu komplizierten Harnwegsinfektionen führen. Gleiches gilt für Niereninsuffizienz, Harntransportstörungen, Entleerungsstörungen der Harnblase, Diabetes mellitus und Störungen der Immunkompetenz.

Zusätzlich müssen Risikofaktoren berücksichtigt werden, welche eine Prognose modifizieren und Einfluss auf Diagnose und Therapie nehmen können (17). Nach der EAU Section of Infection in Urology (ESIU)-Klassifikation wird mit Hilfe des ORENUK-Systems eine Risikostratifikation nach phänotypischen Faktoren beschrieben. Das System beinhaltet 6 Hauptkategorien (Tab1).

Tab.1: Risikofaktoren einer Harnwegsinfektion kategorisiert nach dem ORENUK-System

Phänotyp	Kategorie der Risikofaktoren	Beispiele für Risikofaktoren
O	Ohne Risikofaktor	gesunde prämenopausale Frau
R	Risikofaktor für rezidivierende HWI, kein Risiko eines schwereren Verlaufs	Sexualverhalten (Häufigkeit, Spermizide), Hormonmangel bei postmenopausalen Frauen, gut kontrollierter Diabetes mellitus
E	Extraurogenitale Risikofaktoren mit Risiko eines schwereren Verlaufs	Frühgeborenes, Schwangerschaft, schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, relevante Immunsuppression

Phänotyp	Kategorie der Risikofaktoren	Beispiele für Risikofaktoren
N	Nephropathische Erkrankungen mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs	relevante Niereninsuffizienz, polyzystische Nierendysplasie, interstitielle Nephritis, z. B. durch Analgetika
U	Urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs und der Möglichkeit einer adäquaten Behandlung	Ureterobstruktion durch Ureterstein, vorübergehende Katheterisierung, asymptomatische Bakteriurie
K	Permanente Katheterversorgung und nicht behandelbare urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs	Langzeitkatheterisierung, nicht behandelbare Harnwegsobstruktion, schlecht kontrollierte neurogene Harnblase

1.5.2 Urinuntersuchung

Der Nachweis einer bakteriellen Besiedelung des Urins und die Abgrenzung gegenüber einer Kontamination ohne Indikation zu einer Behandlung ist von wesentlicher Bedeutung. So sind die entsprechende Anamnese und die typischen Beschwerden zunächst hinweisend, der Nachweis eines Harnwegsinfekts geschieht durch die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur und deren Beurteilung (1). So konnte schon sehr frühzeitig nachgewiesen werden, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter mit einer Pyelonephritis deutlich höhere Urinerregerzahlen aufwiesen als Personen ohne Symptome einer Harnwegsinfektion (18). Die zunächst als Standard akzeptierte und als Grenzwert angegebene Zahl von 10^5 KBE/ml Urin (Kolonie bildende Einheiten) wurde allgemein als Grenzwert angegeben (19,20). Dieser Wert wurde aber später für andere Patientenkollektive zu niedrigeren Erregerzahlen hin korrigiert. Auch Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 können bei entsprechenden Symptomen klinisch relevant sein. Voraussetzung hierfür ist aber der Nachweis von Reinkulturen, d. h. es handelt sich hier um nur eine Art von Bakterien mit bekannter, typischer Uropathogenität (21). Daraus folgt, dass in medizinischen Laboren ab einer Erregerzahl von 10^3 eine Bestimmung der Erreger und ggf. eine Resistenztestung vorgenommen werden sollte.

Die Schwellenwerte für eine klinisch signifikante Bakteriurie müssen daher Art der Erreger (pathogene, potentiell pathogene Erreger oder übliche Kontaminate), Anzahl der verschiedenen Erreger (Rein- oder Mischkultur), Verdachtsdiagnose, Geschlecht,

Alter, zu Grunde liegende Erkrankungen sowie bestehende Therapien berücksichtigen (22,23,24).

Die Art der Uringewinnung wird seit langem diskutiert. Die ideale Technik sollte einfach und zuverlässig sein sowie ein geringes Schadensrisiko für Patientinnen und Patienten aufweisen. So gibt es folgende Verfahren der Uringewinnung:

1. Suprapubische Aspiration
2. Urethraler Einmalkatheterismus
3. Mittelstrahlurin nach Reinigung der Genitalien
4. Mittelstrahlurin ohne vorherige Reinigung
5. Uringewinnung ohne weitere Anleitung
6. in häuslicher Umgebung gewonnene Urinprobe

Es darf vermutet werden, dass bei den beschriebenen Arten der Uringewinnung die Kontaminationsraten von 1 nach 6 ansteigen.

Zusammenfassend wird in der aktuellen Leitlinie (25) empfohlen, dass bei entsprechender Fragestellung bei Gewinnung von Mittelstrahlurin auf eine Reinigung des Introitus vaginae bzw. der Glans penis verzichtet werden kann. Bei entsprechenden klinischen Indikationen wie z. B. bei Schwierigkeiten hinsichtlich einwandfreier Uringewinnung durch die Technik des Mittelstrahlurins, nicht exakt klassifizierbarem mikrobiologischen Befund, Mischkulturen und unklarer Leukozyturie kann die Gewinnung von perkutanem Blasenpunktionsurin oder Katheterurin durch Einmalkatheterisierung erwogen werden (26). Urinproben sind unverzüglich zu bearbeiten. Bei Probengewinnung am Nachmittag oder später und bei fehlender Verarbeitungsmöglichkeit ist der Urin gekühlt bei 2 bis 8 Grad zu lagern und am nächsten Tag aufzuarbeiten. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann (27). Die quantitative Urinkultur mit Identifikation des Erregers und Empfindlichkeitsprüfung ist eine unentbehrliche Voraussetzung für eine gezielte Therapie. Dies gilt besonders unter dem Aspekt, dass eine starke Prävalenz multiresistenter Erreger zu verzeichnen ist.

1.5.3 Bildgebende Verfahren

Die Sonografie der Nieren und Harnwege gilt bei komplizierenden Faktoren als erste bildgebende Diagnostik. Sie sollte bei Verdacht auf funktionelle Störungen wie Restharnbildung, anatomischen Besonderheiten, bei Zustand nach Verletzungen wie z.B. Geburtsverletzungen oder Steinbildung im Harntrakt als primäre bildgebende Diagnostik erfolgen. Weiterführende bildgebende Untersuchungen mit

entsprechenden Fragestellungen (z.B. vesiko-ureteraler oder vesiko-renaler Reflux) sollen gezielt erfolgen, wenn sich bei der Anamnese ein Verdacht auf komplizierende Faktoren ergibt (28). Diese Untersuchungen sind in der Regel Röntgenstrahlen gestützte Verfahren, wie das Ausscheidungsurogramm oder Miktionszysturogramm, aber auch schnittbildgebende Untersuchungen wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

1.6 Besonderheiten, Spezialfälle

Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion bei nicht schwangeren Frauen vor und nach der Menopause bietet eine typische, klinische Erscheinung wie oben genannt und es kann das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden (25). Gleiches gilt für die Diagnostik der unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Hier sollte allerdings nach der Therapie die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden.

Die Diagnose einer unkomplizierten Zystitis oder Pyelonephritis beim Mann ist nur nach Ausschluss komplizierender Faktoren möglich (29,30). In dieser Gruppe soll eine körperliche Untersuchung inklusive einer rektalen Untersuchung durchgeführt werden. Zusätzlich soll nach prostaticen Beschwerden gefragt werden und die Diagnose durch Urinuntersuchung einschließlich Urinkultur bestätigt werden.

Im Folgenden wird aus Gründen der Vollständigkeit auf die Ursache komplizierte Harnwegsinfektionen eingegangen. Im Rahmen dieser Arbeit werden diese jedoch aus Gründen des gewählten Themas bzw. der Zielsetzung der Arbeit nicht weiter abgehandelt bzw. untersucht.

Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen (CA-UTI)

Ein katheterbedingter Harnwegsinfekt ist eine Harnwegsinfektion, bei der die positive Kultur während der Verweildauer eines Harnblasenkatheters von mehr als zwei Tagen entnommen wurde. Die Bakterien können sowohl beim Einführen des Katheters in die Harnblase gelangen aber auch durch das Katheterlumen oder über die Außenseite. Bei längerer Verweildauer eines Katheters entwickelt sich ein Biofilm um die Außenseite und am angrenzenden Urothel, welcher die anwesenden Bakterien vor dem mechanischen Fluss des Urins, den Abwehrmechanismen des Wirts und vor Antibiotika schützt. Selbst bei steriler Einführung des Katheters und gründlicher

Reinigung beim Belassen entsteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine signifikante Bakteriurie, die bis zu einer Sepsis führen kann (33). Von allen Patienten mit einer harnwegskatheterassoziierten Bakteriurie (ca. 26% nach 10 Tagen) entwickeln im weiteren Verlauf etwa ein Viertel (16-32%) eine symptomatische Harnwegsinfektion (34). Die wirksamsten vorbeugenden Maßnahmen sind eine Katheterisierung zu vermeiden bzw. die Verweildauer eines Katheters so kurz wie möglich zu halten und somit eine medizinisch in jedem Einzelfall zu begründende Indikationsstellung. Weiterhin kann, durch eine Optimierung der aseptischen Bedingungen und Aufrechterhaltung eines geschlossenen Drainagesystems das Risiko ebenfalls reduziert werden (31,32).

Mögliche Fremdmaterialien im Harntrakt

Transurethrale Katheter werden aus Polyvinylchlorid (PVC), Latex, Polyurethan oder Silikon hergestellt und haben unterschiedliche Spitzen (35). Silikon zeigt höchste Biokompatibilität und ist somit auch für längerfristige Harnableitungen geeignet.

Unter einer Nephrostomie versteht man eine Urindrainage direkt aus dem Nierenbecken, wenn es eine Abflussbehinderung im Verlauf der Ureteren gibt. In solchen Fällen können auch innere Harnleiterschienen zwischen Blase und Pyelon eingelegt werden. Alle diese Katheter bestehen aus Polyurethan oder Silikon, wobei letztere eine deutlich längere Liegezeit von bis zu sechs Monaten haben können.

Indikationen zur Implantation von Fremdmaterialien

Die perkutane Nephrostomie (PCN), versenkte Ureterschiene (DJ) sowie die ausgeleitete Ureterschiene (MonoJ) werden in den meisten Fällen bei Patienten in Palliativsituation oder mit hoher Komorbidität als lange dauernde Harnableitung eingesetzt. Als kurzzeitige Drainage des Nierenbeckens können sie ebenfalls bei Harnabflussstörungen bedingt durch Urolithiasis, Narbenbildung, Kompression des Ureters von außen (z. B. Gravidität) oder auch als passagere Schienung des Ureters bei Operationen im Bereich des Harntrakts dienen (38).

Im Bereich der Harnblase finden transurethrale Katheter Anwendung als kurzzeitige Harnableitung während Operationen oder als Therapie der Wahl bei kurzfristigen Blasenentleerungsstörungen. Perkutan angelegte Harnblasenkatheter können sowohl eine kurzfristige Harnableitung darstellen, aber auch langfristige Entleerungsstörungen des Harntrakts können so therapiert werden. Zusammenfassend müssen aber grundsätzlich bei der Indikationsstellung einer

Harnableitung durch Fremdkörper folgende Risikofaktoren berücksichtigt werden: Zwischen 12% und 16% aller Krankenhauspatienten erhalten im Verlauf ihres Aufenthalts im Krankenhaus einen Blasenverweilkatheter. In 80% sind nosokomiale Infektionen mit einem Katheter assoziiert, besonders hoch ist die Prävalenz von Harnwegsinfektionen auf Intensivstationen (39).

1.7 Harnwegsinfektionen bei Kindern

Harnwegsinfektionen sind die häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Diese imponieren häufig mit unspezifischen Symptomen wie Trinkschwäche, unklaren Unterbauchschmerzen oder einer sekundären Enuresis nocturna. In diesem Zusammenhang spielt die Gewinnung des Urins eine entscheidende Rolle bei der Sicherung der Diagnose. Bei noch nicht toilettentrainierten Kindern sollte die Uringewinnung durch Katheterisierung oder suprapubische Punktion erfolgen. Bei den anderen Kindern ist ein Mittelstrahlurin zur Untersuchung ausreichend (40). Die rasche Einleitung einer antibiotischen Therapie ist wichtig zur Verhinderung von Narben am Parenchym der Nieren. Es muss berücksichtigt werden, dass viele Kinder mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen einen vesiko-ureteralen oder vesiko-renalen Reflux aufweisen. Zur Beurteilung der Schwere dieses Leidens erfolgt ein Miktionscystogramm (MCU) oder bei Verdacht auf Schädigung der Nieren eine DMSA-Nierenzintigraphie (40,41).

1.8 Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten

Die demografische Entwicklung in Deutschland mit Zunahme älterer und betagter, aber auch multimorbider Patienten in den Krankenhäusern stellt das Management und die Behandlung dieser Altersgruppe vor große Probleme. Begünstigende Faktoren bzw. Risikokonstellationen sind Harnabflussstörungen, immunsuppressive Therapie, Diabetes mellitus, maligne Tumoren sowie Nieren- und Prostataprozesse (43). Durch die Multimorbidität sind geriatrische Patienten besonders gefährdet, schwere Verläufe bei Infektionserkrankungen zu erleiden. So sind Harnwegsinfekte die häufigsten nosokomialen Infekte bei geriatrischen Patienten (42). Sie sind in der Regel gut behandelbar, führen aber im Einzelfall zu schweren Komplikationen bis hin zur eitrigen Pyelonephritis oder Urosepsis. Die bestehenden Risikofaktoren wurden von Girard (43) bei 4669 Patientinnen und Patienten untersucht. Dabei wurden für jeden Patienten Ursache und Dauer des Aufenthalts, Art und Dauer der Katheterisierung,

Risikofaktoren und die nosokomialen Infekte erfasst und analysiert. Bei vier Prozent aller Patienten wurde ein nosokomialer Harnwegsinfekt gefunden. Diese waren signifikant häufiger bei Frauen, in Rehabilitationskliniken, bei immunsupprimierten Patienten, bei akutem Harnverhalt, Restharnbildung, bei einem anamnestischen Harnwegsinfekt in den vergangenen sechs Monaten und bei Trägern von Kathetern.

1.9 Leitliniengerechte Therapie

Als Empfehlung zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Menschen existiert eine Nationale S 3 Leitlinie „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“, welche unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) erstellt und bereits mehrfach überarbeitet wurde (1).

Bei der unkomplizierten Zystitis wurde eine spontane Heilungsrate von 25-42% gefunden (45,46,87). Diese Erkrankung hat insgesamt einen benignen Verlauf und es ist bei Begrenzung auf die Harnblase auch bei rezidivierenden Infekten nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen. Auch das Risiko einer Entwicklung einer Pyelonephritis liegt nur bei ca. 1-2% (45,46). Unabhängig davon sollte bei einer akuten, unkomplizierten Zystitis eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Auch bei einer Pyelonephritis sollte so früh wie möglich eine wirksame antibiotische Therapie erfolgen.

1.10 Antibiotika und Resistenzlage

1.10.1 Einteilung und HWI-geeignete Antibiotika

Aminopenicilline und Betalaktamaseinhibitoren

Ampicillin bzw. resorbierbare Ampicillinester und Amoxicillin können heute wegen der hohen Resistenzraten nicht mehr für eine empirische Therapie empfohlen werden (1). Aminopenicilline und Betalaktamaseinhibitoren sind für eine empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis nicht erste Wahl.

Cephalosporine

Für die oralen Cephalosporine gibt es nur wenige aussagekräftige Studien. Sie sollten aber nicht als Antibiotika der ersten Wahl eingesetzt werden. Cefpodoximproxetil stellt dann eine Alternative bei der Behandlung der unkomplizierten Zystitis dar, wenn

andere Antibiotika nicht in Frage kommen. Gleiches gilt für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis.

Fluorchinolone

Fluorchinolone sind als 3-Tage-Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam. Sie werden allerdings hier nicht mehr als Mittel der ersten Wahl angesehen, da sie bei anderen Infektionen eingesetzt werden müssen und für die Therapie der unkomplizierten Zystitis auch andere, ausschließlich dafür zur Verfügung stehende Antibiotika vorhanden sind. Insbesondere Ciprofloxacin ist seit 2019 nicht mehr für diese Indikation zugelassen. Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosierung gelten als Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten bis mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis (bei lokaler Resistenzrate *Escherichia coli* < 10%).

Fosfomycin

Die Einmalgabe von Fosfomycintrometamol gilt als Mittel der Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis der Frau wegen der niedrigen Resistenzlage und dem geringen Nebenwirkungsspektrum. Für die Therapie der Pyelonephritis oder Anwendung bei Männern ist dieses Mittel nicht indiziert.

Nitrofurantoin

Makrokristallines Nitrofurantoin ist aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden ein Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen.

Pivmecillinam

Aufgrund niedriger Resistenz- und Komplikationsraten kann dieses Antibiotikum als ein Mittel der Wahl bei der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden, wenn die Frauen ansonsten gesund sind.

Trimethoprim Mono oder in Kombination mit einem Sulfonamid

Aufgrund heute bestehender Resistenzraten in Deutschland bei teilweise über 20% für *Escherichia coli* können Cotrimoxazol und Trimethoprim nicht mehr als Mittel der ersten Wahl für die empirische Therapie bei der unkomplizierten Zystitis empfohlen werden. Die trifft nicht zu, wenn die lokalen Resistenzen unter 20% liegen.

Zusammengefasst sind Mittel der ersten Wahl bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause Fosfomycintrometamol, Nitrofurantoin und Pivmecillinam, da bei diesen Antibiotika die Erregerempfindlichkeit hoch ist und diese Antibiotika nur geringe Nebenwirkungsraten implizieren.

Cotrimoxazol, Trimethoprim, Fluorchinolone (mit oben genannter Einschränkung), Cephalosporine und Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor sollten nur dann alternativ empirisch eingesetzt werden, wenn eine lokale Resistenz von unter 20% vorliegt und Mittel der ersten Wahl nicht einsetzbar sind.

Milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollen oral antibiotisch behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleitreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufinstabilität sollte die Therapie mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika begonnen werden.

1.10.2 Resistenzentstehung und Bakterienspektrum

Grundsätzlich empfiehlt sich, vor der Therapie eines Harnwegsinfekts sowohl das Erregerspektrum als auch die Resistenzsituation der Region zu berücksichtigen. Quellen dazu sind nationale Studien, Auswertungen des betreuenden Labors und eigene, lokale Auswertungen.

So finden sich zunehmende Resistenzen in Europa bei *Escherichia coli* gegenüber Ampicillin (30-40%), Cephalosporinen (20-30%) und Trimethoprim/Sulfonamiden (15-20%). Gleiche Probleme der Resistenzentstehung bestehen bei komplizierten HWI und CAUTI (47). Hier besteht eine Zunahme dieser Entwicklung auch bei anderen Enterobakterien gegenüber Betalaktamaseinhibitoren und zunehmende Vancomycinresistenzen bei Enterokokken. Somit werden die bereits genannten lokalen Resistenzsituationen bei der Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen immer wichtiger.

Escherichia coli

E. Coli findet sich weltweit als häufigster Erreger von Harnwegsinfektionen (48). Dieses gramnegative Bakterium findet sich physiologisch im Darm und ist mit Fimbrien ausgestattet, welche eine Haftung am Urothel ermöglichen (49). Die Resistenz entwickelt sich durch Mutation oder über Plasmide (50).

Klebsiella species

Klebsiella pneumoniae und *oxytoca* sind die häufigsten Bakterien dieser Klasse. Es handelt sich um gramnegative, unbewegliche Stäbchenbakterien mit einer Kapsel. Sie sind primär genetisch ausgestattet mit einer Betalaktamase-Resistenz gegenüber Aminopenicillinen, welche über Plasmid-Austausch vermittelt wird (50). Gerade bei dieser Bakteriengruppe besteht eine weltweite Zunahme extended spectrum betalactamasis (ESBL), was zu einer deutlichen Beschränkung einer oralen Antibiose führt.

Pseudomonas species

Der bekannteste Vertreter dieser gramnegativen Stäbchenbakterien ist *Pseudomonas aeruginosa* mit potentieller Produktion von Endo- und Exotoxinen. Diese Bakterien verfügen über eine äußere Membran, die sie unempfindlich gegenüber der Invasion von vielen Antibiotika macht. Zudem sind die Tunnelproteine (Porine) der Pseudomonade sehr eng gebaut und stellen somit ebenfalls ein Hindernis für Antibiotika dar (49).

Enterokokken und Enterobacter cloacae

Enterokokken sind grampositive, oft paarweise vorkommende Streptokokken, welche ebenfalls physiologisch im Darm angesiedelt sein können. Diese Bakterien sind weitgehend gegenüber Benzylpenicillinen und Cephalosporinen resistent. Eine besondere Subgruppe dieser Bakteriengruppe sind die Vancomycin-resistenten Enterokokken mit stark eingeschränkter Behandlungsmöglichkeit.

Enterobacter sind geißeltragende, gramnegative Stäbchenbakterien, hier ist der am häufigsten gefundene Keim *Enterobacter cloacae*. Dieser Keim ist nur fakultativ pathogen, spielt aber eine wichtige Rolle bei nosokomialen Infektionen. Die Resistenzlage ist ähnlich wie bei den Enterokokken, hier besonders gegenüber den älteren Cephalosporinen und Penicillinen (49).

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis, ein gramnegatives stäbchenförmiges Bakterium, ist bekannt für seine Ureaseproduktion und seine ausgeprägte Fähigkeit, sich in längliche Schwarmzellen und das charakteristische Bullauge-Motilitätsmuster auf Agarplatten zu differenzieren. *P. mirabilis* gehört zur Klasse der Gammaproteobakterien und ist seit langem als Mitglied der Ordnung Enterobacteriales, Familie Enterobacteriaceae,

anerkannt. Eine Gruppe hat jedoch kürzlich einen rekonstruierten phylogenetischen Baum erstellt, der auf gemeinsamen Kernproteinen, ribosomalen Proteinen und vier Multilocus-Sequenzanalyseproteinen basiert. Somit würde die Reihenfolge Enterobacteriales neu klassifiziert, wodurch *Proteus* in eine neue Morganellaceae-Familie eingeordnet würde (61,62).

Staphylococcus saprophyticus

Staphylococcus saprophyticus ist eine grampositive, Koagulase-negative Spezies von *Staphylococcus* und häufig ein Uropathogen der unkomplizierten Harnwegsinfektion. Eine von einem Harnwegsinfekt ausgehende *S. saprophyticus*-Bakteriämie ist jedoch sehr selten, der Mikroorganismus kann aber sehr wohl eine invasive Infektion verursachen und sollte in Betracht gezogen werden, wenn *S. saprophyticus* bei Patienten mit Harnwegsinfektionen aus Blutkulturen isoliert wird (63,64).

2. Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Harnwegsinfekten bezüglich Häufigkeit von Erregern bzw. auftretenden Resistenzen bei ambulant erworbenen und behandelten Harnwegsinfektionen in der Notaufnahme der Urologischen Universitätsklinik Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef. Aus dieser Untersuchung können Rückschlüsse über die Häufigkeit und die Resistenzlage von Erregern bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen für den Raum Regensburg und die Oberpfalz erhoben werden.

Der Zugang zu der Notaufnahme ist für alle gesetzlich und privat versicherten Patienten frei. Somit können aus diesen Patientenzahlen und -daten Rückschlüsse für eine größere Region, hier die Stadt Regensburg und ihr Einzugsgebiet, große Teile der Oberpfalz und Niederbayerns, gezogen werden. Hierbei können auch wichtige Erkenntnisse über Vergleiche bei diesen Harnwegsinfektionen gegenüber nationalen Daten, insbesondere für das Resistenzverhalten der isolierten Bakterien gewonnen werden. Die Notwendigkeit einer lokalen Erfassung von Resistenzen zeigt sich auch ganz deutlich in den bestehenden Leitlinien, in welchen ganz ausdrücklich diese Kenntnis bei der Behandlung zugrunde gelegt bzw. sogar gefordert wird (1).

Weiterhin ermöglicht die retrospektive Erfassung von Häufigkeiten der pathogenen Keime und deren Resistenzen eine sinnvolle und restriktive antibiotische Therapie von ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen mit Vermeidung oder zumindest Verringerung weiterer Zunahme von Resistenzen (51). Sie ist somit eine wesentliche Grundlage für das sogenannte „antibiotic stewardship“ im Sinne einer sinnvollen antibiotischen Therapie und einer eventuellen Steigerung bzw. Änderung einer antibiotischen Therapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die bestehenden Resistenzen der gefundenen Bakterien aufzuzeigen und möglicherweise auf diesen datenbasierten Ergebnissen eine bessere orale antibiotische Behandlung aufzuzeigen. Dabei soll auch auf saisonale Unterschiede, Alters- und Geschlechtsvarianzen hinsichtlich Art der HWI-Erreger und Resistenzspektrum rekuriert werden.

3. Material und Methoden

Es wurden alle 507 Patientinnen und Patienten erfasst, die im Jahre 2015 in der Notfallambulanz der Urologischen Universitätsklinik am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg wegen Symptomen einer Harnwegsinfektion vorstellig geworden waren. Hierbei wurden verschiedene Daten der Patientinnen und Patienten aufgenommen (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Patientendaten

Datum Ersterfassung	Alter	Geschlecht
Wohnort/ Heimunterbringung	Dauer Beschwerden In Tagen	Körpertemperatur
Antibiotische Vorbehandlung mit entspr. Präparat	Dauer der Vorbehandlung	Urinsediment
Nachweis Hemmstoffe	Urinkultur	Keimzahlen
Keimdifferenzierung/Resistogramm	Erfassung Mischinfektionen/ Resistogramme	Vorhandensein Fremdmaterial Harntrakt
Rezeptierte kalkulierte antibiotische Therapie	Erfassung von Problemkeimen	Einstufung Erst- und Zweitkeim

Sämtliche Patientinnen und Patienten gaben einen Mittelstrahlurin zur Analyse ab. Danach erfolgte zunächst die Benetzung einer Urotube, diese wurde an einen Dienstleister für Mikrobiologie (Fa. Synlab, Weiden) verschickt. Die Lagerung der Urotuben erfolgte bis zum Versand (in der Regel innerhalb weniger Stunden) bzw. zur Abholung lichtgeschützt und bei Raumtemperatur in den Räumlichkeiten der Hochschulambulanz.

Bei dem Dienstleister erfolgte die Bebrütung der Kulturen über 48 bis 72 Stunden und die Differenzierung der Keime mittels Antibiogramm. Bei bereits stattgefundenener Einnahme von Antibiotika erfolgte der Nachweis von Hemmstoffen in der Kultur. Auch die Anzahl der Keime wurde angegeben sowie eine mögliche Kontamination der Probe durch Hautflora oder andere Verunreinigungskeime.

Die jeweiligen Ergebnisse der Urinkultur wurden zeitgerecht den Ärztinnen und Ärzten der Hochschulambulanz zur Verfügung gestellt und unter den entsprechenden Personaldaten der Patientinnen und Patienten im jeweiligen Fall abgespeichert. Somit

konnten auch bei erneuter Vorstellung alle Daten zum Verlauf abgerufen werden. Bei fehlendem Keimnachweis erfolgten differentialdiagnostische Anmerkungen über eventuell in Frage kommende Erreger von Harnwegsinfektionen wie z. B. Chlamydien oder Mykoplasmen.

Die Keimzahlen wurden bei fehlendem Hemmstoffnachweis wie folgt bewertet:

> 10^5 Keime/ml bei Männern und Frauen: signifikante Bakteriurie, damit als Vorliegen einer Harnwegsinfektion gewertet.

10^4 - 10^5 Keime/ml bei Kindern (Signifikanzgrenze geringer) ab einer Keimzahl $>10^4$ signifikant für Hinweis auf Harnwegsinfektion.

10^3 - 10^4 Keime/ml: Harnwegsinfektion nicht auszuschließen, eine Kontrolluntersuchung wurde empfohlen.

Weiter wurden für alle Patientinnen und Patienten folgende Parameter erfasst: Dauer der Beschwerden (in Tagen), antibiotische Vorbehandlung mit Präparat und Dauer, Vorhandensein von Fremdmaterialien im Harntrakt (Dauerkatheter, Blasenpunktionsfistel, Harnleiterschiene, Nierenfistel und deren eventuell vorhandenen Kombinationen), Körpertemperatur bei Erstuntersuchung, Urinsediment (Leukozyten, Erythrozyten, Epithelien, Bakterien), Hemmstoffnachweis, die rezeptierte kalkulierte antibiotische Behandlung mit Präparat und Therapiedauer. Traten signifikante Mischinfektionen mit Problemkeimen (3MRGN, MRSA, ESBL) auf, wurden diese ebenfalls als Erst- bzw. als Zweitkeim identifiziert und die Resistenzlage ausgetestet. Es wurden die unterschiedlichen Resistenzen der von der Fa. Synlab standardmäßig ausgetesteten Antibiotika erfasst und dargestellt sowie mit den eingesetzten Antibiotika der von den Ärztinnen und Ärzten verordneten kalkulierten Therapien verglichen.

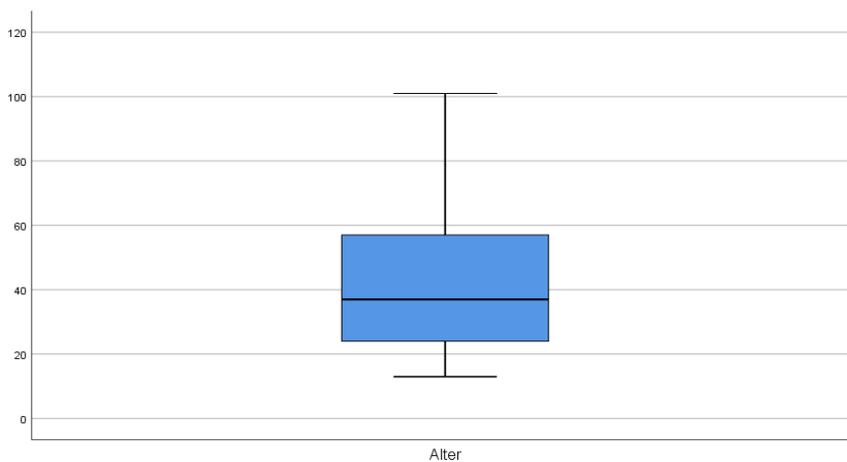
Alle erfassten Daten wurden in eine SPSS Version 26 Datenbank eingegeben, die Häufigkeiten dargestellt und die Signifikanzen mit Chi-Quadrat-Tests ermittelt. SPSS steht für Superior Performing Software System, ein Produkt der Firma IBM (© Copyright IBM Corporation 1989). Die ermittelten Daten wurden mit dieser Software statistisch analysiert und graphisch dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Altersverteilung

Insgesamt wurden im Jahr 2015 in der Notaufnahme der Hochschulambulanz der Urologischen Universitätsklinik am Caritas-Krankenhaus St. Josef 507 Patientinnen und Patienten wegen des Verdachts auf eine Harnwegsinfektion vorstellig. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung des gesamten Patientenguts, das im Median 37 Jahre alt war, der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 101 Jahre alt.

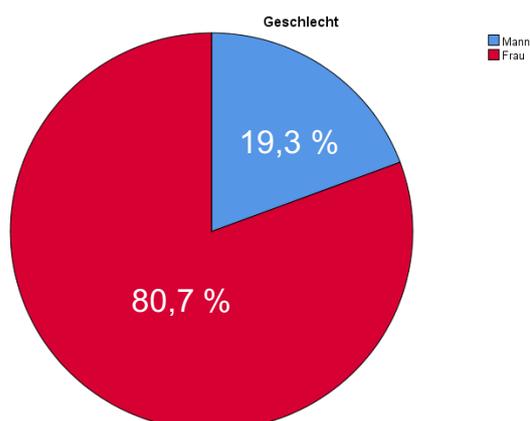
Abb. 1: Altersverteilung



4.2 Geschlechtsverteilung

Von den 507 Patientinnen und Patienten, welche 2015 ambulant wegen Symptomen einer Harnwegsinfektion vorstellig wurden, waren 409 Frauen (80,7%) und 98 Männer (19,3%), was einer typischen geschlechtsspezifischen Verteilung entspricht. Abbildung 2 stellt dies dar.

Abb. 2: Geschlechtsverteilung



4.3 Anteil nosokomialer Infektionen

Wie bereits eingangs erwähnt, wurde auch erfasst, ob die Patientinnen und Patienten aus stationären Alten- und Pflege-Einrichtungen vorgestellt wurden oder von zu Hause aus die Notfallambulanz aufsuchten. Der bei weitem überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (99%) wurde aus dem ambulanten Bereich vorgestellt, nur fünf Patienten (1%) kamen aus einem Pflegeheim der Umgebung.

4.4 Fremdmaterial im Harntrakt

Das Vorhandensein von Fremdmaterial im Harntrakt birgt ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten und die Persistenz von Harnwegsinfektionen. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über Art und Lokalisation von Harnableitungen als Fremdmaterial im Harntrakt der untersuchten Patientinnen und Patienten wieder. Dabei wird unterschieden zwischen intrakorporaler Harnableitung (z.B. DJ-Katheter bzw. Harnleiterschiene) oder Urinableitung der Harnblase entweder transurethral (DK) oder perkutan (PuFi, Zystostomie, etc). So war bei 470 Patientinnen und Patienten keinerlei Fremdkörper im Harntrakt vorhanden, bei 12 Patienten lag intrakorporal ein DJ-Katheter vor, 24 Patientinnen und Patienten waren mit PuFi oder DK versorgt, ein Patient war durch eine Nierenfistel (Nifi) versorgt (siehe Tab. 3)

Tab. 3: Fremdmaterial im Harntrakt

	Häufigkeit	Prozent
kein Fremdmaterial	470	92,7
DK-Ableitung	13	2,6
PuFI-Ableitung	11	2,2
DJ	12	2,4
Nierenfistel	1	0,2
Gesamt	507	100

4.5 Vorbehandlung

Als wichtiger Bestandteil der urologischen Anamnese muss die Feststellung einer bereits erfolgten Vorbehandlung mittels Antibiotika erfolgen bzw. erfragt werden. Im überprüften Patientengut bestand in über 80% der untersuchten Patientinnen und Patienten keine antibiotische Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Vorstellung, bei ca. 16% der Patientinnen und Patienten wurde diese als vorhanden angegeben (Tab. 4 und Abb. 3).

Tab. 4: Antibiotische Vorbehandlung (Angaben bei 502 Patientinnen und Patienten verfügbar)

	Häufigkeit	Prozent
ohne antibiotische Vortherapie	420	83,7
antibiotische Vortherapie	82	16,3
Gesamt	502	100,0

4.6 In der Vorbehandlung eingesetzte Antibiotika

Der nachfolgende Abschnitt befasst sich mit den eingesetzten, unterschiedlichen Antibiotika, die bei den Patientinnen und Patienten im Vorfeld der Vorstellung in der Notfallambulanz gewählt worden waren. Dieser Aspekt ist insofern wichtig und aufschlussreich, weil er einen Überblick zur Standardtherapie von Harnwegsinfekten in der ambulanten Versorgung im Raum Regensburg geben kann. Dieses Verordnungsmuster gibt auch wichtige Hinweise auf bereits bestehende, aber auch potentielle Resistenzen bei den verschiedenen Erregern von Harnwegsinfektionen.

Es zeigte sich, dass über 80% der erstmals in der Hochschulambulanz der Urologischen Universitätsklinik behandelten Patienten keine antibiotische Vorbehandlung erhalten hatten. Falls eine Vorbehandlung erfolgt war, geschah dies am häufigsten mit Gyrasehemmern oder Cotrimoxazol, gefolgt von Fosfomycin (siehe Tab. 5).

Tab. 5: In der Vorbehandlung gewählte Antibiotika

	Häufigkeit	Prozent
Ciprofloxacin	22	4,3
Levofloxacin	1	0,2
Cotrimoxazol	8	1,6
Amoxicillin	3	0,6
Augmentan	2	0,4
Fosfomycin	13	2,6
Nitrofurantin	4	0,8
Ofloxacin	3	0,6
Cefpodoxim	1	0,2

4.7 Urinsedimentanalyse im Rahmen der Diagnostik

Die Anfertigung eines Urinsediments gehört zu den wesentlichen Bestandteilen der Basisdiagnostik und Differentialdiagnose einer Harnwegsinfektion. So können Anzahl der Leukozyten, Erythrozyten und Plattenepithelien wichtige Hinweise auf Art und Schwere der Erkrankung geben bzw. differentialdiagnostisch eingesetzt werden. Im untersuchten Patientengut stellte sich eine gute Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung, klinischen Symptomen und dem Auftreten von Leukozyten und Erythrozyten im Sediment der untersuchten Urine dar. Für den entsprechenden Nachweis von Plattenepithelien ist dies allerdings nur in geringem Umfang nachzuweisen. Die nachfolgenden Tabellen 6-8 geben hierzu einen Überblick.

Tab. 6: Leukozyten im Sediment

	Häufigkeit	Prozent
keine Leukozyten	69	13,6
vereinzelt Leukozyten	119	23,5
mäßig Leukozyten	95	18,7
reichlich Leukozyten	88	17,4
massenhaft Leukozyten	129	25,4

Tab. 7: Erythrozyten im Sediment

	Häufigkeit	Prozent
keine Erythrozyten	145	28,6
vereinzelt Erythrozyten	117	23,1
mäßig Erythrozyten	54	10,7
reichlich Erythrozyten	59	11,6
massenhaft Erythrozyten	125	24,7

Tab. 8: Plattenepithelien im Sediment

	Häufigkeit	Prozent
keine Plattenepithelien	99	19,5
vereinzelt Plattenepithelien	227	44,8
mäßig Plattenepithelien	115	22,7
reichlich Plattenepithelien	38	7,5
massenhaft Plattenepithelien	21	4,1

4.8 Hemmstoffnachweis

Bei der Diagnostik von Harnwegsinfekten ist der Nachweis von antibakteriellen Hemmstoffen elementar wichtig. Mit ihm gelingt es, vorausgegangene antibiotische Behandlungen nachzuweisen bzw. insuffiziente Therapien zu identifizieren und somit bei klinischer Notwendigkeit eine rationale Pharmakotherapie anzusetzen. Dies ist umso wichtiger, da viele Patientinnen und Patienten sowohl Art als auch Dauer einer vorausgegangenen Therapie entweder gar nicht oder nicht genau angeben können. Im untersuchten Patientengut konnte in über 80% kein Hemmstoffnachweis geführt werden, durchaus passend zum Anteil der anamnestisch erhobenen Rate von antibiotischen Vorbehandlungen (Tab. 9).

Tab. 9: Hemmstoffnachweis im Urin

	Häufigkeit	Prozent
kein Hemmstoffnachweis	419	82,6
Hemmstoffnachweis	17	3,4

Nur neun von 60 vorbehandelten Patientinnen und Patienten zeigten einen Hemmstoffnachweis (15%). Acht dieser positiven Hemmstoffnachweise wurden nach Gyrasehemmer-Vorbehandlung (Ciprofloxacin oder Ofloxacin) festgestellt. In elf Fällen wurde nach Vorbehandlung auf die kalkulierte Antibiose im Verlauf verzichtet, obgleich im Vergleich dennoch sieben Patientinnen und Patienten einen Keimnachweis zeigten. Nach frustraner Vorantibiose wurde in 73,5% der Fälle Ciprofloxacin eingesetzt, es folgten Augmentan und Fosfomycin (je 8,2%), Cefpodoxim (6,1%) und Ofloxacin (4,1%). Gleichwohl zeigten auch acht Patientinnen und Patienten, die eigenanamnestisch keine antibiotische Vorbehandlung in den vorangegangenen vier Wochen angegeben hatten, einen positiven Hemmstoffnachweis (2%).

4.9 Keimnachweis in der Urinkultur

Die Feststellung einer Harnwegsinfektion erfolgt durch Nachweis einer positiven Urinkultur. Im vorliegenden Patientengut gelang dies in gut 70% der untersuchten Urine. Weitere Unterschiede können natürlich auch bedingt sein durch nicht-bakterielle Harnwegsinfekte oder Kontamination des Urins durch Hautkeime, mit denen die Patienten zur Vorstellung kamen. Tabelle 10 und Abbildung 4 zeigen die vorliegenden Ergebnisse auf.

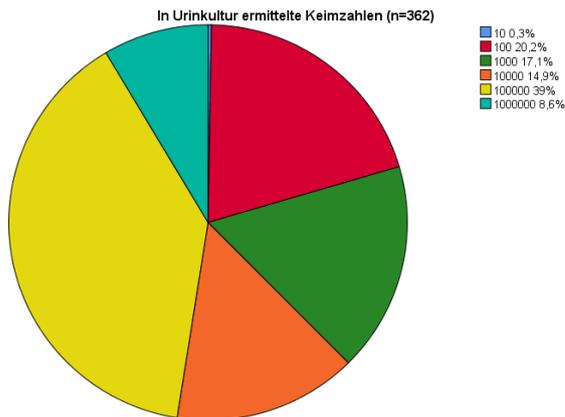
Tab. 10: Keimnachweis (Angaben auf der Grundlage von 506 Urinkulturen)

	Häufigkeit	Prozent
kein Keimnachweis	144	28,5
Keimnachweis	362	71,5

4.10 Nachgewiesene Keimzahlen

Zwar wurde in 71,5% der untersuchten Fälle ein Keimnachweis erhoben, jedoch erfolgte eine weitere Analyse nur bei 10^4 oder mehr Keimen bzw. auf klinische Weisung des behandelnden Arztes hin. Die folgende Abbildung 3 zeigt die Verteilung der nachgewiesenen Keimzahlen, wobei nur 62,5% 10^4 Keime und mehr zeigten.

Abb. 3 Nachgewiesene Keimzahlen.



4.11 Art der nachgewiesenen Keime

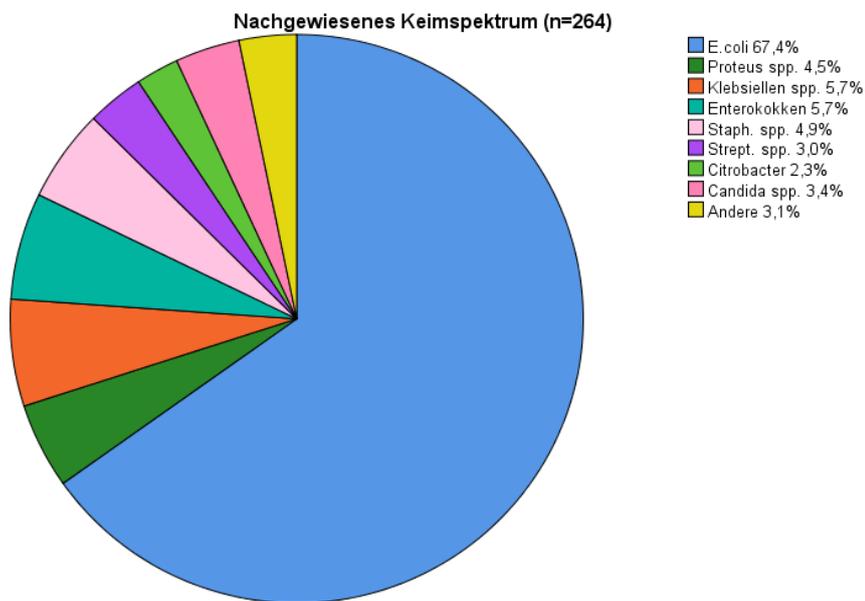
Aus dem voran beschriebenen Procedere ergab sich eine Keimanalyse in 264 Fällen. In diesem Kollektiv waren 67,4% der nachgewiesenen Keime E. Coli oder andere gramnegative Stäbchenbakterien, gefolgt von Klebsiellen und Enterokokken (je 5,7%), Staphylokokken (4,9%) und Proteusspezien (4,5%). (Tab. 11, Abb. 4)

Tab. 11: Keimspektrum

	Häufigkeit	Prozent
E. coli & andere gramneg. Stäbchen	178	67,4
Proteus spp.	12	4,5
Klebsiellen spp.	15	5,7
Pseudomonas spp.	4	1,5
Enterokokken	15	5,7
Staphylokokken spp.	13	4,9
Streptokokken spp.	8	3,0

Citrobacter	6	2,4
Acinetobacter	2	0,8
Candida spp.	9	3,4
andere Keime	2	0,8

Abb. 4: Nachgewiesenes Keimspektrum



4.12 Vergleich des Keimspektrums von Harnwegsinfekten zwischen Patientinnen und Patienten

Die nachfolgende Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Häufigkeit des Auftretens von Harnwegsinfektionen mit E. Coli bei beiden Geschlechtern. So tritt dieser Harnwegsinfekt-Erreger bei Frauen deutlich häufiger auf als bei Männern (71,4% vs. 48,9%), ein Zusammenhang, der statistische Signifikanz erreichte ($p=0,003$).

Tab. 12: Anteil von Harnwegsinfektionen mit E. Coli nach Geschlecht

	E. coli	andere Keime
Männer	23	24
Frauen	155	62
Gesamt	178	86

4.13 Vergleich von Keimspektrum von Harnwegsinfekten bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen

Einen Überblick über das Auftreten von E. coli bei Harnwegsinfektionen in den Altersgruppen bis 75 Jahren und über 75 Jahren gibt Tabelle 13. Es zeigt sich ein deutlich häufigeres Auftreten in der Gruppe bis 75 Jahre gegenüber dem Vergleichskollektiv (70,3% vs. 46,9%). Auch dieser Unterschied zeigte statistische Signifikanz ($p=0,009$).

Tab. 13: Keimspektrum von Harnwegsinfekten bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen

	E. coli	andere Keime
≤ 75 Jahre	163	69
> 75 Jahre	15	17
Gesamt	178	86

4.14 Kalkulierte antibiotische Behandlung und Anteil testgerechter antibiotischer Therapie

Die folgenden Tabellen 14 und 15 sowie die Abbildungen 10 und 11 geben einen Überblick über die eingesetzten unterschiedlichen Antibiotika. Die überwiegende Mehrzahl (über 75%) aller Fälle wurde mit Gyrasehemmern behandelt, die Behandlung mit Fosfomycin erfolgte bei 18,6% der Patientinnen und Patienten.

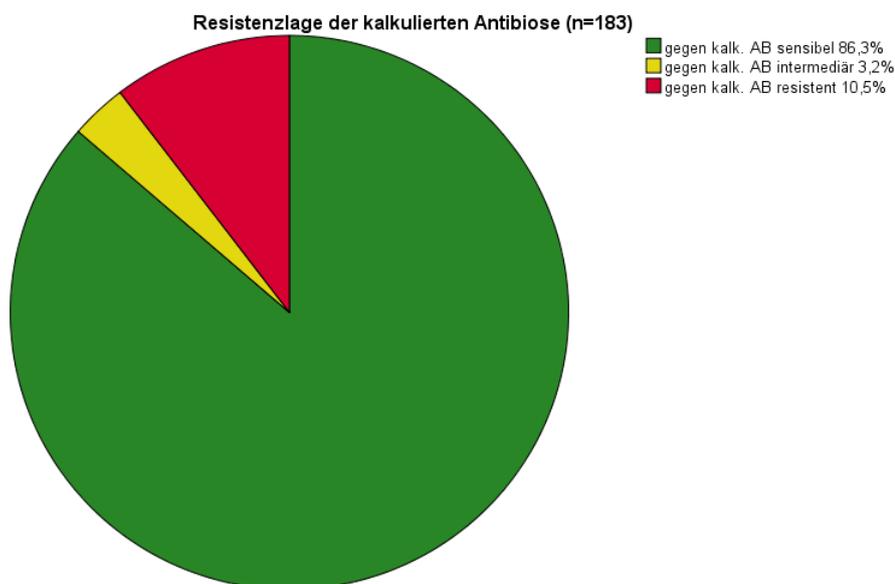
Tab. 14: Zur kalkulierten Antibiose verwendete Antibiotika (n=436)

	Häufigkeit	Prozent
Ciprofloxacin	324	74,3
Levofloxacin	6	1,4
Ofloxacin	2	0,5
Norfloxacin	1	0,2
Cotrimoxazol	5	1,1
Amoxicillin	1	0,2
Augmentan	10	2,3

Ceftriaxon	1	0,2
Fosfomycin	81	18,6
Cefpodoxim	5	1,1

Es zeigt sich eine hohe Übereinstimmung der antibiotischen Behandlung mit der entsprechenden Austestung und somit der Empfindlichkeit der Keime auf die angewendeten Antibiotika. Durch die weiter oben vorgestellten Festlegungen einer Keimidentifizierung und Antibiotogramm-Erstellung kam es nur bei 183 Patientinnen und Patienten, die einer kalkulierten Antibiose zugeführt wurden, zu einer Resistenzaustestung, insbesondere da erst ab dem 15.10.2015 das Antibiotikum Fosfomycin Eingang in die Resistenztestung des ausführenden Labors fand.

Abb. 5: Resistenzlage der kalkulierten Antibiose



E.coli-Harnwegsinfektionen zeigten im Resistogramm statistisch signifikant häufiger Sensibilität gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum als andere Bakterienarten ($p=0,003$), siehe Tabelle 15.

Tab. 15: Resistenzlage E.coli gegenüber anderen Keimen

	E.coli	Andere Keime
gegen Antibiotikum resistent	11 (8,7%)	8 (14,0%)
gegen Antibiotikum intermediär sensibel	0	6 (10,5%)
gegen Antibiotikum sensibel	115 (91,3%)	43 (75,5%)

Die Tabelle 16 stellt die im untersuchten Kollektiv erhobene Resistenzlage der einzelnen Antibiotika dar. Gegenüber dem erst in der Schlussphase des Untersuchungszeitraums in die Austestung aufgenommenen Fosfomycin zeigten die ermittelten Keime dabei mit 100% das höchste Maß an Sensibilität. Aber auch das am häufigsten zur Anwendung gekommene Antibiotikum Ciprofloxacin zeigte mit lediglich 90% sensiblen und intermediär sensiblen Fällen eine sehr gute Resistenzlage.

Tab. 16: Resistenzlage der kalkulierten Antibiose

	Kalkulierte Antibiose testgerecht		
	gegen kalk. AB sensibel	gegen kalk. AB intermediär	gegen kalk. AB resistent
Ciprofloxacin-Therapie	128	6	15
Levofloxacin-Therapie	2	0	0
Cotrimoxazol-Therapie	3	0	0
Amoxicillin-Therapie	0	0	0
Augmentan-Therapie	2	0	2
Ceftriaxon-Therapie	1	0	0
Fosfomycin-Therapie	21	0	0
Cefpodoxim-Therapie	1	0	1
Ofloxacin-Therapie	0	0	1
Norfloxacin-Therapie	0	0	0
Gesamt	158	6	19

4.15 Dauer der antibiotischen Behandlung

Die nachfolgende Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Dauer der antibiotischen Behandlung. In der Mehrheit der Fälle erfolgte eine Behandlung der Harnwegsinfektion über drei bis fünf Tage. Es sind allerdings erhebliche Abweichungen von diesem Zeitraum zu beobachten, die selbstverständlich im Wesentlichen mit der Wahl des Antibiotikums zusammenhängen. Im untersuchten Kollektiv fallen hier die Patientinnen auf, die mit einer Einmaldosis Fosfomycin behandelt wurden und – auf dem anderen Ende der Skala – eine Patientin, bei der offensichtlich eine dreimonatige Dauerprophylaxe mit Nitrofurantoin in der Notfallambulanz implementiert wurde.

Tab.17: Dauer der antibiotischen Behandlung

Tage	Häufigkeit	Prozent
1	85	19,5
3	104	23,9
4	1	0,2
5	191	43,8
7	44	10,1
10	9	2,1
14	1	0,2
90	1	0,2
Gesamt	436	100,0

4.16 Nachweis von „Problemkeimen“ 3MRGN, MRSA, ESBL im untersuchten Kollektiv

Bei den nachgewiesenen, signifikanten Mischinfektionen wurde das Keimspektrum gesondert auf die Problemkeime Multiresistente Gramnegative Bakterien (3 MRGN), Multiresistenter Staph. aureus (MRSA) und Extended Spectrum Beta Lactamase bildende Keime (ESBL) untersucht. Diese Keime stellen bei der Behandlung wegen breiter Resistenz gegenüber vielen Antibiotika hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Sie kommen gehäuft in Einrichtungen des Gesundheitswesens wie Altersheimen, Arztpraxen, Rehakliniken aber auch Akutkliniken vor. Es war deshalb

eine Fragestellung dieser Arbeit, die Häufigkeit des Auftretens dieser Keime in der Notfallambulanz der Urologischen Universitätsklinik zu untersuchen. Es wurden bei sechs Urinproben der geschilderten Art ein 3MRGN-Keim, in 14 Fällen ein ESBL-Keim festgestellt, MRSA wurde in dieser Gruppe nicht nachgewiesen. Alle Zahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Urine.

4.17 Resistenzbestimmung Mischinfektionen

Die nachfolgenden Ausführungen geben die Resistenzbestimmung der verschiedenen Keime bei Prüfung der Wirksamkeit unterschiedlicher, gängiger Antibiotika wieder. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden unterschiedliche Stoffgruppen von Antibiotika zusammengefasst und in den jeweiligen Tabellen dargestellt.

Tab.18: Resistenzen bei Mischinfektionen gegenüber verschiedenen Antibiotika
(Angaben in Prozent)

Antibiotikum	sensibel	intermediär	resistent
Ciprofloxacin	83,4	5,2	11,4
Levofloxacin	86,5	1,3	12,2
Trim./Sulfamethoxazol	76,4	2,6	21
Penicillin	5,2	0	94,8
Oxacillin	5,7	0	94,3
Erythromycin	6,1	0	93,9
Amoxicillin	51,1	0	48,9
Amoxicillin/Clavulansäure	78,2	0	21,8
Ampicillin/Sulbactam	78,2	0	21,8
Cefazolin	9,2	0	90,8
Cefuroxim/ Axetil	83,8	0	16,2
Cefuroxim/ Cefotiam	83,8	0	16,2
Cefotaxim	87,3	0,4	12,2
Ceftriaxon	87,3	0,4	12,2
Ceftazidim	81,2	0,4	18,3
Gentamicin	88,2	0,4	11,4
Piperacillin	54,6	0	45,4
Piperac./Tazobact.	90,8	1,3	7,9
Imipenem	95,2	4,4	0,4
Meropenem	98,3	0	1,7
Fosfomycin	91,4	1,7	6,9
Teicoplanin	10,9	0	89,1
Vancomycin	10,9	0	89,1
Linezolid	10,9	0	89,1

5. Diskussion

Die Erfassung, Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen stellen einen wichtigen Bestandteil ärztlicher Versorgung dar. Im Raum Regensburg ist die Urologische Klinik der Universität Regensburg die größte Hauptabteilung dieser Fachrichtung und bietet durch die angeschlossene Hochschulambulanz mit Notfallambulanz eine vollumfängliche Versorgung der Bevölkerung. Der Zugang zu der Hochschulambulanz ist für alle gesetzlich und privat versicherten Patientinnen und Patienten frei, dies trifft auch für Notfälle in diesem Bereich zu. Somit können aus diesen Patientenzahlen und -daten Rückschlüsse für ein größeres Einzugsgebiet, hier die Stadt Regensburg und ihr Einzugsgebiet, große Teile der Oberpfalz und Niederbayerns, gezogen werden. Hierbei können auch wichtige Erkenntnisse und Rückschlüsse über Vergleiche bei diesen Harnwegsinfektionen für den nationalen Bereich, insbesondere für das Resistenzverhalten der isolierten Bakterien gezogen werden. Die Notwendigkeit einer lokalen Erfassung von Resistenzen zeigt sich auch ganz deutlich in den bestehenden Leitlinien, in welchen ganz ausdrücklich diese Kenntnis bei der Behandlung zugrunde gelegt bzw. sogar gefordert wird (1). Weiterhin ermöglicht die vorliegende, retrospektive Erfassung von Häufigkeiten der pathogenen Keime und deren Resistenzen eine sinnvolle und restriktive antibiotische Therapie von ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen mit Vermeidung oder zumindest Verringerung weiterer Zunahme von Resistenzen (51,88,89,90). Auch dies wird sehr deutlich in der aktuellen Leitlinie formuliert. Sie kann somit eine wesentliche Grundlage für das sogenannte „antibiotic stewardship“ darstellen. Mit diesem Vorgehen kann eine sinnvolle antibiotische Therapie und eine eventuelle Steigerung bzw. Änderung einer antibiotischen Therapie erreicht werden (80,81,82).

Von den 507 Patientinnen und Patienten, welche 2015 ambulant wegen Symptomen einer Harnwegsinfektion vorstellig wurden, waren 409 Frauen (80,7%) und 98 Männer (19,3%), was einer typischen geschlechtsspezifischen Verteilung dieser Erkrankung entspricht und auch von anderen Autoren mit ähnlichen Häufigkeiten angegeben wird (12,16,25,30). Das untersuchte Patientengut ist auch deswegen repräsentativ, weil der bei weitem überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (99%) aus dem ambulanten Bereich vorgestellt wurde oder sich selbst vorstellte, nur fünf Patienten (1%) kamen aus einem Pflegeheim der Umgebung. Dies spielt zum Beispiel für das Auftreten oder auch die Persistenz von nosokomialen Infektionen eine bedeutende Rolle (32,34,43).

Eine wichtige Bedeutung beim Auftreten einer Harnwegsinfektion spielen eventuell vorhandene Fremdkörper im Harntrakt oder auch alle möglichen Formen einer Harnableitung mittels Katheter (13,31,37,39). Im untersuchten Patientengut war bei 470 Patientinnen und Patienten keinerlei Fremdkörper im Harntrakt vorhanden, bei 12 Patienten lag intrakorporal ein DJ-Katheter vor, 24 Patientinnen und Patienten waren mit suprapubischer (PuFi) oder transurethraler Harnableitung (DK) versorgt, ein Patient war durch eine Nierenfistel (Nifi) abgeleitet. Hier muss die Indikation für das Einlegen von Fremdmaterial und die Liegezeit zunächst kontrolliert werden. Eine antibiotische Therapie erfolgt dann ebenfalls nach strengen Kriterien (13,33,35), die sich an der Symptomatik bzw. den festgestellten Infektionskeimen orientiert.

Diagnostik

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei den untersuchten Patientinnen und Patienten eine Altersverteilung im Median von 37 Jahren, dies stellt eine repräsentative Wiedergabe in der Altersverteilung von Harnwegsinfekten in der Bevölkerung dar. Auch der über 80%-ige Anteil von Frauen im untersuchten Patientengut gibt die typische Verteilung einer Harnwegsinfektion bei Frauen und Männern wieder (64,67,91). Ebenfalls repräsentativ ist der erhobene Anteil an Harnwegsinfektionen mit E. Coli von ca. 61%, ein Wert, der sich in vielen bereits zitierten Studien findet. So tritt dieser Harnwegsinfekt bei Frauen deutlich öfter auf als bei Männern (65,9% vs. 38,3%), aus dieser Verteilung erklärt sich auch der in dieser Arbeit gefundene insgesamt hohe Anteil von E. Coli bei der Gesamtheit der Harnwegsinfekte. Bei der Untersuchung des Auftretens von E. coli bei Harnwegsinfektionen in den Altersgruppen unter 75 Jahren im Vergleich zu den über 75 Jahre alten Patienten zeigt sich ein deutlich höheres Auftreten in der Gruppe unter 75 Jahren gegenüber dem Vergleichskollektiv (63,9% vs. 41,2%). Auch diese Feststellung findet bei vielen anderen Autoren Bestätigung (5,16,25).

Wichtig ist hierbei weiterhin, dass bei über 90% der Patientinnen und Patienten kein Fremdkörper im Harntrakt vorhanden war und der überwiegende Anteil ohne antibiotische Vorbehandlung vorstellig wurde.

Der entsprechende Keimnachweis bzw. fehlende Hemmstoffnachweis gelang im vorliegenden Patientengut ebenfalls in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, aber doch bei ca. 20% der Untersuchungen nicht. Nicht erfasst werden konnten bei dieser Auswertung allerdings eventuelle Fehler bei der Gewinnung des Mittelstrahlurins, z. B.

durch unzureichende Aufklärung bei der Uringewinnung. Hier könnte man eventuell mit einer Nachschulung des Personals oder auch einer einfachen aber genauen Beschreibung der Urinabgabe für beide Geschlechter Verbesserungen erreichen.

Therapie

Die Feststellung einer bereits erfolgten Vorbehandlung mittels Antibiotika sollte bei jeder Harnwegsinfektion erfolgen bzw. erfragt werden. Im überprüften Patientengut bestand in über 80% der untersuchten Patientinnen und Patienten keine antibiotische Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Vorstellung, nur bei ca. 16% der Patientinnen und Patienten wurde diese positiv angegeben. Falls eine antibiotische Vorbehandlung der untersuchten Patienten erfolgt war, geschah dies am häufigsten mit Gyrasehemmern oder Cotrimoxazol, gefolgt von Fosfomycin.

Diese zumeist durch Allgemeinmediziner initiierte Standardtherapie gibt somit einen Einblick zu der üblichen antibiotischen Standardtherapie von Harnwegsinfekten in der ambulanten Versorgung im Raum Regensburg. Die beschriebene Therapie mit Gyrasehemmern muss bei der vorliegenden Altersstruktur und dem doch nicht kleinen Anteil an älteren Patienten durchaus kritisch betrachtet werden. So hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bereits einen deutlichen Warnhinweis bzgl. potentieller Nebenwirkungen dieser Antibiotika veröffentlicht (77). Vorausgegangen war eine differenzierte Bewertung dieser Antibiotika durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Diese hatte auf ein ca. 2fach erhöhtes Risiko für Aortenaneurysma bzw. -dissektion aufgrund mehrerer Studien hingewiesen (74,75,76). Bei diesen Studien handelt es sich um große Datenbankstudien, welche das Feststellen seltener Ereignisse ermöglichen. Die Vorteile von Datenbankstudien sind ihre in der Regel geringere Anfälligkeit gegenüber Stichprobenverzerrungen (selection bias) und Erinnerungsfehlern (recall bias). Sie liefern zudem verlässliche Informationen über Arzneimittelverschreibungen im ambulanten Bereich und Diagnosen im Fall der Hospitalisierung. Eine Überprüfung der tatsächlichen Medikamenteneinnahme durch den Patienten ist jedoch nicht möglich und Diagnosestellungen mittels ICD-Codierung können fehlerbehaftet sein. Folglich können die Ergebnisse von Datenbankstudien durch falsche Zuordnungen der Patienten verzerrt sein (misclassification bias). Neben angeborenen Bindegewebsstörungen und den klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck,

Rauchen, Atherosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes sind auch Infektionen selbst ein Risikofaktor für die Entstehung von Aneurysmen (confounding by indication).

Unter Berücksichtigung der Evidenz epidemiologischer und nicht klinischer Studien wurde im PRAC mehrheitlich beschlossen, dass die Inhaber der Zulassung von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen oder inhalativen Anwendung einen Warnhinweis zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen in die Produktinformation aufnehmen sollen. Ärzte und Apotheker wurden mittels eines Rote-Hand-Briefes über dieses neue Risiko informiert. Somit sollten bei der bestehenden Datenlage die bekannten Risiken bei der Verordnung von Fluorchinolonen entsprechend gewürdigt werden. Es ist jedoch festzuhalten, dass der in dieser Arbeit beobachtete Untersuchungszeitraum deutlich vor diesen neuen Erkenntnissen und dem angesprochenen Rote-Hand-Brief lag.

Das vorgefundene Verschreibungs- bzw. Verordnungsmuster gibt aber auch wichtige Hinweise auf bereits bestehende, aber auch potentielle Resistenzen bei den verschiedenen Erregern von Harnwegsinfektionen.

Bei der in dieser Arbeit erfassten Therapie im Rahmen der kalkulierten Antibiose wurden am häufigsten die bereits erwähnten Gyrasehemmer eingesetzt (>70%), gefolgt von Fosfomycin (ca. 18%) und Penicillinen (ca. 2,5%). Cephalosporine spielten in dem Behandlungsschema keine Rolle, auch die Behandlung mit Cotrimoxazol war unbedeutend. Die vorliegenden Daten weisen auf eine hohe Sensibilität der verschiedenen Keime auf die verabreichte Antibiose hin. Zusammengefasst waren nur ca. 2% aller Keime auf die verabreichte Therapie resistent sowie nur 1% der Keime intermediär sensibel. Die Dauer der antibiotischen Behandlung betrug im untersuchten Patientengut in über 60% der Fälle zwischen 3 und 5 Tagen, auch diese Behandlungsdauer findet sich als Vorgabe in den derzeitigen Leitlinien (1,5,12)

Bei den untersuchten Mischinfektionen der Urine wurden sowohl Erst- als auch Zweitkeim identifiziert. Über die Bedeutung von Mischinfektionen des Urins gibt es unterschiedliche Bewertungen (14,17,26,49). So kann man davon ausgehen, dass Mischkeime neben einer ansonsten signifikanten Infektion mit E. Coli im untersuchten Kollektiv eher eine untergeordnete Rolle spielen (83).

Im vorliegenden Patientengut lag aber der Schwerpunkt der Untersuchung auf den sog. Problemkeimen MRSA, ESBL und 3MRGN. Infektionen mit diesen Keimen stellen Therapeutinnen und Therapeuten vor große Herausforderungen wegen der bekannt

problematischen Resistenzentwicklung dieser Keime bei gleichzeitiger hoher Virulenz und Bedrohung der Patientenschaft. Insgesamt waren diese Mischinfektionen im untersuchten Patientengut sehr selten. So fand sich in 6 Fällen (1,2%) ein MRGN, in 14 Fällen (2,5%) ein ESBL Keim, MRSA wurde in keinem Fall gefunden.

Über alle gefundenen Keime hinweg zeigen sich gute Empfindlichkeiten gegenüber Chinolonen und Trimethoprim/Sulfamethoxazol, hohe Resistenzen dagegen bei Penicillinen und Cephalosporinen erster Generation, gutes Ansprechen bei neuen Cephalosporinen, Amoxicillin/Clavulansäure/Sulbactam, aber auch hohe Resistenzen gegenüber neueren Antibiotika.

Resistenzbestimmung Mischinfektionen (sog. zweiter Keim): Bei diesem Teil der Urinkulturen sind zwar die gefundenen Keimzahlen deutlich niedriger, aber es zeigen sich auch unterschiedliche Resistenzlagen. So sind die neueren Antibiotika deutlich wirksamer, Fluorchinolone weiterhin gut ansprechend aber auch die Penicilline zeigen deutlich weniger Resistenzen als bei den Hauptkeimen einer Mischinfektion. Für die Therapie zeigte sich eine hohe Sensibilität (>90%) dieser Keime gegenüber neuen Penicillinklassen wie Piperacillin/Tazobactam, Imipenem und Meronem, zusätzlich auch eine deutliche Sensibilität (>80%) gegenüber Teicoplanin, Vancomycin und Linezolid.

Somit bleibt festzuhalten, dass Mischinfektionen dieser Art mit oralen Antibiotika nur unzureichend zu behandeln sind und die enterale Applikation dann eben auch nur im Rahmen eines stationären Aufenthalts geschehen sollte.

Außerdem empfiehlt sich dringend bei dem bekannt hohen Gefährdungspotential das bereits erwähnte „antibiotic stewardship“. Es bedingt neben dem Nachweis der bakteriellen Infektion die Wahl des geeigneten Antibiotikums, Anpassung der Therapiedauer, Dosierung und Form der Antibiotikagabe (78,80,81). Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) hat hierzu eine eigene S3-Leitlinie erstellt (79), weil eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung ohne Fachkompetenz in Infektiologie und Mikrobiologie kaum mehr gelingen kann.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse bzw. Untersuchung von Harnwegsinfektionen bei weiblichen und männlichen Patienten, welche in der Notfallambulanz der urologischen Universitätsklinik untersucht und behandelt wurden. Somit werden zwar nur vergangene Zustände bzw. Behandlungsschemata abgebildet, diese können aber sehr wohl statistisch ausgewertet werden. Bestimmte Antibiotika (z. B. Chinolone) sollten aus den oben beschriebenen Gründen heute nicht mehr zur Standardbehandlung von Harnwegsinfekten eingesetzt werden, obwohl dies früher in großem Ausmaß der Fall war. Gerade hier zeigt sich aber auch die Sinnhaftigkeit eines „antibiotic stewardship“ mit strenger Überprüfung der Indikation zum Einsatz eines Antibiotikums.

Trotz dieser genannten Limitierungen darf das Patientengut der an Harnwegsinfekten erkrankten Patientinnen und Patienten der Notfallambulanz der urologischen Universitätsklinik Regensburg als repräsentativ für den Raum Regensburg und sein Einzugsgebiet betrachtet werden. Grund hierfür ist die Öffnung und Inanspruchnahme der Ambulanz für alle Bürger des Großraums über 24 Stunden an 7 Tagen unabhängig vom Versicherungsstatus. Insgesamt wurden im Jahr 2015 in der Notaufnahme der Hochschulambulanz der Urologischen Universitätsklinik am Caritas-Krankenhaus St. Josef 507 Patientinnen und Patienten wegen des Verdachts auf eine Harnwegsinfektion vorstellig, der Altersmedian lag bei 37 Jahre alt, der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 101 Jahre alt. Es wurden zunächst die Harnwegsinfekte klassifiziert, es erfolgte die Unterscheidung von komplizierten und nicht komplizierten Urininfektionen sowie die möglichen Einflüsse von Fremdmaterialien im Harntrakt. Nach Identifikation der Infektionskeime wurden Antibiotikaklassen und eingesetzte Antibiotika aufgeführt und untersucht. Es gelang, für die beschriebenen Harnwegsinfektionen Keim- und Resistenzspektren zu erstellen. In dem untersuchten Kollektiv waren 67,4% der nachgewiesenen Keime E. Coli oder andere gramnegative Stäbchenbakterien, gefolgt von Klebsiellen und Enterokokken (je 5,7%), Staphylokokken (4,9%) und Proteusspezien (4,5%). Beim Auftreten von E. Coli bei beiden Geschlechtern trat dieser Harnwegsinfekt-Erreger bei Frauen deutlich öfter auf als bei Männern (71,4% vs. 48,9%), ein Zusammenhang der statistische Signifikanz erreichte ($p=0,003$). Auch in den Altersgruppen unter 75 Jahren und über 75 Jahren zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten dieses Keims in der Gruppe unter 75

Jahren gegenüber dem Vergleichskollektiv (70,3% vs. 46,9%). Auch dieser Unterschied zeigte statistische Signifikanz ($p=0,009$). Bei der überwiegenden Mehrzahl (über 75%) aller Fälle wurde im Rahmen der kalkulierten Antibiose mit Gyrasehemmern behandelt, die Behandlung mit Fosfomycin erfolgte bei 18,6% der Patientinnen und Patienten. Gegenüber dem erst in der Schlussphase des Untersuchungszeitraums in die Austestung aufgenommenen Fosfomycin zeigten die ermittelten Keime dabei mit 100% das höchste Maß an Sensibilität. Aber auch das am häufigsten zur Anwendung gekommene Antibiotikum Ciprofloxacin zeigte mit 90% sensiblen und intermediär sensiblen Fällen eine sehr gute Resistenzlage. Falls eine antibiotische Vorbehandlung der untersuchten Patienten erfolgt war, geschah dies am häufigsten mit Gyrasehemmern oder Cotrimoxazol, gefolgt von Fosfomycin.

Diese zumeist durch Allgemeinmediziner initiierte Standardtherapie gibt somit einen Einblick zu der üblichen antibiotischen Standardtherapie von Harnwegsinfekten in der ambulanten Versorgung im Raum Regensburg. Aus den vorliegenden Ergebnissen können somit auch wichtige Erkenntnisse und Rückschlüsse über Vergleiche bei diesen Harnwegsinfektionen für den nationalen Bereich, insbesondere für das Resistenzverhalten der isolierten Bakterien gezogen werden. Die Notwendigkeit einer lokalen Erfassung von Resistenzen zeigt sich ebenfalls in den bestehenden Leitlinien, in welchen ganz ausdrücklich diese Kenntnis bei der Behandlung von Harnwegsinfekten gefordert wird.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist es gelungen, praktische Handlungsanweisungen für Diagnostik und Therapie ambulant erworbener Harnwegsinfekte erstellen zu können. Sie ermöglicht weiter die Erstellung einer Grundlage für ein „antibiotic stewardship“ bei der regionalen Behandlung dieser Infektionen.

7. Literaturverzeichnis

1. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, et al.: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. S-3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) AWMF-Register-Nr 043/044 2010 [cited 2010 October]; Available from: www.uni-duesseldorf.de/AWMF/
2. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996 Aug 15;335(7):468-74. doi: 10.1056/NEJM199608153350703. PMID: 8672152.
3. Marcon J, Stief C G, Magistro G. Harnwegsinfektionen Was ist gesichert in der Therapie. *Der Internist*. Ausgabe 12/2017. Springer Medizin Verlag
4. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. <https://www.antiinfectives-intelligence.de/de/publikationen-2010-2019.html>
5. Erni S, Huber F. mediX Guideline Harnwegsinfekte Erwachsene. 06/2019. http://www.medix.ch/media/gl_hwi_erwachsene_6-2019_15.8.19_mh.pdf
6. Thalhammer F et al. Consensus Statement. Akuter Harnwegsinfekt. 06/2012. *Medical Dialogue*. http://www.oeginfekt.at/cs-akuter_hwi.pdf
7. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S1-4. doi: 10.1086/318850. PMID: 11171002.
8. COX CE, HINMAN F Jr. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol*. 1961 Dec;86:739-48. doi: 10.1016/s0022-5347(17)65257-1. PMID: 13881887.
9. Nitschke M, Wiehl S, Baer PC, Kreft B. Bactericidal activity of renal tubular cells: the putative role of human beta-defensins. *Exp Nephrol*. 2002;10(5-6):332-7. doi: 10.1159/000065296. PMID: 12381917.
10. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr, Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest*. 1998 Apr 15;101(8):1633-42. doi: 10.1172/JCI1861. PMID: 9541493; PMCID: PMC508744.
11. Dobrindt U. Virulenzfaktoren uropathogener Erreger [Virulence factors of uropathogens]. *Urologe A*. 2010 May;49(5):598-605. German. doi: 10.1007/s00120-010-2251-6. PMID: 20411372.
12. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, Watermann D, Naber KG. Nationale S3-Leitlinie "Unkomplizierte Harnwegsinfektionen" : Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*. 2011 Feb;50(2):153-69. German. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z. PMID: 21312083.

13. Liedl B. (2014) Komplizierte Harnwegsinfektionen. In: Schmelz HU., Sparwasser C., Weidner W. (eds) Facharztwissen Urologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-44942-0_4
14. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):69-76. doi: 10.1093/jac/dkg028. PMID: 12493789.
15. Hof, H.D., Rüdiger, Medizinische Mikrobiologie. Duale Reihe, ed. MLP. Vol. 3. 2005, Stuttgart: Thieme-Verlag.
16. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Mar;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24484571.
17. Wagenlehner FME et al. Harnwegsinfektionen. *Akt Urol* 2014; 45: 135–46.
18. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64. PMID: 13380946.
19. Pezzlo M. Urine culture procedure. In: HDI, editor. *Microbiology procedures handbook.* 2 ed. Washington D.C: American Society of Microbiology. 2004;3-12.
20. Kouri, Timo & Gant, Vanya & Fogazzi, Giovanni & Hofmann, Walter & Hallander, Hans & Guder, Walter. (2000). European Urinalysis Guidelines. *Clinica Chimica Acta - CLIN CHIM ACTA.* 297. 305-311. 10.1016/S0009-8981(00)00256-4.
21. Clarridge, J.E. & Pezzlo, Marie & Vosti, K.L.. (2004). Laboratory diagnosis of urinary tract infections. *Cumitech.* 1-15.
22. Eisenstadt, J. & Washington, J.A.. (1996). Diagnostic microbiology for bacteria and yeasts causing urinary tract infections. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management.* 29-66.
23. Pattaragarn A, Alon US. Urinary tract infection in childhood. Review of guidelines and recommendations. *Minerva Pediatr.* 2002 Oct;54(5):401-13. PMID: 12244278.
24. Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf
25. Gaterman SG et al. Harnwegsinfektionen Qualitätsstandards in der mikrobiologisch infektiologischen Diagnostik, Stuttgart: Urban& Fischer, 2005
26. Guder, W., Ehret, W., Da Fonseca-Wollheim, F., Heil, W., Müller-Plathe, O., Schmitt, Y., Töpfer, G., Wisser, H. and Zawta, B. (2002), Die Qualität diagnostischer Proben. *Laboratoriums Medizin,* 26: 267-283. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0477.2002.02036.x>
27. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med.* 1981 Feb 19;304(8):462-5. doi: 10.1056/NEJM198102193040805. PMID: 7453771.
28. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22 Suppl 2:89-93. doi: 10.1016/s0924-8579(03)00228-0. PMID: 14527778.

29. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(3):277-83. doi: 10.3109/inf.1985.17.issue-3.06. PMID: 4059868.
30. Simon, A., Piechota, H., Exner, M. *et al.* Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen – neue KRINKO-Empfehlung zur Prävention. *Bundesgesundheitsbl.* 58, 515–518 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2139-0>
31. Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiertes Harnwegsinfektionen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015 Jun;58(6):641-50. German. doi: 10.1007/s00103-015-2152-3. PMID: 25824136.
32. Gokula RR, Hickner JA, Smith MA. Inappropriate use of urinary catheters in elderly patients at a midwestern community teaching hospital. *Am J Infect Control.* 2004 Jun;32(4):196-9. doi: 10.1016/j.ajic.2003.08.007. PMID: 15175612.
33. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control.* 2000 Feb;28(1):68-75. doi: 10.1016/s0196-6553(00)90015-4. PMID: 10679141.
34. Piechota H, Brühl P, Hertle L, Sökeland J: Katheterdrainage der Harnblase heute. *Deutsches Ärzteblatt* 97, A-168-174 (2000)
35. Cormio L, Talja M, Koivusalo A, Mäkisalo H, Wolff H, Ruutu M. Biocompatibility of various indwelling double-J stents. *J Urol.* 1995 Feb;153(2):494-6. doi: 10.1097/00005392-199502000-00069. PMID: 7815632.
36. Cormio L, Vuopio-Varkila J, Siitonen A, Talja M, Ruutu M. Bacterial adhesion and biofilm formation on various double-J stents in vivo and in vitro. *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Feb;30(1):19-24. doi: 10.3109/00365599609182343. PMID: 8727860.
37. Mattei, Agostino & Birkhaeuser, Frederic & Baermann, Christian & Warncke, Sebastian & Studer, Urs. (2008). To Stent or Not to Stent Perioperatively the Ureteroileal Anastomosis of Ileal Orthotopic Bladder Substitutes and Ileal Conduits? Results of a Prospective Randomized Trial. *The Journal of urology.* 179. 582-6. 10.1016/j.juro.2007.09.066.
38. Mielke M et al. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiertes Harnwegsinfektionen Aktualisierte Empfehlung der KRINKO Juni 2015
39. Lellig E, Apfelbeck M, Straub J, Karl A, Tritschler S, Stief CG, Riccabona M. Harnwegsinfekte bei Kindern [Urinary tract infections in children]. *Urologe A.* 2017 Feb;56(2):247-262. German. doi: 10.1007/s00120-016-0316-x. PMID: 28154883.
40. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006 Jun;53(3):379-400, vi. doi: 10.1016/j.pcl.2006.02.011. PMID: 16716786.
41. Panknin, H. (2018). Harnwegsinfektionen in der Geriatrie. *ProCare*, 23, 26-28.
42. Girard R, Gaujard S, Pergay V, Pornon P, Martin-Gaujard G, Bourguignon L; UTIC Group. Risk factors for urinary tract infections in geriatric hospitals. *J Hosp Infect.* 2017 Sep;97(1):74-78. doi: 10.1016/j.jhin.2017.05.007. Epub 2017 May 16. PMID: 28526270.
43. Girard R, Gaujard S, Pergay V, Pornon P, Martin-Gaujard G, Bourguignon L; UTIC Group. Risk factors for urinary tract infections in geriatric hospitals. *J Hosp Infect.* 2017 Sep;97(1):74-78. doi: 10.1016/j.jhin.2017.05.007. Epub 2017 May 16. PMID: 28526270.

44. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 2002 Sep;52(482):729-34. PMID: 12236276; PMCID: PMC1314413.
45. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care.* 2007 Mar;25(1):49-57. doi: 10.1080/02813430601183074. PMID: 17354160; PMCID: PMC3389454.
46. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S1-4. doi: 10.1086/318850. PMID: 11171002.
47. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):69-76. doi: 10.1093/jac/dkg028. PMID: 12493789.
48. Hof, H.D., Rüdiger, Medizinische Mikrobiologie. Duale Reihe, ed. MLP. Vol. 3. 2005, Stuttgart: Thieme-Verlag.
49. World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
50. Grabe M et al. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2011. <https://uroweg.org>
51. Wagenlehner F, Hoyme U, Naber K, et al. Therapie der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion. *Urologe A* 2006; 45: 429–32, 434–5.
52. Dobrindt U, Hacker J. Uropathogens and virulence factors. In: Naber KG et al. Hrsg. Urogenital Infections. *Europ Ass Urol* 2010;4–22.
53. Ejmæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011 Apr;58(4):B4187. PMID: 21466767.
54. Spurbeck RR, Stapleton AE, Johnson JR, Walk ST, Hooton TM, Mobley HL. Fimbrial profiles predict virulence of uropathogenic *Escherichia coli* strains: contribution of *ygi* and *yad* fimbriae. *Infect Immun.* 2011 Dec;79(12):4753-63. doi: 10.1128/IAI.05621-11. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21911462; PMCID: PMC3232662.
55. Hunstad DA, Justice SS. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli*. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:203-21. doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134258. PMID: 20825346.
56. Fünfstück R, Wagenlehner FM, Olschläger T, Naber KG. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis [Urinary tract infections: cystitis, pyelonephritis, urosepsis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 Feb;137(5):198-201. German. doi: 10.1055/s-0031-1292886. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22278690.
57. Scherberich, Juergen. (2008). Impact of toll-like-receptors on urinary tract infection. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 37. 9-17.
58. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010 Aug;7(8):430-41. doi: 10.1038/nrurol.2010.101. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20647992.
59. Hörl WH. Harnwegsinfektionen [Urinary tract infections]. *Internist (Berl).* 2011 Sep;52(9):1026, 1028-31. German. doi: 10.1007/s00108-011-2861-0. PMID: 21850538.

60. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*. 2018 Feb;8(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017. PMID: 29424333; PMCID: PMC5880328.
61. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016 Dec;66(12):5575-5599. doi: 10.1099/ijsem.0.001485. Epub 2016 Sep 11. PMID: 27620848.
62. Schleifer, Karl & KLOOS, WESLEY. (1975). Isolation and Characterization of Staphylococci from Human Skin I. Amended Descriptions of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus* and Descriptions of Three New Species: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus xylosus*. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 25. 10.1099/00207713-25-1-50.
63. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9. PMID: 12113866.
64. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011 Apr;58(4):B4187. PMID: 21466767.
65. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis*. 2004 Oct;4(10):631-5. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01147-8. PMID: 15451491.
66. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019 May 2;11:1756287219832172. doi: 10.1177/1756287219832172. PMID: 31105774; PMCID: PMC6502976.
67. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, Helbig S, Vahlensieck W, Naber K, Schmiemann G, Wagenlehner FM. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int*. 2018;100(3):263-270. doi: 10.1159/000486138. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29342469.
68. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 May;107(21):361-7. doi: 10.3238/arztebl.2010.0361. Epub 2010 May 28. PMID: 20539810; PMCID: PMC2883276.
69. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):228-41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21146207.
70. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC4457377.
71. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13. 2011 Apr;(169):1-38. PMID: 21614897.

72. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010 Dec;7(12):653-60. doi: 10.1038/nrurol.2010.190. PMID: 21139641.
73. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov 18;5(11):e010077. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010077. PMID: 26582407; PMCID: PMC4654346.
74. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1839-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5389. PMID: 26436523.
75. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018 Mar 8;360:k678. doi: 10.1136/bmj.k678. PMID: 29519881; PMCID: PMC5842359.
76. AWMF online S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 092-001. gültig bis 30.01.2024
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>
77. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017 Nov;23(11):793-798. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882725.
78. Maegele M, Fröhlich M, Caspers M, Kaske S. Volume replacement during trauma resuscitation: a brief synopsis of current guidelines and recommendations. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017 Aug;43(4):439-443. doi: 10.1007/s00068-017-0771-0. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28243715.
79. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, Huttner B, Islam J, Little P, Pulcini C, Savoldi A, Tacconelli E, Timsit JF, van Smeden M, Wolkewitz M, Bonten MJM, Walker AS, Llewelyn MJ; Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Design of Antimicrobial Stewardship Evaluations. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan;26(1):41-50. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.017. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493472.
80. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Feb 12;8:35. doi: 10.1186/s13756-019-0471-0. PMID: 30805182; PMCID: PMC6373132.
81. Simões AS, Maia MR, Gregório J, Couto I, Asfeldt AM, Simonsen GS, Póvoa P, Viveiros M, Lapão LV. Participatory implementation of an antibiotic stewardship programme supported by an innovative surveillance and clinical decision-support system. *J Hosp Infect.* 2018 Nov;100(3):257-264. doi: 10.1016/j.jhin.2018.07.034. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30071264.
82. Sathiananthamoorthy S, Malone-Lee J, Gill K, Tymon A, Nguyen TK, Gurung S, Collins L, Kupelian AS, Swamy S, Khasriya R, Spratt DA, Rohn JL. Reassessment of Routine Midstream Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol.* 2019 Feb 27;57(3):e01452-18. doi: 10.1128/JCM.01452-18. PMID: 30541935; PMCID: PMC6425166.
83. Mladenović J, Veljović M, Udovičić I, Lazić S, Segrt Z, Ristić P, Suljagić V. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Oct;72(10):883-8. doi: 10.2298/vsp140624078m. PMID: 26665554.

84. Li Y, Ren L, Zou J. Risk Factors and Prevention Strategies of Nosocomial Infection in Geriatric Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019 Feb 25;2019:6417959. doi: 10.1155/2019/6417959. PMID: 30931076; PMCID: PMC6410437.
85. Heppner HJ, Yapan F, Wiedemann A. Urosepsis beim geriatrischen Patienten [Urosepsis in Geriatric Patients]. *Aktuelle Urol.* 2016 Feb;47(1):54-9. German. doi: 10.1055/s-0041-106184. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26916045.
86. Kulchavenya E. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? *Ther Adv Urol.* 2018 Jun 20;10(9):257-262. doi: 10.1177/1756287218783644. PMID: 30116301; PMCID: PMC6088498.
87. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020 Apr;132(3):234-250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31608743.
88. Koksal E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C, Erdinc FS, Ertem G. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol.* 2019 Jan;60(1):46-53. doi: 10.4111/icu.2019.60.1.46. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30637361; PMCID: PMC6318201.
89. Gajdács M, Urbán E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of *Proteae* in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel).* 2019 Jul 11;8(3):91. doi: 10.3390/antibiotics8030091. PMID: 31373311; PMCID: PMC6783862.
90. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016 Oct;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012. PMID: 27780014.

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung.

Abb. 2: Geschlechtsverteilung.

Abb. 3: Nachgewiesene Keimzahlen.

Abb. 4: Nachgewiesenes Keimspektrum.

Abb. 5: Resistenzlage der kalkulierten Antibiose.

Tabelle 1: Risikofaktoren einer Harnwegsinfektion (nach ORENUK-System).

Tabelle 2: Patientendaten.

Tabelle 3: Fremdmaterial im Harntrakt.

Tabelle 4: Antibiotische Vorbehandlung.

Tabelle 5: In der Vorbehandlung gewählte Antibiotika.

Tabelle 6: Leukozyten im Sediment.

Tabelle 7: Erythrozyten im Sediment.

Tabelle 8: Plattenepithelien im Sediment.

Tabelle 9: Hemmstoffnachweis im Urin.

Tabelle 10: Keimnachweis.

Tabelle 11: Keimspektrum.

Tabelle 12: Anteil von Harnwegsinfektionen mit E.coli geschlechtsspezifisch.

Tabelle 13: Keimspektrum von Harnwegsinfekten bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen.

Tabelle 14: Zur kalkulierten Antibiose verwendete Antibiotika (n=436).

Tabelle 15: Resistenzlage E.coli gegenüber anderen Keimen.

Tabelle 16: Resistenzlage der kalkulierten Antibiose.

Tabelle 17: Dauer der antibiotischen Behandlung.

Tabelle 18: Resistenzen bei Mischinfektionen gegenüber verschiedenen Antibiotika.

9. Eidesstattliche Erklärung

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

Berchtesgaden, den 14.09.2021

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Gerd Kunze
Geburtsdatum	07.04.1974
Geburtsort	Plauen

Schulbildung

09/1981 - 03/1985	Grundschule Sigmund Jähn, Klingenthal
03/1985 - 06/1985	Grundschule Hölterschule, Mühlheim/Ruhr
08/1985 - 10/1985	Städt. Gymnasium Heißen, Mühlheim/Ruhr
11/1985 - 06/1994	Rupert-Neß-Gymnasium, Wangen im Allgäu
1994	Abitur

Wehrdienst

01/1995 - 03/1995	Grundausbildung Versorgungsschule List,
04/1995 - 05/1995	Sanitätszentrum des Bundesministeriums für Verteidigung, Bonn
05/1995 - 12/1995	Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abteilung Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie

Hochschulstudium

04/1996 - 06/2001	Studium Zahnmedizin an der Universität Ulm
07/2001	Approbation

Praktische Tätigkeiten

10/2001 - 10/2003	Assistent an der Universitätsklinik Ulm, Abteilung für zahnärztliche Prothetik
10/2003 - 02/2005	Gemeinschaftspraxis Dres. Reulen Blaubeuren
03/2005 - 12/2005	Zahnarzt Zentrum St. Gallen, Schweiz
02/2006 - 09/2008	Praxis Zahnarzt Rebele, Dinkelsbühl
10/2008 - 12/2009	Praxis Dr. Schönwälder, Weißenburg i. Bay.
01/2010 - 12/2010	Praxis Frau Dr. Lulay-Saad, Ipsheim
01/2011 - 06/2018	Praxis Frau Dr. Berger, Dinkelsbühl
seit 09/2018	in eigener Praxis, Berchtesgaden

11. Danksagung

Ich danke ganz herzlich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Otto, meinem Doktorvater, für die Überlassung und die Heranführung an dieses Thema und die kontinuierliche und konstruktive Unterstützung während der Entstehung.

Besonders und herzlichst danke ich auch meinem geschätzten Schwiegervater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Rößler, für seine Motivation zu dieser Arbeit und meiner lieben Frau Marlis für ihre Rücksicht und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Promotion.