

Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
PD Dr. Bernd Rosenhammer  
Urologie

**Auswirkung der perioperativen antibiotischen Prophylaxe auf das  
postoperative Outcome der Sanierung einer Urolithiasis mittels  
Ureterorenoskopie**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Eva-Maria Prey

2024



Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
PD Dr. Bernd Rosenhammer  
Urologie

**Auswirkung der perioperativen antibiotischen Prophylaxe auf das  
postoperative Outcome der Sanierung einer Urolithiasis mittels  
Ureterorenoskopie**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Eva-Maria Prey

2024

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Bernd Rosenhammer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Widbiller
Tag der mündlichen Prüfung:	28. Februar 2024

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Epidemiologie.....	8
1.2 Einteilung der Urolithiasis.....	9
1.2.1 Pathogenese.....	10
1.2.2 Symptomatik .....	11
1.2.3 Diagnostik .....	12
1.2.3.1 Akutdiagnostik.....	12
1.2.3.2 Präoperative Diagnostik.....	14
1.2.4 Therapie.....	14
1.2.4.1 Konservative Therapie .....	14
1.2.4.2 Interventionelle Therapie .....	15
1.2.4.2.1 ESWL .....	15
1.2.4.2.2 Perkutane Nephrolitholapaxie .....	16
1.2.4.2.3 Ureterorenoskopie .....	17
1.2.4.2.3.1 Indikationen .....	18
1.2.4.2.3.2 Komplikationen.....	18
1.3 Allgemeine antibiotische Prophylaxe und Therapie.....	19
1.3.1 Prophylaxe.....	19
1.3.2 Therapie.....	19
1.3.3 Art des Eingriffs.....	20
1.4 Spezifische urologische Antibiotikaprophylaxe .....	20

1.5	Allgemeines zur Resistenzentwicklung.....	21
1.6	Antibiotic Stewardship .....	22
1.7	Fragestellung und Ziele dieser Arbeit .....	24
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv .....	26
2.2	Datengewinnung.....	27
2.3	Beschreibung der Daten.....	27
2.3.1	Patientencharakteristika .....	27
2.3.2	Operative Daten.....	28
2.3.3	Urinstatus und perioperative Antibiose.....	28
2.3.4	Postoperative Komplikationen .....	29
2.4	Statistische Auswertung .....	30
3	Ergebnisse .....	31
3.1	Patientencharakteristika.....	31
3.1.1	Hydronephrose und Dysurie präoperativ .....	33
3.1.2	Eingriff vor URS .....	34
3.1.3	Steinseite, -anzahl und -position .....	35
3.1.4	URS Typ.....	36
3.1.5	Ureterschleuse .....	37
3.2	Postoperative Ergebnisse.....	37
3.2.1	Steinfreiheitsraten in Abhängigkeit bestimmter Faktoren .....	37
3.2.2	Steinzusammensetzung .....	39
3.2.3	Operationszeit und Schleuseneinsatz .....	40
3.2.4	Krankenhausaufenthalt.....	40
3.2.5	Komplikationen postoperativ .....	42

3.2.6	Fieber postoperativ .....	43
3.2.7	Harnableitung postoperativ .....	43
3.2.8	Fragmentierung intraoperativ .....	43
3.3	Perioperative Antibiose .....	44
3.3.1	Präoperative Antibiose .....	44
3.3.2	Intraoperative Antibiose .....	45
3.3.3	Postoperative Antibiose.....	45
4	Diskussion .....	48
4.1	Perioperative Antibiose .....	49
4.2	Vergleichbarkeit der Kohorten .....	52
4.3	Postoperative Komplikationen .....	52
4.4	Limitationen.....	58
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literaturverzeichnis .....	61

# Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic stewardship
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUA	Amerikanische Urologische Assoziation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CFU	colony forming unit (koloniebildende Einheit)
CT	Computertomographie
DJ	Doppel-J-Katheter
EAU	Europäische Assoziation für Urologie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HWI	Harnwegsinfekt
IQR	Interquartilsabstand
MJ	Mono-J-Katheter
mPNL	mini-Perkutane Nephrolitholapaxie
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NoPAP	No perioperative antibiotic prophylaxis (keine perioperative Antibiotikaprophylaxe)
PAP	Perioperative antibiotic prophylaxis (perioperative Antibiotikaprophylaxe)
PNL	Perkutane Nephrolitholapaxie
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SFR	Steinfreiheitsrate
URS	Ureterorenoskopie
WBC	White blood cell count (Leukozytenzahl)

# 1 Einleitung

"Es kann niemanden kalt lassen, dass immer mehr Menschen weltweit an Keimen sterben, die gegen Antibiotika resistent sind." (1) So begründete der ehemalige Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe das rund vier Millionen Euro schwere Bundesförderungsprogramm zum Schwerpunkt *Antibiotika-Resistenzen und nosokomiale Infektionen* im Februar 2017. Ziel des dreijährigen Förderungsprogramms: Die Umsetzung der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie *DART 2020*, welche Maßnahmen bündelt, die zur Reduzierung von Antibiotika-Resistenzen erforderlich sind. (2) Doch nicht nur auf Bundesebene ist man sich des Problems bewusst. Allein in den Ländern der Europäischen Union sterben jährlich circa 25 000 Menschen an schweren Infektionen mit resistenten Bakterien, die in einer Gesundheitseinrichtung erworben wurden. (3) Weltweit nehmen Antibiotikaresistenzen zu und sind laut Robert-Koch Institut eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit dieser Zeit. Jeder Einsatz von Antibiotika fördert die Bildung von Resistenzen – somit liegt es auf der Hand, dass Antibiotika zukünftig nur dann eingesetzt werden dürfen, wenn es unbedingt nötig ist. (4)

Um Resistenzen zu verhindern, sind Praxen und Kliniken angehalten, standardisierte Verfahren in Bezug auf den Antibiotikaeinsatz wissenschaftlich zu hinterfragen. Hier setzt das Forschungsvorhaben der vorliegenden Arbeit an. Diese bezieht sich auf das Verfahren der Ureterorenoskopie, wobei Endoskope zur Sanierung von Nieren- und Harnleitersteinen genutzt werden. Bis zum Jahre 2015 wurde am Caritas-Krankenhaus St. Josef Regensburg eine Antibiotikaphylaxe routinemäßig angewendet, danach wurde auf eine selektive Verwendung im Sinne des Antibiotic Stewardship Program (ABS) umgestellt. Im Zuge dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob ein risikoadaptierter Verzicht auf eine Antibiotikaphylaxe die perioperative Morbidität negativ beeinflusst.

## 1.1 Epidemiologie

Die Harnsteinerkrankung ist ähnlich wie Diabetes mellitus oder Rheuma als Volkskrankheit anzusehen und verzeichnet eine zunehmende Tendenz. (5) In Deutschland lag die Häufigkeit, im Laufe des Lebens einen oder mehrere Harnsteine zu bilden (Prävalenz) im Jahre 2014 bei 4,7 %. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland (Inzidenz des ersten Steins) betrug damals 1,47 %, wohingegen diese 1979 noch bei 0,54 % lag. (5) Die Krankheit tritt weltweit auf. Der sogenannte "stone belt" (Abbildung 1) zeigt die Regionen, in denen die Prävalenzwerte 10-15 % erreichen. (6) Das Auftreten von Harnsteinleiden zeigt eine Assoziation sowohl mit ökonomischer Armut als auch mit Wohlstand. Generell weist die Prävalenz in westlich orientierten Wohlstandsgesellschaften ein hohes Niveau auf. Dies ist häufig auf eine Ernährung zurückzuführen, die reich an Kochsalz und Eiweiß ist, auf einen geringen Alltags-Trinkwasserkonsum und auf einen Mangel an körperlicher Bewegung. Im Gegensatz dazu sind in Entwicklungsländern bevorzugt Infekt-assoziierte Harnsteine häufiger anzutreffen, was vor allem mit einem schlechteren medizinischen Versorgungsstandard und einer verbreiteten Mangelernährung in Verbindung steht. (5) Ebenso unterliegt das Auftreten von Harnsteinerkrankungen dem Einfluss des Klimas. In der koreanischen Stadt Seoul wurde eine deutliche Zunahme der Fälle bei steigenden Temperaturen über 13 Grad Celsius beobachtet, was in einem kausalen Zusammenhang mit einer zunehmenden Dehydratation steht. (7)

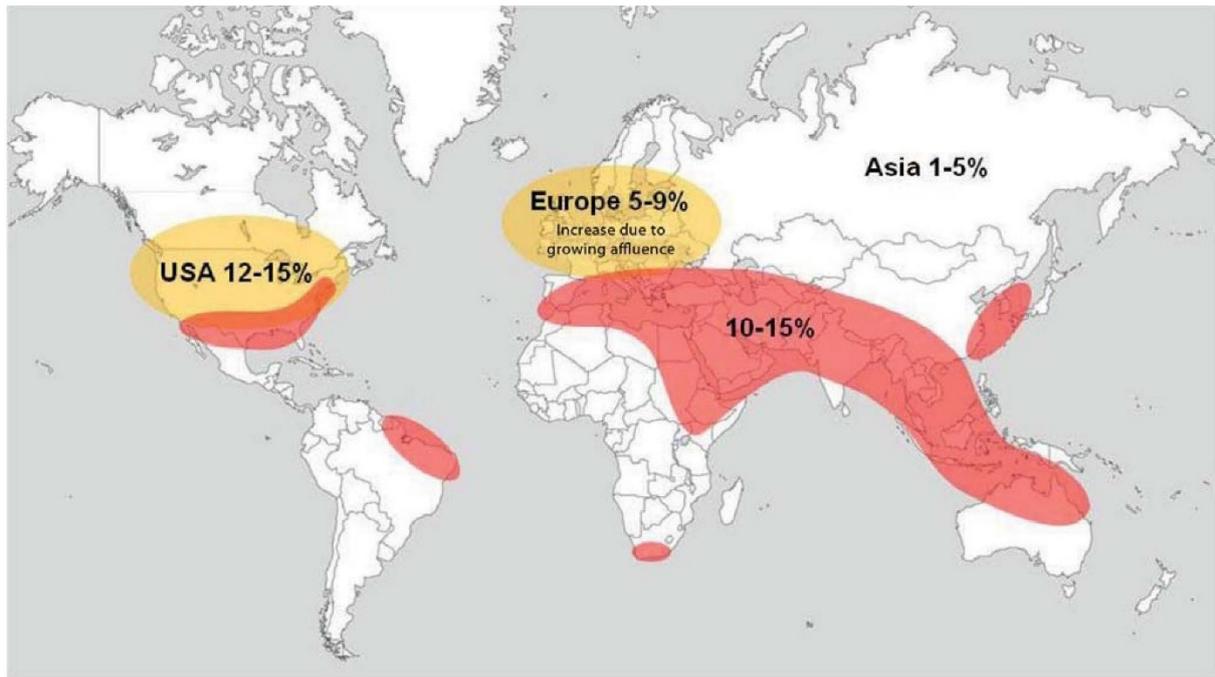


Abbildung 1 "Stone belt" (6)

## 1.2 Einteilung der Urolithiasis

Die Erscheinungsformen der Harnsteinkrankheit variieren je nach Form, Größe und Lage des Steins. Abhängig von seiner Lokalisation werden Nierensteine, Harnleitersteine oder Blasensteine unterschieden. Der Großteil der Harnsteine bildet sich in der Niere und kann sich gegebenenfalls im Harntrakt weiterentwickeln. (5) Primäre Blasensteine entstehen in der Blase aufgrund einer Abflussbehinderung wie der Prostatahyperplasie. (8) Sekundäre Blasensteine entstehen durch Dislokation von Nieren- und Harnleitersteinen in die Blase.

Weitere Klassifikationssysteme unterscheiden nach der Ätiologie und differenzieren Infektsteine von genetisch bedingten, metabolisch verursachten oder medikamenteninduzierten Steinen. Die moderne Klassifikation der Harnsteine erfolgt nach ihrer Mineralart. (5) Chemisch reine, nur aus einer Substanz bestehende Konkremente sind selten. In der Regel handelt es sich bei den Steinen um anorganische Formationen, die hauptsächlich aus Kalziumoxalat oder -phosphat bestehen. Eine geringere Anzahl von Steinen besteht aus organischen Substanzen wie Harnsäure, Zystin oder Xanthin. (8)

Im Folgenden soll geklärt werden, wie es zur Harnsteinbildung kommt, welche Symptommatiken bestehen, welche diagnostischen Mittel zur Verfügung stehen und wie das Harnsteinleiden therapiert wird.

### **1.2.1 Pathogenese**

Voraussetzung der Harnsteinbildung ist eine Übersättigung des Urins mit steinbildenden Substanzen. (5) Zu diesen sogenannten lithogenen Ionen gehören beispielsweise Kalzium, Ammoniak, Phosphat, Oxalat oder Harnsäure. Normalerweise liegen diese gelöst im Urin vor, im Falle einer Übersättigung fallen sie zu Kristallen aus, die sich zunehmend verdichten.

Die Konzentration der steinbildenden Substanzen im Urin wird neben der Diurese von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen die Aufnahme dieser Substanzen durch die Nahrung, ihre intestinale Absorption und die endogene Freisetzung im Körper. Des Weiteren spielen der pH-Wert des Urins, das Urinvolumen und das Vorhandensein von Komplexbildnern eine signifikante Rolle bei der Kristallisation. Zum Beispiel führt ein niedriger Urin-pH dazu, dass Phosphate besser löslich sind, ein größeres Urinvolumen reduziert den Grad der Sättigung, und Komplexbildner können sich mit lithogenen Substanzen verbinden, um lösliche Verbindungen zu bilden, was wiederum die Kristallisation verhindern kann. (8) Neben der Sättigung des Urins mit steinbildenden Substanzen wirken weitere Faktoren auf die Harnsteinbildung ein. Die in Wohlstandsgesellschaften verbreitete Adipositas korreliert mit dem Auftreten von Harnsteinen. Ein Body-Mass-Index größer  $25 \text{ kg/m}^2$  ist mit einem signifikant erhöhten Steinbildungsrisiko verknüpft. Auch eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme führt dazu, dass der Harn stark konzentriert und mit lithogenen Substanzen übersättigt wird. Darüber hinaus fördern neben den typischen Ernährungsgewohnheiten und dem Bewegungsmangel in westlichen Wohlstandsgesellschaften regelmäßig eingenommene Medikamente die Harnsteinbildung. Selten kristallisiert die Medikamentensubstanz selbst aus und bildet sogenannte "drug stones" (z.B. Allopurinol, Sulfonamide, Chinolone). Zusätzlich initiiert längere Immobilisation Knochenumbauvorgänge, die eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin zur Folge haben. Des Weiteren können Infektionen mit sogenannten ureasepositiven Keimen, Störungen der Urodynamik durch Harntraktobstruktion,

Hyperparathyreoidismus sowie die renale tubuläre Azidose verstärkt zur Bildung von Harnsteinen führen. (5)

Etwa 70 % aller Harnsteine Erwachsener enthalten Kalziumoxalat. Diese Steinart korreliert maßgeblich mit Faktoren der Wohlstandsgesellschaft wie Stress, proteinreicher Ernährung und dem verbreiteten Einsatz von Antibiotika. Zu den Infektsteinen zählen Struvitsteine (Magnesiumammoniumphosphat). Harnwegsinfektionen treten bei Frauen aufgrund der kürzeren weiblichen Harnröhre häufiger auf als bei Männern, entsprechend ist das Risiko für Infektsteine drei bis fünf Mal höher. Harnsäuresteine treten in bis zu 15 % der Fälle auf. Diese gelten ähnlich wie die Kalziumoxalatsteine als Wohlstandssteine, da sie mit einem übermäßigen Fleischkonsum und der damit verbundenen hohen Purinaufnahme einhergehen. Zystinsteine sind mit 1 % bis 2 % eine seltene Harnsteinart. Der Zystinsteinbildung liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Transportdefekt im renalen Filtersystem zugrunde. (5)

### **1.2.2 Symptomatik**

Als Kolik werden stärkste, auf spastische Kontraktionen der abdominalen Hohlorgane beruhende, bewegungsunabhängige, wehenartige Schmerzen bezeichnet. (9) Das klinische Erscheinungsbild der Harnsteinerkrankung ist jedoch nicht zwangsläufig mit Koliken verbunden. Steine, die nicht zu einer Obstruktion des Nierenbeckenkelchsystems führen und den Harnfluss nicht behindern, können über längere Zeiträume hinweg asymptomatisch bleiben. Erst wenn eine Obstruktion im Hohlraum auftritt, erhöht sich der hydrostatische Druck, was zu einer Dehnung der Nierenkapsel oder Ureterwand führen kann. (9) Der Kolikschmerz wird im Allgemeinen durch zwei Hauptfaktoren verursacht: Erstens durch die Dilatation des obstruierten Hohlraums, was zu einer Dehnung der Schmerzrezeptoren im Nierenbecken und den Nierenkelchen führt. Zweitens durch die lokale Irritation der Harnleiterwand bzw. des Nierenbeckens, die zu Ödembildung und Freisetzung von Schmerzmediatoren führt. (5)

Parenchym-Verkalkungen und Kelchsteine sind in der Regel asymptomatisch und werden daher als "stumme" Steine bezeichnet. Im Gegensatz dazu können frei bewegliche, oft kleinere Konkrementen im Nierenbecken und Harnleiter den Harnfluss beeinträchtigen und durch die

Verstopfung des Hohlsystems den typischen "Kolikschmerz" hervorrufen. (8) Dieser tritt oft in Ruhe und nachts auf und ist gekennzeichnet durch vernichtenden, an- und abschwellenden Schmerz. Er kann eine unerträgliche Intensität mit einem VAS-Score (visual analogue scale) bis zehn erreichen und dauert von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden. (9) Je nach Steinlokalisierung empfinden die Patienten bestimmte Schmerzen. Flankenschmerzen sprechen für Nierensteine, Mittel- oder Unterbauchschmerzen für Harnleitersteine und Genitalschmerzen für eine Steinlokalisierung im prävesikalen oder intramuralen Harnleiter. Prävesikale Harnleitersteine führen darüber hinaus zu imperativem Harndrang und Pollakisurie. Fieber, Schüttelfrost sowie Brennen beim Wasserlassen deuten auf eine schwere begleitende Harnwegsinfektion (obstruktive Pyelonephritis) hin. (5) Diese tritt häufig auf, wenn eine anhaltende Obstruktion des Harnleiters über einen längeren Zeitraum dazu führt, dass Bakterien aufgrund der eingeschränkten Harnpassage eingelagert werden. Ebenso können Infektsteine, die Bakterien im Stein enthalten, eine Ursache für die Obstruktion darstellen. Dadurch besteht jederzeit die Möglichkeit von septischen Komplikationen bei Harnwegsinfektionen und stauungsbedingten Problemen aufgrund der Harnsteine. Besonders gefürchtet ist dabei der septische Schock. (8) Die zu späte Entlastung der gestauten Niere bei Urosepsis hat eine Letalität von circa 50 %. (5)

### **1.2.3 Diagnostik**

Eine saubere Diagnose ist unabdinglich, um das vermutete Harnsteinleiden differenzialdiagnostisch von anderen Erkrankungen abzugrenzen und im Anschluss eine geeignete Therapie anzustellen. Dabei unterscheidet sich die Notfalldiagnostik bei der Kolik von der präoperativen Diagnostik, bei der interventionelle Maßnahmen bereits beschlossen wurden.

#### **1.2.3.1 Akutdiagnostik**

Zunächst müssen Ernährungsgewohnheiten des Patienten hinterfragt und eine ausführliche Medikamentenanamnese durchgeführt werden. Typisch für die körperliche Untersuchung ist extreme Unruhe des Patienten mit einer sich stets ändernden Körperhaltung, Klopf- und Druckschmerz über der kranken Nierenregion und im Unterbauch, häufig gefolgt von

Erbrechen. Blut und Urinuntersuchung gehören zur Notfalldiagnostik. Bei der Urolithiasis finden sich üblicherweise keine spezifischen Veränderungen im Blut. Eine CRP-Erhöhung kann allerdings auf eine begleitende Harnwegsinfektion hinweisen. Kreatinin und Harnstoff können bei steinbedingter Obstruktion ansteigen. Ein positiver Nachweis von Nitrit im Urin-Schnelltest oder das Vorhandensein von Bakterien im Urinsediment erfordern eine Urinkultur, um den Keim zu identifizieren und seine Resistenz gegenüber Antibiotika zu bestimmen. Wenn der Urin trüb und eitrig ist und zusätzlich Fieber und Schüttelfrost auftreten, deutet dies auf eine mögliche Begleitinfektion hin. Die Untersuchung des Urin-pH-Werts kann auch frühzeitig Hinweise auf die Art des Harnsteins geben. (5)

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Urolithiasis ist nach der körperlichen Untersuchung die Durchführung eines Ultraschalls des oberen Harntraktes die Bildgebung der ersten Wahl. Steine größer fünf Millimeter können in der Niere mithilfe von Ultraschall mit einer Sensitivität von 96 % und Spezifität von 100 % detektiert werden. (9) Meist ist eine Dilatation in über dem Stein gelegenen Harnwegsabschnitten festzustellen. Oft kann der Stein direkt gesehen werden. Auch „röntgennegative“ Steine (Harnsäure) können erkannt werden. (8) Ist eine weitere Bildgebung notwendig, so ist das Nativ-CT (Non-contrast-CT, NCCT) der Standard zur Abklärung des akuten Flankenschmerzes. Bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) kleiner 30, beträgt die Sensitivität für Uretersteine kleiner 3 Millimeter 86 %, für größere Steine sogar 100 %. (9) Dabei werden auch röntgennegative Steine, Stauung und etwaige andere Pathologien der Niere und des Abdomens erkannt. Moderne Dual-CT Verfahren lassen Rückschlüsse auf die Steinzusammensetzung zu. Nachteil hierbei ist die höhere Strahlenbelastung. (8) Teilweise wird eine Abdomenleeraufnahme im Liegen durchgeführt. Diese zeigt rund 80 % der Konkremente als röntgendichte Schatten im Bereich der Harnwege. Sie ist geeignet zur Verlaufsbeobachtung, beispielsweise nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie. (8) Das Ausscheidungsurogramm (AUG) war über lange Zeit der anerkannte Goldstandard in der Diagnostik von Harnsteinen. Allerdings wurde es mittlerweile durch das nativ durchgeführte CT ersetzt. Dieses Verfahren bietet den Vorteil einer dynamischen und morphologischen Darstellung des Harntrakts unter Verwendung von Kontrastmittel. Dadurch können sowohl Harnleiter- oder Nierenbeckentumore nachgewiesen oder ausgeschlossen als auch eine umgehende Planung einer geeigneten Steintherapie

ermöglicht werden. (10) Darüber hinaus lässt die Dynamik der Kontrastmittel-Anflutung und -Ausscheidung Rückschlüsse auf die seitengetrennte Nierenfunktion zu.

### **1.2.3.2 Präoperative Diagnostik**

Für die interventionelle Harnsteinbehandlung ist die Kenntnis der Konfiguration des Hohlsystems erforderlich. Dies macht eine Gabe von Kontrastmittel in der Regel unabdinglich. Geeignete Verfahren sind die intravenöse Urographie, kontrastmittelverstärkte CT sowie in speziellen Situationen (Kinder, Schwangerschaft) die MR-Urographie. (11) Darüber hinaus kommt der retrograden Pyelographie als intraoperative Bildgebung eine bedeutende Rolle zu. (12) Dabei handelt es sich um eine invasive radiologische Abklärung des oberen Harntraktes mit Kontrastmittel, die retrograd (von der Blase zur Niere) erfolgt. Letztere kann unmittelbar vor einer therapeutischen Maßnahme erfolgen, wie einer Doppel-J-Katheter-Einlage oder einer Ureterorenoskopie. (13)

### **1.2.4 Therapie**

Eine medikamentöse Therapie kann einerseits der Analgesie dienen und unter bestimmten Voraussetzungen bis hin zum Steinabgang führen. Nicht immer ist also ein operativer Eingriff notwendig. Die Entscheidung zwischen konservativer Therapie einschließlich medikamentöser Supportivmedikation und interventioneller Steinentfernung basiert neben der Wahrscheinlichkeit eines Spontanabgangs auch wesentlich auf patientenorientierten Faktoren. (9) Eine Harnstauungssituation mit begleitendem Harnwegsinfekt, eine unter Harnstauung eingetretene Nierenfunktionsminderung sowie eine Steingröße über acht Millimeter sind Kontraindikationen der konservativen Steinaustreibung und erfordern interventionelle Maßnahmen. (5)

#### **1.2.4.1 Konservative Therapie**

Die medikamentöse Therapie der Urolithiasis bei akuter Harnsteinkolik beginnt mit einer ausreichenden Analgesie. Bewährt hat sich dabei Metamizol als intravenöses Spasmoanalgetikum, gegebenenfalls unterstützt durch nichtsteroidale Antiphlogistika wie Diclofenac. (5) Ist der Patient nach akuter Therapie schmerzfrei, wird ein spontaner

Steinabgang angestrebt. Insbesondere bei Uretersteinen größer fünf Millimeter wird als konservative Maßnahme die medikamentös expulsive Therapie (MET) empfohlen, da sie die Steinausscheidungsrate erhöhen und die Geschwindigkeit des Spontanabgangs beschleunigen kann. (11) Die MET besteht aus einer Kombination aus kontinuierlicher Analgesie, Tonusminderung des Harnleiters durch Alpha-1-Rezeptorenblocker wie Tamsulosin, einer begleitenden Diurese von 1,5 bis 2 Litern pro Tag sowie einer unterstützenden physikalischen Mobilisation für etwa eine Woche. Wird der Stein hierdurch nicht ausgeschieden, ist eine interventionelle Therapie erforderlich. (5) Grundsätzlich gilt: je größer und proximaler der Stein, desto unwahrscheinlicher ein Spontanabgang. (9)

Therapierefraktäre Koliken können mit einer Harnableitung (Doppel-J-Ureterkatheter oder perkutane Nephrostomie) behandelt werden. (5) Man unterscheidet grundsätzlich zwischen aus dem Körper ausgeleiteten Kathetern (Mono-J-Katheter; Nephrostomie) und im Körper versenkten Ureterschienen (Doppel-J-Katheter). Mono-J-Katheter werden transurethral, die Nephrostomie perkutan transrenal ausgeleitet. Ein durch Obstruktion bedingtes postrenales Nierenversagen sowie eine beginnende Sepsis bei obstruktiv bedingter Pyonephrose können mit der Ureterschiene abgewendet werden. Harnleiterschienen bewirken im Laufe der Zeit eine Dilatation des Harnleiters, was den Abgang eines Harnleitersteins begünstigen kann und sich positiv auf die Erfolgs- und Komplikationsrate vor geplanter URS auswirkt (sogenanntes Pretesting). (14)

### **1.2.4.2 Interventionelle Therapie**

Wenn eine aktive Therapie von Steinen eingeleitet wird, kommen praktisch ausschließlich minimalinvasive Verfahren zur Anwendung: die ESWL, die URS oder die PNL. Faktoren, welche die Entscheidung für ein Therapieverfahren beeinflussen, sind Steingröße, Steinlokalisierung, Steinzusammensetzung (sofern bekannt), Risikofaktoren, Expertise und Patientenpräferenz. (15)

#### **1.2.4.2.1 ESWL**

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) zählt zu den Meilensteinen der modernen Medizin, da sie die offene Steinoperation durch ein schnittfreies perkutanes

Behandlungsverfahren ersetzt hat. (5) Die Therapie basiert auf außerhalb des Körpers erzeugten akustischen Stoßwellen, die das Steinmaterial zertrümmern. Die Indikation umfasst prinzipiell nahezu alle Steine im Harntrakt, unabhängig von deren Größe und Lokalisation. (16) Bei proximalen Harnleitersteinen kleiner 10 Millimeter erzielt die ESWL eine hohe Steinfreiheitsrate (SFR) von 89 %. Nimmt die Größe des Steins zu (größer 10 Millimeter), sowie bei distalen und mittleren Harnleiterkonkrementen, ist die URS in den Erfolgsquoten überlegen. (11) Weitere Faktoren, die eine ESWL Behandlung limitieren, sind eine harte Steinzusammensetzung, ein steiler Unterkelch-Nierenbeckenwinkel, ein enges Infundibulum sowie Adipositas (Haut-Stein-Abstand). Als Kontraindikationen für eine ESWL sind beispielsweise Gerinnungsstörung, Schwangerschaft, nicht eingestellter Hypertonus oder Pankreatitis anzusehen. (11)

Durch die Miniaturisierung und Verbesserung des endoskopischen Instrumentariums und aufgrund der höheren primären Steinfreiheitsraten hat sich im letzten Jahrzehnt ein Paradigmenwandel zugunsten der invasiveren endoskopischen Behandlungsmethoden Ureterorenoskopie (URS) und perkutane Nephrolitholapaxie (PNL) vollzogen. (16)

#### **1.2.4.2.2 Perkutane Nephrolitholapaxie**

Die PNL ist das Verfahren der Wahl bei Nierensteinen ab einer Größe von zwei Zentimetern. (11) Diese können durch die ESWL nicht mehr zufriedenstellend behandelt werden. Die PNL eignet sich außerdem für die Entfernung von nicht weiter desintegrierbaren Fragmenten nach ESWL, in Kombination mit der ESWL bei Ausgusssteinen, bei Nierensteinen in der unteren Kelchgruppe und im Falle einer distalen Obstruktion des ableitenden Hohlsystems bei großer proximaler Steinmasse. (5)

Bei der PNL wird das Nierenbecken unter Röntgen- oder Ultraschallkontrolle durch die Haut angestochen und der Stichkanal anschließend bis auf die Größe des Nephroskops aufbougiert. (8) Nach Einbringen des Nephroskops wird das Steinmaterial mithilfe von Ultraschallsonden oder mittels Lithotriptern zerkleinert. Lithotripter sind schneller in der Desintegration, teilweise ermöglichen sie durch eine integrierte Absaugung die automatische Bergung der Fragmente. Nachteil sind die Größe und dass es nur starre Instrumente gibt. Laserverfahren sind etwas weniger schnell bei der Desintegration großer Steine, Fragmente müssen in einem eigenen

Schritt geborgen werden. Eine Laserfaser ist jedoch sehr viel dünner, daher ist der Einsatz von sehr dünnen Endoskopen und sogar flexiblen Endoskopen möglich. Kleine Fragmente ermöglichen eine einfache passive Ausspülung über den perkutan angebrachten Arbeitskanal. Der Punktionskanal der klassischen PNL hat eine Größe von 24-32 Charr. Darüber hinaus unterscheidet man Mini-PNL (14-22 Ch.), Ultra-Mini-PNL (11-13Ch.) und Mikro PNL (4,8-11 Ch.). (11) Neben dem Vorteil der raschen Steinfreiheit auch bei großer Steinmasse muss bei der PNL das Risiko der Nierentraumatisierung bis hin zum Nierenverlust als maximale Komplikation dieser Behandlungsmethode gesehen werden. (5) Kontraindikationen sind unbehandelte Harnwegsinfektion, Schwangerschaft sowie Gerinnungsstörung. (11)

### **1.2.4.2.3 Ureterorenoskopie**

Die ureterorenoskopische Behandlung der Urolithiasis stellt heute einen der häufigsten urologischen Eingriffe überhaupt dar. (17) Semi-rigide Endoskope erlauben die Exploration des Harnleiters zur Diagnostik und Steintherapie auf retrogradem Weg über die Harnröhre und in die Blase. Durch flexible Endoskope kann praktisch jeder Ort im Harnleiter und im Nierenhohlraum erreicht werden. (5) Das Ureterorenoskop wird entlang eines zuvor eingelegten Drahtes in den Harnleiter eingeführt. Das Einbringen einer hydrophilen Harnleiterschleuse in den Harnleiter kann den Zugang zum Konkrement deutlich vereinfachen und den Operationsablauf beschleunigen. Eine routinemäßige Harnleiterschienung vor geplanter URS ist nicht erforderlich, verbessert jedoch die Steinfreiheitsraten und reduziert das Komplikationsrisiko. (11) Die Indikation zur Einlage einer Harnleiterschiene nach dem Eingriff sollte vom Verlauf des Eingriffs und dem endoskopischen Eindruck abhängig gemacht werden. Besteht zum Beispiel ein ausgeprägtes Steinbett, eine Hämaturie oder ist eine aufwändige Laserlithotripsie im Harnleiter notwendig, sollte die Anlage eher großzügig gestellt werden. (17)

Zur Steinextraktion stehen unterschiedliche Modelle zur Verfügung. Während bei der semi-rigiden Ureterorenoskopie im Harnleiter vor allem unterschiedliche wiederverwendbare Faszangen oder Steinfangkörbchen zum Einsatz kommen, stehen für die flexible Ureterorenoskopie Nitinolkörbchen zur Verfügung. Falls das Konkrement für eine direkte

Extraktion zu groß ist, muss es entsprechend fragmentiert werden. Dabei hat sich der Holmium YAG Laser als Gold-Standard der intrakorporalen ureteroskopischen Lithotripsie etabliert. (11)

#### **1.2.4.2.3.1 Indikationen**

Die Indikationen zur Durchführung einer Ureterorenoskopie sind weit gefasst und umfassen Konkremente in sämtlichen Lokalisationen des Harntraktes. Obwohl auch größere Steine mittels Ureterorenoskopie behandelt werden können, liegt die Domäne dieses Verfahrens vor allem bei Steingrößen bis zwei Zentimeter Durchmesser. Die Steinfreiheitsrate der URS liegt im Falle von distalen Harnleitersteinen bei über 90 %, bei proximalen Harnleitersteinen bei 81 %. Nierensteine der oberen und mittleren Kelchgruppe können beim Ersteingriff in 90 % der Fälle geborgen werden, die der unteren Kelchgruppe zu 79 %. Ein unbehandelter Harnwegsinfekt stellt eine Kontraindikation zur Durchführung einer URS dar. (11) Weitere generelle Kontraindikationen bestehen nicht. (17)

#### **1.2.4.2.3.2 Komplikationen**

Schwerwiegende Komplikationen, bei denen rekonstruktive Folgeeingriffe notwendig werden, sind bei der URS selten und treten bei weniger als 1 % der Fälle auf. So treten intraoperativ in 1,5 % der Fälle Mukosa-Läsion oder Harnleiterperforation auf. (11) Kleinere Harnleiterverletzungen heilen meist folgenlos aus. Bei höhergradigen Läsionen sowie Blutungen muss laut Leitlinie eine Ableitung mittels Harnleiterschiene in Erwägung gezogen werden. Bei circa 6 % der Patienten treten in der unmittelbar postoperativen Phase relevante Probleme wie Fieber (1,1 %), persistierende Hämaturie (2 %) oder kolikartige Schmerzen (2,3 %) auf. Im Falle perioperativen Fiebers kann eine Harnleiterschiene Anwendung finden, um den Harntrakt zu entlasten – darüber hinaus soll eine resistenzgerechte Antibiotikatherapie eingeleitet werden. (11) Spätkomplikationen und langfristige Schäden nach einer Ureterorenoskopie sind selten und treten hauptsächlich in Form von Strikturen auf. Die Inzidenz liegt dabei unter 0,5 %, wobei das Risiko abhängig vom Ausmaß der Manipulation ist. Jede Verletzung des Harnleiters kann prinzipiell zu einer narbigen Striktur führen, aber insbesondere Schäden durch Laserenergie scheinen das Risiko zu erhöhen. (18)

Ein Komplikationsrisiko von bis zu 25 % rechtfertigt die Erbringung der URS im Regelfall unter stationären Bedingungen. Die Dauer der stationären Behandlung muss sich ab dem ersten postoperativen Tag an den Beschwerden und dem Interventionsbedarf des Patienten orientieren. (11)

### **1.3 Allgemeine antibiotische Prophylaxe und Therapie**

Um Infektionen vorzubeugen oder diese zu behandeln, spielen Antibiotika bei interventionellen Eingriffen grundsätzlich eine Rolle.

#### **1.3.1 Prophylaxe**

Die perioperative Antibiotikaprofylaxe ist definiert als eine kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während des operativen Eingriffs zur Vermeidung von postoperativen Gewebeeinfektionen. Ziel ist die Vermeidung von postoperativen Gewebeeinfektionen, sowie bei urologischen Prozeduren auch die Vermeidung von Harnwegsinfektionen. (19)

Die „Single-Shot“-Prophylaxe ist eine einmalige Antibiotikagabe, zum Beispiel bei Operationsbeginn. Bei der Kurzzeitprophylaxe handelt es sich um eine Antibiotikagabe bis maximal 48 Stunden postoperativ. (20) Eine Antibiotikagabe über mehrere Tage postoperativ wird als Langzeitprophylaxe verstanden.

Bei der antibiotischen Prophylaxe ist nicht nur auf die Wahl des richtigen Antibiotikums zu achten, sondern auch auf den richtigen Zeitpunkt der Applikation, auf Wiederholungen während des Eingriffs entsprechend der Halbwertszeit und auf die Dosierung entsprechend der Gewebegängigkeit und des Keimspektrums. (21)

#### **1.3.2 Therapie**

Die Antibiotika-Therapie wird im Gegensatz zur Prophylaxe erst dann gestartet, wenn ein bakterieller Erreger-Befall vorliegt. Es werden drei Therapieformen unterschieden: Die ungezielte Therapie wird nach Eintritt einer Infektion ohne Kulturergebnis bzw. Antibiogramm

eingeleitet. Eine kalkulierte Therapie orientiert sich an den wahrscheinlich zu erwartenden Erregern und deren Empfindlichkeit, ohne dass ein kultureller Nachweis vorliegt. Eine gezielte (testgerechte) Therapie wird nach Infektionseintritt mit bakteriologischem Befund und Antibiogramm-Ergebnis verabreicht. (20)

### **1.3.3 Art des Eingriffs**

Die Indikation zur Antibiotikaprophylaxe wird bestimmt durch die Wundklassifikation in Kombination mit bestimmten Risikofaktoren. (21) Während bei semi-sterilen und kontaminierten Eingriffen eine Antibiotikaprophylaxe unabhängig vom Risikoprofil durchgeführt werden sollte, sind bei sterilen Eingriffen bestimmte Risikofaktoren abzuwägen. (22) Zu den Patienten-bezogenen Risikofaktoren zählen der allgemeine Gesundheitsstatus, der zum Beispiel durch den Index der *American Society of Anaesthesiology* (ASA) angegeben wird. Darüber hinaus zählen dazu allgemeine Faktoren wie Rauchen, hohes Alter, Diabetes mellitus oder starkes Übergewicht. Spezifische Risikofaktoren wie anatomische Abnormalitäten oder Begleitbefunde im Operationsgebiet müssen ebenso berücksichtigt werden. Außerdem muss die Art des Eingriffs bei der Entscheidung über Nutzen und Dauer einer Antibiotikaprophylaxe entscheiden. (19)

### **1.4 Spezifische urologische Antibiotikaprophylaxe**

Obwohl die interventionelle Steintherapie heute zum urologischen Standard gehört, sind postoperative Komplikationen nicht ausgeschlossen. Vor dem Eingriff sollten Hochrisikogruppen identifiziert werden, denn diese sind prädestiniert für postoperative Komplikationen oder Sepsis. (23) Eine präoperative Evaluation der Patienten hinsichtlich einer umfassenden Anamnese und Labortests ist eminent wichtig. (24) So muss beispielsweise eine akute Harnwegsinfektion vor aktiver Steintherapie ausgeschlossen oder eine resistenzgerechte Antibiotikatherapie eingeleitet sein. (11) Doch selbst eine präoperativ sterile Urinkultur schließt postoperative Infektionen nicht aus. (25) Dies macht wiederum deutlich, dass eine angemessene Antibiotikaprophylaxe nicht überflüssig ist.

Aussagekräftige Studien zum Thema Antibiotikaphylaxe in der urologischen Praxis sind, gerade auf dem Gebiet der Ureterorenoskopie, eher spärlich vorhanden. In Zukunft bedarf es daher einem erhöhten Forschungsinteresse auf diesem Gebiet. (26) Die urologische Praxis stützt sich in der Entscheidung über eine angemessene Antibiotikagabe bisweilen auf Leitlinien.

Die Amerikanische Urologische Assoziation (AUA) sowie die Europäische Assoziation für Urologie (EAU) empfehlen für die URS eine einmalige intravenöse „Single-Shot“-Antibiotikaphylaxe bis zu 24 Stunden vor Eingriff, um postoperativen Harnwegsinfektionen entgegenzuwirken. (27, 28) Die deutsche Leitlinie empfiehlt für die URS bei unauffälligen Urinverhältnissen und unkompliziertem OP-Verlauf eine perioperative Antibiotikaphylaxe, wobei bei kleinen distalen Harnleitersteinen und Patienten ohne erhöhtes OP-Risiko auf eine Antibiotikaphylaxe ganz verzichtet werden kann. (11)

Für die PNL empfiehlt die EAU eine „Single-Shot“-Antibiose, um Harnwegsinfekten vorzubeugen. (28) Auch auf Landesebene wird leitliniengemäß eine perioperative Antibiotikaphylaxe für die PNL empfohlen. Bei der ESWL kann dagegen darauf verzichtet werden, sofern keine Infektsteine oder einliegende Fremdmaterialien wie Harnleiterstents vorliegen. (11)

## **1.5 Allgemeines zur Resistenzentwicklung**

Bakterien besitzen die Fähigkeit, durch Spontanmutation und Gentransfer resistente Stämme zu bilden. Antibiotikaresistenz ist also ein natürlicher Mechanismus, der dort auftritt, wo ein Antibiotikum, das normalerweise das Wachstum einer bestimmten Bakterienart unterbinden würde, keine Wirkung mehr zeigt. (3) Gerade für Ältere, Immungeschwächte, Kinder sowie Organtransplantierte kann eine Infektion mit resistenten Erregern und fehlende Medikamente tödlich sein.

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Fleming im Jahre 1928 startete die Ära der Antibiotika. Doch bereits in den Vierzigern zeigten sich durch den flächendeckenden Einsatz unter Soldaten im Zweiten Weltkrieg erste Penicillin Resistenzen. (29) In den ersten Jahren der Antibiotikatherapie konnte auf neu aufgetretene Resistenzen durch Neuentwicklungen reagiert werden. (30) Seit den späten Neunzigern hat die Antibiotikaforschung mit der zunehmenden

Resistenzentwicklung nicht mehr Schritt gehalten. (31) Dies liegt am steigenden Konsum: Zwischen 2000 und 2015 stieg dieser in der Humanmedizin weltweit von 21,1 Milliarden definierten Tagesdosen („defined daily doses“ [DDD]) um 65 %, auf 34,8 Milliarden an. (31) 2017 wurden Antibiotika etwa bei jedem zweiten hospitalisierten Patienten eingesetzt. (30) Urologen tragen nicht unwesentlich zu dieser Entwicklung bei: Laut GERMAP Bericht von 2015 haben Urologen das dritthöchste Antibiotikaverordnungsvolumen (nach Tagesdosen) als Fachgruppe nach HNO- und Kinderärzten. (32) Konsum korreliert mit Resistenzentwicklung: Je mehr Antibiotika eingesetzt werden, desto eher haben Bakterien die Chance, sich anzupassen und weiterzuentwickeln. Insbesondere stellen nosokomiale Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Erregern ein ernst zu nehmendes medizinisches und volkswirtschaftliches Problem dar. (33) Besorgnis erregend erscheint, dass Antibiotika oftmals unbedacht verabreicht werden. Auf EU-Ebene wird geschätzt, dass bis zu 50 % aller Antibiotikagaben in der Humanmedizin nicht notwendig sind und in erheblichem Ausmaß Fehler in der Auswahl, Dosierung und Therapiedauer gemacht werden. (30) Eine Studie aus 2015 konnte zeigen, dass nur in 12,4 % der Fälle die Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe korrekt umgesetzt wurden. (34) Und auch in der interventionellen Urolithiasis-Therapie wird die perioperative Antibiotikaphylaxe oftmals fälschlicherweise prolongiert und nicht als "Single-Shot" eingesetzt. (21)

Antibiotikaresistenz stellt eine zunehmende Bedrohung für die Bevölkerungsgesundheit in der ganzen Welt dar. (3) Der Gebrauch darf nicht mehr wahllos und nur dann stattfinden, wenn er unbedingt erforderlich und aus therapeutischen Gründen angezeigt ist.

## **1.6 Antibiotic Stewardship**

Um den Antibiotikaeinsatz auf das rechte Maß zu organisieren, haben sich Antibiotic Stewardship Programme (ABS) bewährt, die auf verschiedenen Initiativen beruhen. Ziele dieser Programme sind die Optimierung der Antibiotikatherapie für einzelne Patienten, des klinischen Outcomes und die Verringerung lokaler Resistenzraten. Die Reduktion ist nicht Ziel an sich, wird aber durch die meisten Interventionsprogramme vorangetrieben. (30) Besonders prägnant sind die Kernelemente von ABS Programmen in den Empfehlungen der *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) zusammengefasst:

<b>Kernelement (Original)</b>	<b>Erklärung</b>
<b>Hospital Leadership Commitment</b>	Beschäftigung der Führungskräfte mit erforderlichen personellen, technischen und personellen Ressourcen.
<b>Accountability</b>	Klar festgelegte Verantwortung bei Spezialisten.
<b>Pharmacy Expertise</b>	Einbeziehen von Pharmazeuten.
<b>Action</b>	Implementieren von Monitoring-/Feedback-Maßnahmen.
<b>Tracking</b>	Statistisches Erfassen von Antibiotika-Verschreibungszahlen, Therapieerfolgen und aktuellen Resistenzmustern.
<b>Reporting</b>	Rückmeldung von Verbrauchs-/Resistenzdaten an Ärzte, Pflegepersonal und Klinikleitung.
<b>Education</b>	Regelmäßige Fortbildung.

*Tabelle 1: Kernelemente von ABS-Programmen an Krankenhäusern (35)*

Das Prinzip der ABS setzt also auf klinisch-infektiologische, mikrobiologische und pharmazeutische Expertise, kombiniert mit Management-, Forschungs- und Fortbildungsmethoden. Diese Anforderungen gehen zwar oftmals über die Aufgaben des klinischen Alltags hinaus, trotzdem ist die Kosteneffektivität von ABS-Programmen bereits belegt. (36)

Eine ausführliche deutsch-österreichische Leitlinie wurde 2013 unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) mit der S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ formuliert und 2018 überarbeitet. (37) Sie fasst evidenzbasierte Empfehlungen zu Voraussetzungen und wichtigen Komponenten von ABS-Programmen in Krankenhaus zusammen und soll Ärzten in Krankenhäusern beim sachgemäßen Umgang mit Antibiotika unterstützen.

Schneidewind et al. beschäftigten sich mit ABS-Programmen speziell für die Urologie. (33) Sie listen dabei drei Kernthemen auf, die im Fachbereich Urologie im Fokus eines angemessenen Antibiotikaeinsatzes stehen sollten:

Zum einen über den breiten Einsatz von Chinolonen einen hohen Selektionsdruck auf gramnegative Bakterien aus. Entsprechend sollten Fluorchinolone, wie auch Ciprofloxacin, umsichtig im Sinne des ABS eingesetzt werden, und zwar nur nach Sensibilitätsnachweis oder Risikostratifizierung.

Des Weiteren ist für die Diagnostik und Therapie einer Urethritis zwingend eine hochqualitative mikrobiologische Untersuchung indiziert, da die veränderte Resistenzlage eine Anpassung jahrzehntelang bestehender Standards erfordert.

Außerdem muss die perioperative Prophylaxe korrekt durchgeführt werden. Gerade standardisierte elektive Eingriffe sollen im Sinne des ABS kritisch auf die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe hinterfragt werden. (33) Hier setzt auch die vorliegende Arbeit an.

## **1.7 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit**

Es wurde nun bereits mehrfach deutlich, dass steigende Resistenzzahlen gegenüber Antibiotika, verursacht durch ihren übermäßigen und unbedachten Einsatz, eine Bedrohung für die Weltgesundheit darstellen. Da die Urologie als Fachgruppe, wie bereits erwähnt, das dritthöchste Antibiotikaverordnungsvolumen (nach Tagesdosen) aufweist (32), sollte der Antibiotika-Einsatz hier besonders evidenzbasiert und leitlinienkonform stattfinden. Gerade bei einer Volkskrankheit wie dem Harnsteinleiden und damit einhergehenden interventionellen Eingriffen, muss gut erforscht sein, unter welchen Voraussetzungen eine perioperative Antibiotikaprophylaxe im Sinne des Antibiotic Stewardship Programs angemessen erscheint. Im Gegensatz zum Verfahren der PNL, ist die Evidenz im Hinblick auf die URS geringer. (28) Somit besteht hinsichtlich der Ureterorenoskopie ein erhöhtes Forschungsinteresse, um zukünftig klar evidenzbasierte Leitlinien für eine Antibiotikaprophylaxe ausweisen zu können.

Am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg, in dessen Rahmen diese Studie durchgeführt wurde, ist die Antibiotikaprophylaxe für die Ureterorenoskopie im Sinne des ABS ab dem Jahr 2015 adaptiert worden. Demnach ist für die Patienten der Niedrigrisikogruppe auf eine

perioperative Antibiotikaprophylaxe verzichtet worden. Unter Niedrigrisikogruppe werden Patienten verstanden, die präoperativ eine negative Urinkultur aufweisen, keine bekannten Infektsteinbildner sind und keinen Hinweis auf chronisch-rezidivierende Pyelonephritis haben.

Diese neue Therapiepraxis soll nun im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit reevaluiert werden. Durch akquirierte Daten aus den Jahren 2013/2014 und 2018 sowie deren Auswertung im bilateralen Vergleich soll herausgefunden werden, ob ein risikoadaptierter Verzicht auf eine Antibiotikaprophylaxe die perioperative Morbidität negativ beeinflusst.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Im Zuge dieser retrospektiven Arbeit wurden Patienten miteinbezogen, die sich im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2014, sowie vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 am Caritas-Krankenhaus St. Josef einer unilateralen Ureterorenoskopie mit Harnsteinsanierung unterzogen haben. Für die Lithotripsie kam ein 30 Watt Holmium:YAG Laser des Herstellers Dornier MedTech® (Medilas H Solvo®) zur Anwendung. Die perioperative Antibiotikaphylaxe wurde ab dem Jahr 2015 im Sinne der ABS-Empfehlungen von einer routinemäßigen auf eine selektive umgestellt. Vor Adaption an das ABS wurden alle Patienten antibiotisch behandelt. Nach Umstellung wurde der Antibiotika-Gebrauch ausschließlich auf eine testgerechte Therapie bei nachgewiesenem Harnwegsinfekt reduziert. Patienten, die der Niedrigrisikogruppe angehörten, erhielten keine routinemäßige Antibiotikaphylaxe mehr.

In der vorliegenden Studie sollte das postoperative Outcome mit bzw. ohne Antibiotikaphylaxe (AB-Prophylaxe) verglichen werden. Hierfür wurden zwei Kohorten gebildet und miteinander verglichen. Gruppe 1, welche die perioperative-Antibiose-Kohorte (PAP Kohorte) darstellte, ließ sich vor der Umstellung im Jahre 2015 mit routinemäßiger AB-Prophylaxe einer URS unterziehen, während Gruppe 2 als nicht-perioperative-Antibiose-Kohorte (NoPAP Kohorte) ohne routinemäßige perioperative Prophylaxe behandelt wurde. Da sich während der Datengewinnung herausstellte, dass die Anzahl an URS Eingriffen im Laufe der Jahre am Caritas-Krankenhaus St. Josef anstieg, musste für die PAP Kohorte auf Patientenakten aus zwei Jahren zurückgegriffen werden, während sich die NoPAP Kohorte allein aus dem Jahr 2018 gewinnen ließ.

Patienten mit präoperativ nachgewiesenem HWI wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, da bei diesen unabhängig vom ABS immer eine antibiotische Therapie indiziert ist. Der Grund hierfür ist das höhere Risiko postoperativer Infektionen bei präoperativ positiver Urinkultur. (38) Patientenfälle mit unvollständiger Datenlage zur perioperativen Antibiotikabehandlung wurden ebenfalls nachträglich ausgenommen. Außerdem wurden nur einseitige URS Eingriffe berücksichtigt.

## **2.2 Datengewinnung**

Als Grundlage der Datengewinnung dienten die Krankenakten der Patienten, die über das Patienten-Verwaltungsprogramm MCC® (Meierhofer) des Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg bereitgestellt wurden. In den Akten abrufbar waren Anamnesebögen, Arztbriefe, Untersuchungsergebnisse und Operationsberichte, deren Daten in die Studie involviert wurden.

Die Patientenselektion erfolgte durch eine Datenbanksuche nach der Operationscodierung für eine Ureterorenoskopie, OPS Codes 5-550.31/21 sowie 5-562.4/5.

## **2.3 Beschreibung der Daten**

Die Datenbank umfasste 52 Parameter, die individuell für jeden Patienten ausgewertet und zusammengetragen wurden.

### **2.3.1 Patientencharakteristika**

Als grundsätzliche Patienteninformation wurden das Alter zum Operationszeitpunkt, das Geschlecht sowie Größe und Gewicht mit dem daraus resultierenden BMI des Patienten festgehalten.

Des Weiteren wurden aus den Patientenakten neben dysurischen Beschwerden wie beispielsweise Pollakisurie, Algurie oder rezidivierenden Harnwegsinfekten auch die Erkrankung Diabetes mellitus ausgelesen, die pathogenetisch relevant für infektionsbedingte Komplikationen sein kann. Bezüglich regelmäßiger Medikamenteneinnahme wurden Gerinnungshemmer und Immunsuppressiva abgeklärt, da diese für die Operationsplanung von Bedeutung sind.

Die Steinanamnese wurde auf bereits abgeschlossene Steinepisoden und -operationen gescreent. Präoperative Eingriffe wie DJ-Katheter-Einlage, ESWL, PNL oder bisherige URS Eingriffe bezüglich des aktuellen Steinleidens wurden evaluiert und auf ihren Einfluss untersucht.

Alle Patienten erhielten im Rahmen der stationären Aufnahme eine Sonografie, um das Vorliegen einer Hydronephrose abzuklären. Weitere, fakultative diagnostische bildgebende Maßnahmen umfassten CT, die Röntgenleeraufnahme, die Ausscheidungsurographie und die retrograde Urographie. Alle Diagnostikverfahren dienten darüber hinaus zur Bewertung von Steinposition, -anzahl und -seite.

### **2.3.2 Operative Daten**

Bezüglich des Operationsablaufs wurden der URS Typ (flexibel, semirigide oder beides), die Endoskop-Größe in Charr, der präoperative ASA-Score und die Operationszeit erfasst. Ein Operationsabbruch, intraoperative Perforationen des Harnleiters oder Ureters sowie Hämaturien wurden notiert. Das geborgene Steinmaterial wurde bezüglich der Zusammensetzung analysiert. Die postoperative Harnableitung erfolgte mittels Doppel-J- oder Mono-J-Katheter, sowie gegebenenfalls Nierenfistel. Die Größe in Charr und der postoperative Anwendungszeitraum wurden erfasst. Weiterhin wurde jeder Patient auf potenzielle Residualsteine und deren Größe als auch auf Harnstauung postoperativ untersucht. Die postoperative Diagnostik erfolgte mittels Sonografie oder Computertomografie. Eine notwendige Sekundäroperation wurde je nach Art des Eingriffs (ESWL, DJ, PNL, Re-URS) festgehalten.

Laboruntersuchungen wurden bezüglich prä- sowie postoperativer Hämoglobin- (Hb) und Leukozyten- (WBC) Werte sowie Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) für jeden Patienten durchgeführt. Die postoperativ, aurikulär gemessene Temperatur des Patienten wurde erfasst. Eine erhöhte Temperatur  $\geq 38.2^{\circ} \text{C}$  wurde als Fieber konstatiert.

### **2.3.3 Urinstatus und perioperative Antibiose**

Präoperativ wurde eine Urinkultur aus Mittelstrahlurin nach der Clean-catch-Methode angelegt. Hierfür verwirft der Patient den primären Urin und gibt den nachfolgenden Mittelstrahlurin in einen sterilen Becher ab, bis dieser in etwa zur Hälfte gefüllt ist. Der übrige Endstrahlurin wird wiederum verworfen.

Mithilfe des Keimnachweises der Urinkultur wurden die Patienten für die weiterführende Antibiotikatherapie unterteilt. Eine Keimzahl  $\geq 10.000$  CFU (colony forming units)/ml wurde als signifikanter Harnwegsinfekt definiert. Ab dieser Keimzahlmenge wurde der Patient automatisch aus dieser Arbeit ausgeschlossen.

Zeitlich wurde die perioperative Antibiotikagabe in prä-, intra- und postoperativ unterteilt und die Dauer der prä- und postoperativen Antibiose erfasst.

### **2.3.4 Postoperative Komplikationen**

Ein präzises, strukturiertes Klassifikationssystem für die Meldung postoperativer chirurgischer Komplikationen ist von größter Bedeutung. (39) In der vorliegenden Arbeit wurde sich der Clavien-Dindo Klassifikation bedient, welche bei chirurgischen Verfahren am weitesten verbreitet ist. (40) (41) Diese umfasst fünf Hauptkategorien 1-5. Grad 1-2 stellen nur geringe Abweichungen des postoperativen Standardverlaufs dar. Grad 1 erlaubt nur operative Standardmedikamente gegen Brechreiz, Schmerzen und Entzündungen sowie für die Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushalts. Erst bei einer weitergehenden Medikation als auch bei Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung fällt der Komplikationsverlauf unter Grad 2. Ist ein erneuter interventioneller Eingriff notwendig, unter anderem auch eine erneute Steinentfernung, liegt eine Komplikation 3. Grades vor. Wobei hier je nach Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie weiter in 3a und 3b unterteilt wird. Grad 4 umfasst alle lebensbedrohlichen Zustände des Patienten mit intensivmedizinischer Betreuung, wobei man hier wiederum gemäß Einzel- oder Multiorganversagen in 4a und 4b untergliedert. Der therapiebedingte Tod des Patienten stellt eine Komplikation 5. Grades dar. (40) Darüber hinaus kam die PULS-Klassifikation zum Einsatz, ein Klassifikationssystem, das speziell zur Bewertung von ureterorenoskopischen Verfahren angewandt wird. Sie wurde für die standardisierte Beurteilung einer Ureterverletzung und sich ableitenden Empfehlungen für die Platzierung eines Ureterstents nach der Ureterorenoskopie entwickelt. (42)

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics IBM© Version 26.0 (Chicago, IL, USA) umgesetzt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung (englisch standard deviation, *SD*) angegeben, sofern eine Normalverteilung vorlag. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Median mit Interquartilsabstand (englisch: interquartile range IQR) verwendet. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Fisher exact-Test verwendet. Zum Vergleich kontinuierlicher Variablen kam der t-test zur Anwendung, sofern eine Normalverteilung vorlag. Bei Nicht-Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

### 3 Ergebnisse

Der primäre Datensatz mit oben genannten Suchparametern umfasste 375 Patienten, von denen nach Anwendung der genannten Ausschlusskriterien 251 in die Studie mit einfließen. Von den 251 in der Studie betrachteten Patienten waren 173 männlich und 78 weiblich. Es ergaben sich zwei Kohorten, bei der die eine 96 Patienten umfasste, die im Rahmen einer URS routinemäßig perioperative AB-Prophylaxe prä- bzw. intraoperativ erhielten (PAP). 155 Patienten bildeten die zweite Gruppe, der keine Prophylaxe verabreicht wurde (NoPAP).

#### 3.1 Patientencharakteristika

In der NoPAP Kohorte waren 107 Studienteilnehmer männlich (69 %) und 48 weiblich (31 %). Die PAP Gruppe schloss 66 männliche (68,8 %) und 30 weibliche Patienten (31,3 %) ein. Die relative Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Fraktionen war folglich nahezu gleich ( $p=0,963$ ).

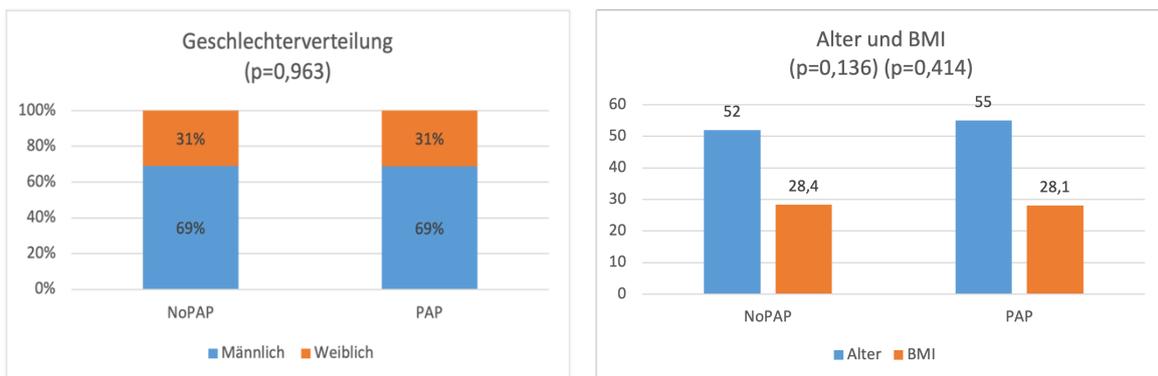


Abbildung 2 Geschlechterverteilung; medianes Durchschnittsalter, bzw. medianer BMI

Das mediane Alter der NoPAP Kohorte lag bei 52 Jahren [IQR: 15], in der PAP Kohorte bei 55 Jahren [IQR: 16]. Damit ergab sich zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich des medianen Alters kein signifikanter Unterschied ( $p=0,136$ ).

Auch beim medianen BMI (Abbildung 2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ( $p=0,414$ ). Der mediane BMI der NoPAP Gruppe lag bei 28,4 [IQR: 6]. Die PAP Patienten wiesen dagegen einen medianen BMI von 28,1 auf [IQR: 6].

Für 249 der insgesamt 251 Patienten waren ASA-Score-Werte dokumentiert (Abbildung 3). In der NoPAP Kohorte befanden sich 32 (21 %) gesunde Patienten (Score 1), in der PAP Kohorte 17 (18 %). 99 der Patienten der NoPAP Kohorte (64,3 %) wiesen leichte Allgemeinerkrankungen (Score 2) auf und waren damit den 54 Patienten der PAP Kohorte in dieser Kategorie prozentual überlegen (57 %). Schwere, aber nicht lebensbedrohliche Erkrankungen (Score 3) waren in der PAP Kohorte relativ gesehen präsenter (24 %) als in der NoPAP Kohorte (14 %). Absolut betrachtet unterschieden sich die Gruppen aber nur in zwei Fällen (21 versus 23 Patienten). ASA Score 4 war in beiden Gruppen ähnlich niedrig verteilt und belief sich auf zwei Patienten der NoPAP und einen Patienten der PAP Kohorte. Alle Unterschiede beim ASA Score stellten sich jedoch als nicht signifikant heraus ( $p=0,210$ ).

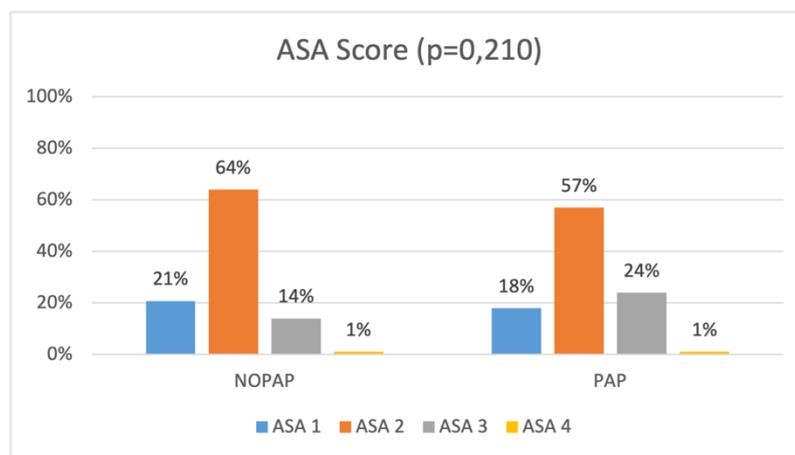


Abbildung 3 ASA Score-Verteilung

Auch in Bezug auf Diabetes mellitus waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen ( $p=0,833$ ). So hatten in der NoPAP Kohorte insgesamt 18 Patienten (11,6 %) und in der PAP Kohorte 12 Patienten (12,5 %) Diabetes. Immunsupprimiert war nur ein kleiner Teil der Patienten. In der NoPAP Kohorte befanden sich insgesamt vier (2,6 %), in der PAP Kohorte nur ein immunsupprimierter Patient (1 %). So ergaben sich auch hier keine statistisch signifikanten Differenzen ( $p=0,396$ ).

Den Anteil derer Patienten, die zum Zeitpunkt der URS Antikoagulanzen einnahmen, verdeutlicht Abbildung 4. So standen 10 % (16 Patienten) der NoPAP und 12 % der PAP Kohorte (11 Patienten) unter einer Medikation mit ASS. Ein Patient der PAP Kohorte nahm Clopidogrel aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer ein, während ein anderer

Patient dieser Kohorte Phenprocoumon einnahm. Ein Patient der NoPAP Kohorte stand zum Zeitpunkt der URS unter NOAK-Therapie. Zwei Patienten der NoPAP Kohorte und ein Patient der PAP Kohorte spritzten Dalteparin. Die Ergebnisse zur Antikoagulation wiesen zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,551$ ).

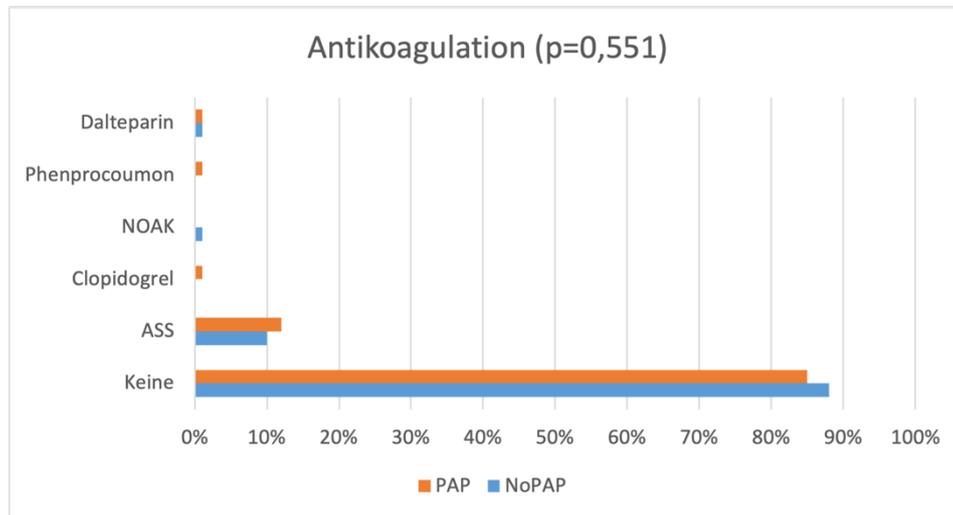


Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der Einnahme von Antikoagulanzen

### 3.1.1 Hydronephrose und Dysurie präoperativ

Der Anteil an Steinträgern, bei denen präoperativ eine Hydronephrose diagnostiziert wurde, war in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,175$ ). In der NoPAP Gruppe bestand bei 41 (27 %) der Patienten eine präoperative Hydronephrose, in der PAP Gruppe bei 33 (35 %) Patienten. In Abbildung 5 ist die Verteilung auf die Hydronephrose-Grade 1 bis 3 veranschaulicht. Bei einem Patienten war keine Angabe über das Vorhandensein einer präoperativen Hydronephrose auffindbar.

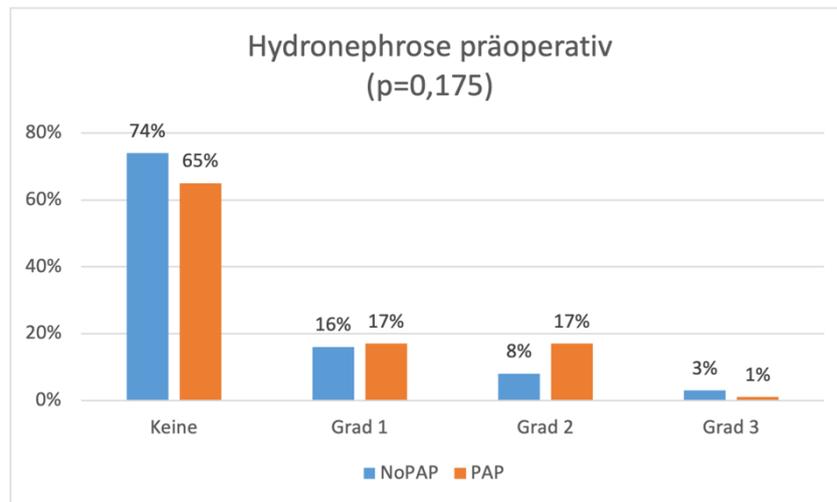


Abbildung 5 Relative Verteilung der Patienten mit präoperativer Hydronephrose

Bezüglich Dysurie wie Pollakisurie oder Algurie traten keine signifikanten Divergenzen auf ( $p=0,260$ ). Dysurie waren in der Mehrheit des Patientenkollektivs nicht vorhanden. Nur bei jeweils 10 Patienten pro Gruppe (6,5 % der NoPAP und 10,4 % der PAP Kohorte) war präoperativ eine Dysurie vorhanden.

### 3.1.2 Eingriff vor URS

Für beide Kohorten resultierte bezüglich der interventionellen Eingriffe vor Durchführung der URS eine ähnliche Verteilung ( $p=0,291$ ). So hatten 30 Patienten der NoPAP Kohorte (19,4 %) und 18 Patienten der PAP Kohorte (18,8 %) keinerlei Voreingriffe zu verzeichnen. Der Großteil der beiden Kohorten hatte sich bereits vor der URS einem endourologischen Eingriff unterzogen, nämlich insgesamt 117 Patienten der NoPAP (75 %) und 68 Patienten der PAP Kohorte (70,8 %). Einem nichtinvasiven Eingriff in Form einer ESWL hatten sich acht Patienten der NoPAP (5,2 %) und zehn Patienten der PAP Kohorte (10,4 %) unterzogen.

Insgesamt war die Mehrheit der Patienten beider Gruppen mit einer präoperativen Harnableitung versorgt ( $p=0,130$ ). Nur rund 30 % beider Gruppen hatten keinerlei Harnableitung vor der URS. Der Großteil hatte präoperativ bereits einen Doppel-J-Katheter gesetzt bekommen, nämlich 70,3 % der NoPAP und 64,6 % der PAP Kohorte. Nur in ein paar

wenigen Fällen wiesen Patienten vor URS eine Nephrostomie auf. Dies war bei einem Patienten (0,6 %) der NoPAP und bei 4 Patienten (4,1 %) der PAP Kohorte der Fall.

### 3.1.3 Steinseite, -anzahl und -position

In der vorliegenden Studie wurden nur einseitige URS Eingriffe berücksichtigt. Innerhalb der NoPAP Kohorte handelte es sich in 45,2 % um eine rechtsseitige, in 54,8 % um eine linksseitige URS, während in der PAP Kohorte 49 % rechts und 50 % der Steine links lagen. Es war somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Steinseite erkennbar ( $p=0,357$ ).

Die mediane Steinzahl belief sich in der NoPAP Kohorte auf 1,75 [IQR: 1,7] und in der PAP Kohorte auf 1,73 [IQR: 1,2]. Statistisch gesehen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Steinzahl ( $p=0,741$ ).

Die relative Verteilung der Steinposition bezüglich Nieren- und Harnleitersteinen zwischen den Kohorten zeigt Abbildung 6, während Abbildung 7 auf die jeweiligen Untergruppen von Nieren- bzw. Harnleitersteinen eingeht.

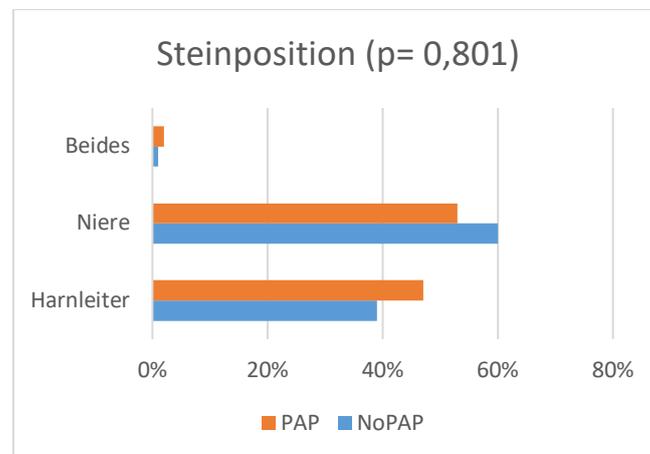


Abbildung 6 Relative Verteilung der Steinposition

Hier zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten. So war hinsichtlich der etwas komplexer zu bergenden Nierensteine ein kleiner Überschuss in der NoPAP Kohorte erkennbar (60 % im Vergleich zu 53 % in der PAP Kohorte), der sich allerdings als nicht signifikant herausstellte ( $p=0,801$ ).

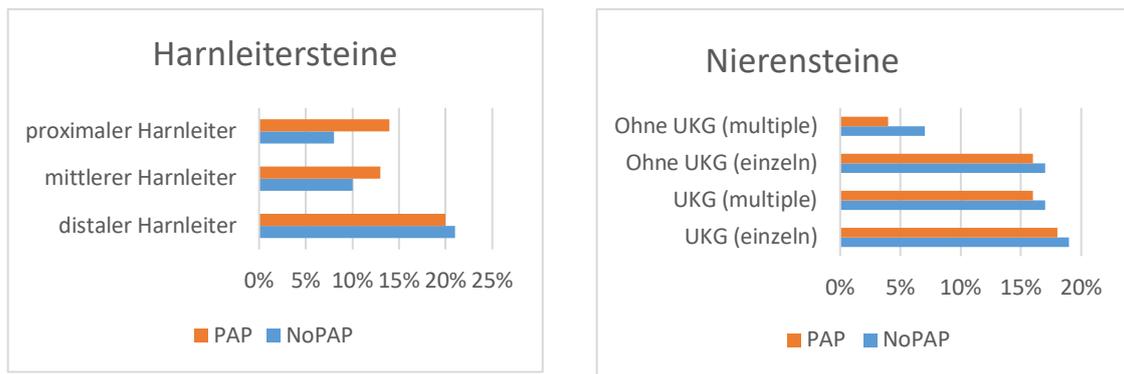


Abbildung 7 Relative Verteilung der Steinposition innerhalb Harnleiter und Niere

Hinsichtlich der definitiven Steinposition lässt sich in Bezug auf Harnleitersteine festhalten, dass sich circa ein Fünftel aller Steine in beiden Kohorten im distalen Ureter manifestierten (21 % in der NoPAP vs. 20 % in der PAP Kohorte). Steine im proximalen Ureter beliefen sich auf 8 % in der NoPAP und 14 % in der PAP Kohorte, während im mittleren Harnleiter 10 % der Steine der NoPAP und 13 % der PAP Kohorte lagen. Nierensteine lagen in der NoPAP Kohorte zu 19 % einzeln, zu 17 % gruppiert in der UKG, während diese zu 18 % gruppiert bzw. zu 7 % singularär in anderen Nierenanteilen als der UKG befanden. Der Anteil an vereinzelt Nierensteinen der UKG lag in der PAP Kohorte bei 18 % (multiple UKG Steine bei 15 %). Nicht UKG Steine der PAP Kohorte kamen zu 16 % vereinzelt, zu 4 % gruppiert vor.

### 3.1.4 URS Typ

Beim URS Typ wurde unterschieden zwischen dem Einsatz eines semirigiden, flexiblen sowie einer Kombination aus beiden Endoskop-Arten. Bei insgesamt einer der 251 Patientenakten war keine Angabe auffindbar. Die Eingriffe wurden mehrheitlich mit dem flexiblen Endoskop durchgeführt, konkret 45,8 % der NoPAP und 49,5 % der PAP Kohorte. Ausschließlich das semirigide Endoskop wurde in 32,3 % bzw. 34,7 % der Fälle verwendet, während eine Kombination beider Endoskop-Typen nur in 21,9 % bzw. 15,8 % der Fälle eingesetzt wurde. Die Ergebnisse zum URS Typ waren statistisch gesehen nicht unterschiedlich ( $p=0,494$ ).

### **3.1.5 Ureterschleuse**

Relativ gesehen fand in circa einem Viertel der Eingriffe eine Ureterschleuse Anwendung. So wurde bei 40 Patienten der NoPAP Gruppe (26 %) und bei 24 Patienten der PAP Gruppe (25 %) im Rahmen der URS eine Schleuse platziert. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war in dieser Kategorie also nicht signifikant ( $p=0,887$ ).

## **3.2 Postoperative Ergebnisse**

### **3.2.1 Steinfreiheitsraten in Abhängigkeit bestimmter Faktoren**

Tabelle 2 zeigt die Steinfreiheitsrate bezogen auf die Steinposition, in Abhängigkeit zwischen den beiden Kohorten. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten ( $p=0,005$ ). Die allgemeine SFR lag in der NoPAP Gruppe bei 89 %, in der PAP Kohorte bei 81 %. Gerade bei den Nierensteinen lag die SFR der NoPAP Kohorte mit 83 % deutlich über der PAP Kohorte (74 %). Ebenso lag die NoPAP Kohorte in Bezug auf Harnleitersteine mit 98 % vor der PAP Kohorte (89 %). Unterteilt man die beiden Regionen in ihre Untergruppen, zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Die SFR bei distalen Harnleitersteinen lag in der NoPAP Kohorte höher als in der PAP Kohorte (97 % vs. 90 %). Ein deutlicher Unterschied zwischen den Kohorten zeigt sich bei multiplen Steinen der unteren Kelchgruppe. Diese konnten innerhalb der NoPAP Kohorte zu 78 % geborgen werden, in der PAP Gruppe nur zu 57 %.

	NoPAP	PAP	p-Wert
<b>Steinfreiheitsrate</b>			
➤ Allgemein	138 (89%)	78 (81%)	<b>p=0,005</b>
➤ Harnleitersteine	60 (98%)	41 (89%)	
➤ Nierensteine	77 (83%)	37(74%)	
➤ beides	1 (100%)	1 (50%)	
<b>Steinfreiheitsrate (Subgruppen)</b>			
<b>Harnleitersteine</b>			<b>p=0,005</b>
➤ proximal	13 (100%)	11 (85%)	
➤ mittel	16 (100%)	12 (100%)	
➤ distal	31 (97%)	17 (90%)	
<b>Nierensteine</b>			
➤ UKG (einzeln)	25 (86%)	13 (77%)	
➤ UKG (multipel)	21 (78%)	8 (57%)	
➤ Ohne UKG (einzeln)	24 (89%)	13 (87%)	
➤ Ohne UKG (multiple)	7 (70%)	3 (75%)	

*Tabelle 2 Steinfreiheitsraten in Bezug auf die Steinposition im Vergleich zwischen NoPAP und PAP Gruppe*

Unabhängig der beiden Kohorten fiel rein bei der Art des Eingriffes ein signifikanter Unterschied bezüglich der Steinfreiheitsrate auf. Unabhängig von PAP/NoPAP Gruppe lag die Steinfreiheitsrate bei der semirigiden URS bei 97 %, bei dem Einsatz eines flexiblen Endoskops bei 81 %, während sie im Falle eines sowohl starren als auch flexiblen Eingriffes bei 81 % lag (p=0,003).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich darüber hinaus unabhängig der Kohorten bei der Steinfreiheitsrate in Abhängigkeit von der Steinposition (p=0,001). So konnte bei Harnleitersteinen generell eine SFR von 95 % erzielt werden, während sich diese bei Nierensteinen auf 78 % beschränkte.

Bezüglich der Steinfreiheitsraten bei Nierensteinen wurde, unabhängig der beiden Kohorten, sowohl zwischen einzelnen Subgruppen der Niere, als auch zwischen multiplen und einzelnen Steinen unterschieden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,005). So erzielten einzelne Steine im Unterepol der Niere mit 88 % die höchste SFR, gefolgt von einzelnen Unterepolsteinen (83 %). Deutlich niedrigere Werte erzielten hingegen multiple Unterepolsteine (71 %).

Die Zahl der sekundären Hilfeingriffe war generell klein und belief sich in der PAP Kohorte höher als in der NoPAP Kohorte. So mussten sich 20 % (19 Patienten) der PAP Kohorte einem Sekundäreingriff unterziehen, während dies in der NoPAP Kohorte bei lediglich bei 3 % (4 Patienten) der NoPAP Kohorte der Fall war. Die meisten Hilfeingriffe der PAP Kohorte wurden anhand der nicht invasiven Stoßwellenlithotripsie durchgeführt (7 Patienten; 36 %), gefolgt von einer sekundären URS (6 Patienten; 32 %), einer PNL (3 Patienten; 16 %) und dem Einsatz einer DJ-Harnleiterschiene (3 Patienten; 16 %). In der NoPAP Kohorte kam in 2 der insgesamt 4 Patienten-Fälle (50 %) die URS zum Einsatz, sowie jeweils einmal eine PNL und ESWL (je 25 %).

### 3.2.2 Steinzusammensetzung

Hinsichtlich der Steinzusammensetzung lässt sich festhalten, dass eine Steinartbestimmung in der PAP Kohorte zu 71 % (68 Patienten) ausblieb, während diese in der NoPAP Kohorte in nur 25 %, also bei 38 Patienten, nicht durchgeführt wurde. Insgesamt zeigt sich, dass der Großteil aller Steine in beiden Gruppen Kalziumoxalatsteine waren (65 % der NoPAP und 54 % der PAP Kohorte). Den zweiten Platz belegten Harnsäuresteine (15 % NoPAP- und 21 % PAP Kohorte). Die restlichen Steine bestanden aus Zystin (3 % NoPAP bzw. 14 % PAP Kohorte) und Apatit (15 % NoPAP und 11 % PAP Kohorte). Infektsteine aus Ammonium/Struvit waren ausschließlich in zwei Fällen der NoPAP Kohorte (2 %) detektierbar. (Abbildung 8)

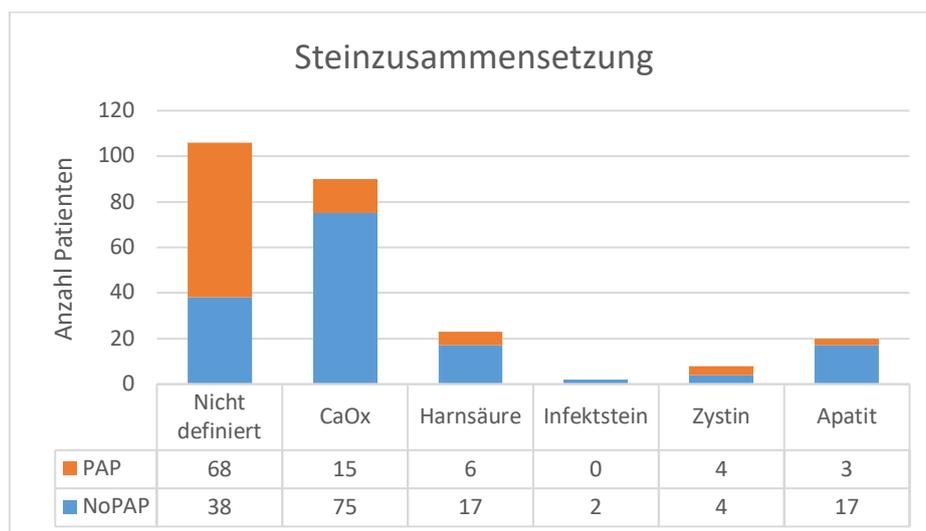


Abbildung 8 Absolute Verteilung der Steinart auf die Anzahl der Patienten in den Kohorten

### 3.2.3 Operationszeit und Schleuseneinsatz

Die mediane Operationszeit betrug in der NoPAP Kohorte 39 Minuten [IQR: 25], während diese in der PAP Kohorte bei 64 Minuten lag [IQR: 33]. Bezüglich der medianen Operationszeit zeigte sich zwischen den beiden Kohorten ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Beim Einsatz einer Ureterschleuse verlängerte sich die mediane Schnitt-Naht Zeit. Dann betrug sie in der NoPAP Gruppe 60 Minuten [IQR: 25], in der PAP Gruppe sogar 80 Minuten [IQR: 29]. Der Einsatz einer Schleuse zeigte sich in 26 % der untersuchten Fälle. Wenn eine solche zum Einsatz kam, dann vorwiegend zur Steinbergung aus der unteren Kelchgruppe ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 9). Allerdings stieg der Schleuseneinsatz mit steigender Steinzahl signifikant ( $p=0,007$ ) an. So wurden im Falle von einem oder zwei Steinen in 20 % eine Schleuse verwendet, wohingegen sich der Einsatz bei vier Steinen bereits auf 40 % belief.

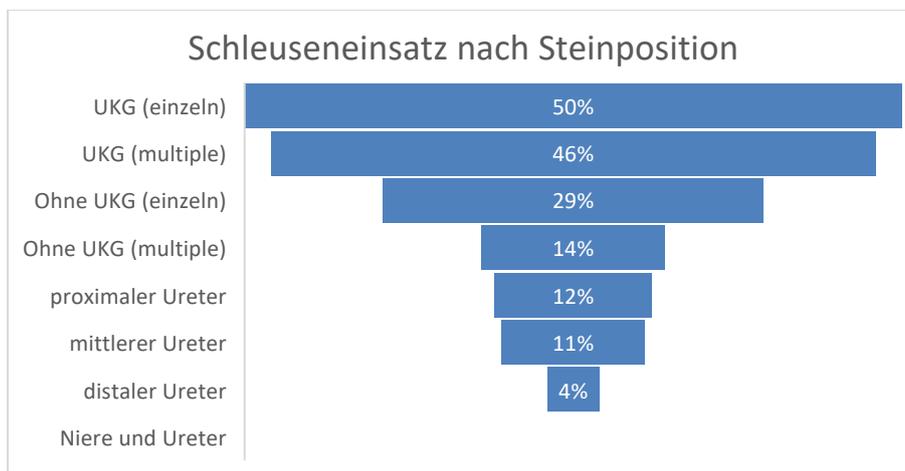


Abbildung 9 Relative Verteilung des Schleuseneinsatzes nach Steinposition

### 3.2.4 Krankenhausaufenthalt

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts lag in der NoPAP Kohorte bei 1,88 Tagen [IQR: 0,8], innerhalb der PAP Kohorte bei 1,9 Tagen [IQR: 1]. Zwischen den beiden Kohorten zeigte sich statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,667$ ).

	NoPAP (n=155)	PAP (n=96)	p-Wert
<b>Mediane Operationszeit [min]</b>	39 [IQR: 25]	64 [IQR: 33]	p<0,001*
<b>Medianer Krankenhausaufenthalt [d]</b>	1,88 [IQR: 0,8]	1,9 [IQR: 1]	p=0,667*
<b>Steinposition</b>			p=0,801#
➤ Harnleiter	60 (39%)	44 (47%)	
➤ Niere	93 (60%)	50 (53%)	
➤ Niere+Harnleiter	2 (1%)	2 (2%)	
<b>Steinanzahl, median</b>	1,75 [IQR: 1,7]	1,73 [IQR: 1,2]	p=0,741*
<b>Anwendung Schleuse</b>	40 (26%)	24 (25%)	p=0,887#
<b>URS Typ</b>			p=0,494#
➤ Semirigide	50 (32%)	33 (34%)	
➤ Flexibel	71 (46%)	47 (50%)	
➤ beides	34 (22%)	15 (16%)	
<b>Steinfreiheitsrate</b>			p=0,005#
➤ Allgemein	138 (89%)	78 (81%)	
➤ Harnleitersteine	60 (98%)	41 (89%)	
➤ Nierensteine	77 (83%)	37(74%)	
➤ beides	1 (100%)	1 (50%)	
<b>Steinfreiheitsrate (Subgruppen)</b>			p=0,005#
<b>Harnleitersteine</b>			
➤ proximal	13 (100%)	11 (85%)	
➤ mittel	16 (100%)	12 (100%)	
➤ distal	31 (97%)	17 (90%)	
<b>Nierensteine</b>			
➤ UKG (einzeln)	25 (86%)	13 (77%)	
➤ UKG (multipel)	21 (78%)	8 (57%)	
➤ Ohne UKG (einzeln)	24 (89%)	13 (87%)	
➤ Ohne UKG (multiple)	7 (70%)	3 (75%)	
<b>Steinbergung</b>			p<0,001#
➤ Im Ganzen	99 (65%)	26 (27%)	
➤ Fragmentiert	54(35%)	69 (72%)	
➤ unbekannt	-	1 (1%)	
<b>Fieber post-OP</b>	3 (2%)	1 (1%)	p=0,589#

Tabelle 3 Postoperative Ergebnisse

Legende: \*Mann-Whitney-U-Test; #Fisher exact-Test; statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt

### 3.2.5 Komplikationen postoperativ

Im postoperativen Komplikationsverlauf traten keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,159$ ). So blieben 93,8 % der PAP Kohorte und 91 % der NoPAP Kohorte von postoperativen Komplikationen verschont. Sieben NoPAP Patienten (4,5 %) verzeichneten Grad-1-Komplikationen, gegenüber einem Patienten (1 %) der PAP Kohorte. Grad-2-Komplikationen zeigten insgesamt sechs Patienten (3,9 %) der NoPAP Kohorte und zwei PAP-Patienten (2,1 %). Die nächsthöhere Komplikationsstufe Grad 3 erreichte ein gering höherer Anteil der PAP Kohorte mit insgesamt drei Patienten (3,1 %) gegenüber einem Patienten aus der NoPAP Kohorte (0,6 %). Grad-4- oder -5-Komplikationen kamen in keiner der beiden Gruppen vor.

	NoPAP	PAP
<b>Keine Komplikation</b>	141 (91%)	90 (93,8%)
<b>Grad 1</b>	7 (4,5%)	1 (1%)
<b>Grad 2</b>	6 (3,9%)	2 (2,1%)
<b>Grad 3</b>	1 (0,6%)	3 (3,1%)
<b>Grad 4-5</b>	0	0
<b>Gesamt</b>	155	96

*Tabelle 4 Postoperative Komplikationen nach Clavien Dindo*

Komplikationen nach PULS waren in 92,4 % der verarbeiteten Fälle angegeben. Auch diesbezüglich traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten auf ( $p=0,206$ ). Der Großteil belief sich bei der Erhebung auf PULS Grad 0, den 88 % der NoPAP und 84 % der PAP Kohorte aufwiesen. PULS 1 war in 11 % bzw. 10 % erreicht worden. Einzig in Komplikationen der PULS 2 gab es einen leichten Anstieg der PAP Kohorte, die mit 5 % über dem Wert der NoPAP Kohorte lag (1 %). PULS 3 wurde nur in rund 1 % je Gruppe erreicht. Der Klasse PULS 4 war kein Patientenfall zuzuordnen.

### **3.2.6 Fieber postoperativ**

Für das postoperative Auftreten fieberhafter Temperaturen  $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$  zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,589$ ), wobei dieser Parameter bei insgesamt 9 Patienten (3,6 %) nicht angegeben war. Der Großteil aller Patienten beider Kohorten wies postoperativ keine fieberhaften Temperaturen auf (rund 98 %). Lediglich 3 Patienten der NoPAP Kohorte (2 %) und ein Patient der PAP Kohorte (1,1 %) zeigten postoperativ fieberhafte Temperaturen. Es konnte festgestellt werden, dass alle 4 Patienten, die postoperativ auffieberten einen vorangegangenen endourologischen Eingriff über sich ergehen ließen ( $p=0,481$ ). Außerdem lagen bei keinem Fieberpatienten Infektsteine vor, sondern jeweils in zwei Fällen Kalziumoxalat oder Harnsäuresteine.

### **3.2.7 Harnableitung postoperativ**

Die Ergebnisse zur postoperativen Harnableitung zeigten hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Auffallend zeigten sich Unterschiede innerhalb der Kohorten bezüglich Doppel-J und Mono-J Katheter. So bekamen 65 Patienten (67,7 %) der PAP Kohorte einen Doppel-J Katheter gelegt, während dies nur bei 31 Patienten (20,1 %) der NoPAP Patienten der Fall war. Diese bekamen vorwiegend eine postoperative Mono-J-Schiene gelegt, nämlich insgesamt 114 Patienten (74 %), während nur 14 Patienten (14,6 %) der PAP Kohorte eine solche erhielten. Zwei Patienten der PAP Kohorte (2 %) waren über eine Nierenfistel abgeleitet, welche bereits in einem vorangegangenen Eingriff eingebracht wurde. Der Anteil derer, die keinerlei Harnableitung erhielten, war in der PAP Kohorte relativ gesehen mit 14,6 % höher im Vergleich zur NoPAP Kohorte (5,8 %). Bei einem Patienten der NoPAP Gruppe war der Parameter nicht notiert.

### **3.2.8 Fragmentierung intraoperativ**

Bezüglich der Steinbergung ergaben sich hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Der Großteil der zu behandelnden Steine aus der NoPAP Kohorten wurden in toto mittels Steinfangkörbchen geborgen, nämlich bei 99 Patienten (65 %), während in der PAP Kohorte

nur bei 26 Patienten (27 %) der Stein direkt geborgen werden konnte. Hier wurden die Steine vorwiegend mittels Lithotripter zertrümmert und anschließend geborgen, nämlich bei insgesamt 69 Patienten (72 %). Zwei Patientenfälle der NoPAP und ein Patient der PAP Gruppe blieben hinsichtlich dieses Parameters undefiniert.

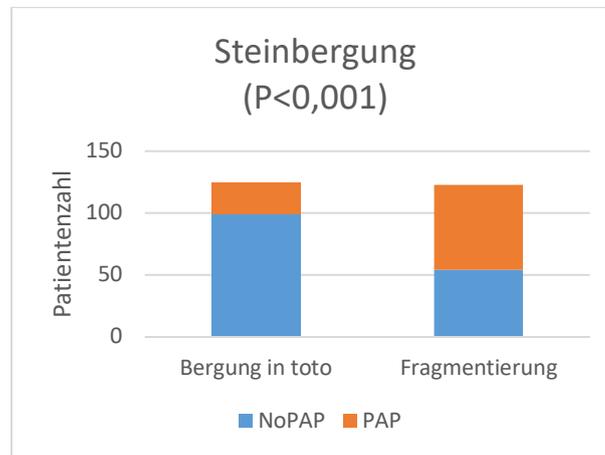


Abbildung 10 Art der Steinbergung zwischen den Kohorten, bezogen auf die Patientenzahl

### 3.3 Perioperative Antibiose

Durch die Umstellung der Antibiotika-Prophylaxe im Sinne des ABS erhielten Patienten der NoPAP Kohorte weder prä- noch intraoperativ Antibiotika. In der PAP Kohorte erfolgte dagegen noch eine solche AB-Prophylaxe. So erhielten 51 der 96 Patienten (53,1 %) eine präoperative und 68 Patienten (70,8 %) eine intraoperative Single-Shot-Antibiose. Die Antibiose erfolgte ausschließlich kalkuliert. Die Wahl der Substanzgruppen in der PAP Gruppe unterschied sich je nach Art der Antibiose.

#### 3.3.1 Präoperative Antibiose

Die mediane Dauer der präoperativen Antibiose belief sich auf 2,5 Tage [IQR: 1]. Die Wahl der Substanzklasse zeigt Tabelle 5. Als Mittel der Wahl für die präoperative Prophylaxe zeigte sich Ciprofloxacin mit 70 %. Darauf folgten die Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure mit 12 %, Cotrimoxazol mit 6 % sowie Amoxicillin (4 %) und mit je 2 % Cefpodoxim, Cefuroxim, Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon.

### 3.3.2 Intraoperative Antibiose

Als intraoperative Single-Shot Prophylaxe kam als erste Wahl Cotrimoxazol zum Einsatz (31 Patienten, 46 %), bei 20 Patienten Ciprofloxacin (29 %) und bei fünf Patienten (7 %) Cefazolin. Weitere verabreichte Substanzen waren Ceftriaxon (4 Patienten, 6 %), Amoxicillin/Clavulansäure (2 Patienten, 3 %), Ampicillin/Sulbactam (2 Patienten, 3 %), Cefuroxim (2 Patienten, 3 %), Amoxicillin (1 Patient, 2 %) sowie Piperacillin/Tazobactam (1 Patient, 2 %).

Antibiotika	Präoperativ	Intraoperativ
<b>Anzahl der Patienten</b>	51 (53%)	68 (71%)
<b>Rangliste verwendeter Antibiotika</b>	1. Ciprofloxacin (70%) 2. Amoxicillin/Clavulansäure (12%) 3. Cotrimoxazol (6%)	1. Cotrimoxazol (46%) 2. Ciprofloxacin (29%) 3. Cefazolin (7%) 4. Ceftriaxon (6%)
<b>Indikation</b>	kalkuliert	kalkuliert
<b>Dauer, median [d]</b>	2,5 [IQR: 1]	Single Shot

Tabelle 5 Charakteristika der kalkulierten Antibiose in der PAP Kohorte

### 3.3.3 Postoperative Antibiose

61 Patienten (64 %) der PAP Kohorte bekamen postoperativ eine durchweg kalkulierte Antibiotikatherapie verabreicht. In der NoPAP Kohorte wurden 13 Personen postoperativ antibiotisch behandelt (8,7 %). Davon wurden 12 Patienten kalkuliert und ein Patient testgerecht mit Cotrimoxazol bei postinterventionell nachgewiesenem HWI therapiert.

<b>Antibiotika postoperativ</b>	<b>NoPAP</b>	<b>PAP</b>
<b>Anzahl der Patienten mit Antibiose</b>	13 (8%)	61 (64%)
<b>Anzahl der Patienten ohne Antibiose</b>	142 (92%)	35 (36%)
<b>Rangliste verwendeter Antibiotika</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciprofloxacin (58%)</li> <li>2. Amoxicillin/Clavulansäure (25%)</li> <li>3. Cefpodoxim; Piperacilin+Tazubactam; Cotrimoxazol (je 8%)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciprofloxacin (62%)</li> <li>2. Cotrimoxazol (15%)</li> <li>3. Amoxicillin/Clavulansäure (5%)</li> <li>4. Ceftriaxon (4%)</li> <li>5. Amoxicillin; Cefpodoxin (je 3%)</li> </ol>
<b>Indikation</b>		
➤ Kalkuliert	12 (92%)	61 (100%)
➤ Testgerecht	1 (8%)	

*Tabelle 6 Antibiotika postoperativ*

In Tabelle 6 wird genauer auf die Hintergründe der postoperativen Antibiose in der NoPAP Gruppe eingegangen. Der Großteil der Patienten mit postoperativer Antibiose aus der NoPAP Kohorte erhielt diese aufgrund geplanter Re-Operation bei Residualsteinen (insgesamt 9 Patienten; 69 %). Weitere Indikationen für postoperative Antibiose waren postoperatives Fieber > 38,2°C in drei Patientenfällen (23 %) sowie der intraoperative Verdacht auf einen Harnwegsinfekt in einem Fall (8 %).

<b>Anzahl der Patienten</b>	155 (100%)
➤ <b>Antibiose</b>	<b>13 (8%)</b>
➤ <b>Keine Antibiose</b>	<b>142 (92%)</b>
<b>Grund der Antibiotikagabe</b>	
➤ <b>Geplante Re-OP bei Residualstein</b>	9 (69%)
➤ <b>Postoperatives Fieber (&gt;38,2 °C)</b>	3 (23%)
➤ <b>Intraoperativ Verdacht auf Harnwegsinfekt</b>	1 (8%)
<b>Dauer der Antibiotikagabe, median [d]</b>	6 [IQR: 12]

*Tabelle 7 Antibiose in der NoPAP Gruppe*

Die mediane Dauer der postoperativen Antibiose belief sich in der NoPAP Gruppe im Falle der kalkulierten Antibiose auf 6 Tage [IQR: 12], im Falle der spezifischen Antibiose auf 5 Tage [IQR: 1]. In der PAP Kohorte betrug die mediane Dauer der postoperativen Antibiose 3 Tage [IQR: 6].

## 4 Diskussion

Einerseits werden Antibiotikaresistenzen als eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit dieser Zeit gesehen. (4) Andererseits kommen Antibiotika in Deutschland mit jährlich geschätzt 700 bis 800 Tonnen immer noch übermäßig zum Einsatz. (38) Urologen belegen im Antibiotika-Verordnungsvolumen den zweiten Platz, wobei dieses gesteigerte Verschreibungsverhalten oft ohne evidenzbasierten Hintergrund erfolgt. (43)

Am Beispiel der Ureterorenoskopie wird deutlich, dass es bestehenden Leitlinien für die Antibiotikaphylaxe an Evidenz mangelt, obwohl die URS mittlerweile zu einem der häufigsten urologischen Eingriffe überhaupt zählt. (17) Einerseits existieren Leitlinien wie die der Amerikanischen Urologischen Assoziation (AUA) oder der Europäischen Urologischen Assoziation (EAU), welche eine Einzeldosis Antibiotika für die URS anraten. (44, 45) Andererseits dokumentierten Greene et al., dass knapp 70 % der behandelnden Urologen für die URS zusätzlich zu der von der Leitlinie empfohlenen AB-Phylaxe weitere Antibiotika verschreiben – ohne Notwendigkeit. (46) Sicherlich liegt Prävention vor Risiko, doch ist die URS als sichere und effektive Operationsmethode bekannt. (11, 47) So beschränken sich infektiöse Komplikationen wie Fieber und Urosepsis laut Leitlinie auf rund 1 %. (11) Eine entsprechend flächendeckende Antibiotika-Einsparung wäre an dieser Stelle also sicherlich angemessen und realistisch. Der sehr unterschiedlich praktizierte Antibiotika-Einsatz behandelnder Urologen im Falle der URS zeigt, dass es an Evidenz publizierter Leitlinien zu endourologischen Verfahren mangelt. (46, 48) Hofstetter nennt Aspekte für die kontroverse Antibiotikaphylaxe in der Urologie:

1. Fehlende prospektive randomisierte Studien
2. Schlechtes Studiendesign
3. Verwechslung der Begriffe Bakteriurie und Infektion
4. Mangelnde Unterscheidung zwischen Phylaxe und Therapie
5. Nichtbeachtung von Risikofaktoren

6. Wissensdefizit bei den behandelnden Ärzten hinsichtlich Pharmakodynamik und -kinetik der Antibiotika sowie der Pathogenitätseigenschaften verschiedener Bakterien

7. Unterschätzung des infektiösen Hospitalismus (49)

Auf dem Gebiet der Antibiotikaprophylaxe bei Steinleiden schien sich die Forschung in den letzten Jahren insbesondere auf die PNL zu konzentrieren, wahrscheinlich, da das Risiko für septische Komplikationen dort höher ist als bei der URS. (23) Es wird also immer deutlicher, dass Studien wie die vorliegende notwendig sind, um zukünftig eingriffsspezifische, klare und angemessene Prophylaxe-Strategien im Sinne des ABS zu entwickeln. Diese Arbeit mit retrospektivem Design und überschaubarer Kohorte kann die Evidenz sicherlich nicht vollumfänglich stärken, doch führt sie zu Hypothesen, die eine prospektive Analyse initiieren können. Durch das Zusammenspiel einer Bandbreite aussagekräftiger Studien, können OP-Risiken besser abgeschätzt und der Antibiotika-Einsatz entsprechend angepasst werden. Im Folgenden sollen vorhandene Leitlinien und die aktuelle wissenschaftliche Datenlage auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reflektiert und diskutiert werden.

#### **4.1 Perioperative Antibiose**

In Deutschland gibt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bei unauffälligen Urinverhältnissen und unkompliziertem OP-Verlauf eine perioperative Antibiotikaprophylaxe vor. Bei kleinen distalen Harnleitersteinen und Patienten ohne erhöhtes OP-Risiko kann auf eine Antibiotikaprophylaxe verzichtet werden. (11) Ein auffälliger Urinstatus gilt als potenzieller Faktor eines erhöhten OP-Risikos nach URS. (38) Aus diesem Grund wurden Patienten mit signifikanten Harnwegsinfektionen aus der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen und damit eine Beschränkung auf die Niedrigrisikogruppe gewährleistet.

Knopf et al. bestätigten, dass bereits eine Einmal-Dosis Antibiotikum das Risiko postoperativer Bakteriurie in Zusammenhang mit Ureterorenoskopie mindert. In einer prospektiven randomisierten Studie mit insgesamt 113 Teilnehmern erhielten 57 Patienten vor dem Eingriff eine perorale Single-Shot Prophylaxe von 250 mg Levofloxacin. Die anderen 56 Patienten erhielten kein Antibiotikum. Postoperativ entwickelten 12,5 % der Patienten ohne

Antibiotikaphylaxe eine signifikante Bakteriurie im Gegensatz zu 1,8 % der Gruppe mit Antibiotikaphylaxe. Klinisch relevanterer Endpunkt wie postoperatives Fieber oder Urosepsis stellen hierbei keine Endpunkte dar. (50) Auch Deng et al. belegten den positiven Effekt einer Single-Shot-Prophylaxe. In einer systematischen retrospektiven Metaanalyse von insgesamt elf Studien mit 4591 Patienten wurde errechnet, dass die Einnahme einer Einzeldosis präoperativer Antibiotika ein signifikant geringeres Risiko einer Pyurie und Bakteriurie zur Folge hat. (51) Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer retrospektiven Studie, die Teil der internationalen Multicenter-Studie der CROES sind. Martov und Kollegen untersuchten im Zuge dessen retrospektiv die Auswirkungen einer Antibiotikaphylaxe auf die postoperative Infektionsrate bei Patienten mit negativen Urinkulturen, die sich einer URS unterzogen haben. Es wurden jeweils 1141 Patienten mit Uretersteinen und 184 Patienten mit Nierensteinen verglichen, die jeweils mit bzw. ohne Antibiotikaphylaxe operiert wurden. Die Gesamtrate an postoperativem Fieber oder Harnwegsinfektionen war generell mit 2,2 % gering und wurde durch präoperative Antibiotikaphylaxe nicht reduziert. (52) Es wird deutlich, dass sich die Ergebnisse über die Wirksamkeit einer Antibiotikaphylaxe und auch die Raten auftretender Komplikationen innerhalb der aktuellen wissenschaftlichen Landschaft unterscheiden. Als Grund dafür kann das retrospektive Studiendesign der meisten bekannten Studien zum Thema Antibiotikaphylaxe bei der URS angesehen werden. Durch selektive Patienten-Auswahl nach bestimmten Kriterien kann es zur Datenverzerrung kommen. Außerdem sind diese Studien meist durch einen geringen Stichprobenumfang und einer sehr niedrigen Harnwegsinfekts-Rate limitiert, was den validen Vergleich von Gruppen einschränkt. (46) Auch die vorliegende Studie folgt diesen Mustern, weshalb auch hier die Ergebnisse nur begrenzt die Wirklichkeit darlegen können. Prospektive Studien weisen teils höhere Komplikationsraten auf, was im späteren Verlauf nochmals verdeutlicht wird. (39) Schon jetzt kann aber festgehalten werden, dass zukünftig prospektive Studien mit hohen Teilnehmerzahlen angebracht wären, um die Leitlinien für den Antibiotika-Einsatz in Zusammenhang mit der URS anzupassen.

Im Unterschied dazu, ob die Gabe perioperativer Antibiotika wirksam ist oder nicht, ist sich die Studienlage darin einig, dass Antibiotika – wenn verabreicht – in einmaliger Form, also als Single-Shot-Prophylaxe, ausreichend sind. Dies entspricht auch aktuellen Leitlinien, derer zufolge sich eine verabreichte Antibiotikaphylaxe möglichst auf eine Einmal-Dosis begrenzen und nur in Ausnahmefällen wiederholt werden soll. (28) Außerdem sollte die

Antibiotikaprophylaxe 24 Stunden perioperativ abgeschlossen sein. (44) Dies belegten einerseits Chew und Kollegen 2016 in einer retrospektiven Studie unter 81 Patienten. Alle erhielten vor der URS eine Einzeldosis Antibiotika, während eine Untergruppe auch postoperativ noch Antibiotika im Sinne einer prolongierten Prophylaxe bekam. Anschließend wurde die Rate der Harnwegsinfektionen verglichen. Diese unterschied sich nicht signifikant, was bestätigt, dass zusätzlich postoperativ verabreichtes Antibiotikum nicht förderlich ist. (53) Darüber hinaus zeigten Greene et al., dass eine Einzeldosis AB-Prophylaxe für die Ureterorenoskopie ausreicht. In einer retrospektiven Multicenter-Studie unter 1068 Patienten, die allesamt präoperativ negative Urinkulturen aufwiesen, erhielten 337 Probanden eine Single-Shot Antibiotika-Dosis (Gruppe 1), während 731 Patienten (Gruppe 2) sowohl intraoperativ als auch postoperativ Antibiotika erhielten. Schließlich stellte sich heraus, dass eine verlängerte Antibiotika-Einnahme für die Prävention von Harnwegsinfektionen nicht förderlich ist. So lag die Rate der postoperativ entwickelter Harnwegsinfektionen in Gruppe 1 bei 3,6 % und in Gruppe 2 bei 2,9 %, also nahezu identisch. (46)

An der Klinik für Urologie am Caritas-Krankenhaus St. Josef wurde 2015 im Sinne der Reduktion des Antibiotikaverbrauchs und dem Konzept des ABS die standardmäßige Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der Ureterorenoskopie umgestellt. Auf eine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe prä- bzw. intraoperativ wurde seitdem verzichtet.

Im Datenkollektiv wurden 64 % der PAP Kohorte zusätzlich zu einer bereits bestehenden prä- oder perioperativen Antibiose postoperativ antibiotisch behandelt. Dabei lag innerhalb der PAP Kohorte in keinem Fall ein postoperativer HWI vor. Es handelte sich also in der PAP Kohorte durchwegs um eine kalkulierte postoperative Antibiose. In der NoPAP Kohorte wurden nur noch 13 Patienten (8 %) postoperativ antibiotisch behandelt, davon ein einziger testgerecht nach postinterventionell nachgewiesenem HWI, während der Rest kalkuliert antibiotisch behandelt wurde. Die Gründe für die kalkulierte Antibiose lagen in 9 der 13 Fälle (69 %) bei einem komplexen operativen Verlauf mit geplanter Re-OP bei Residualsteinen, bei 3 Patienten (23 %) lag postoperatives Fieber ( $> 38,2^{\circ}\text{C}$ ) vor und in einem Fall (8 %) bestand der intraoperative Verdacht auf eine Harnwegsinfektion. Es zeichnete sich ab, dass die mediane Dauer der postoperativen kalkulierten Antibiose in der NoPAP Gruppe mit 6 Tagen nahezu doppelt so

lang war im Vergleich zur standardisierten Antibiotikaprophylaxe der PAP Kohorte (mediane Dauer von 2,5 Tagen).

Dies entspricht den Empfehlungen zur Therapiedauer einer komplizierten Harnwegsinfektion von fünf bis sieben Tagen und spiegelt somit den Unterschied zwischen einer prolongierten Prophylaxe und der Therapie einer Harnwegsinfektion wider.

Insgesamt zeichnete sich im klinischen Alltag durch die Umstellung der Antibiotikaprophylaxe keine höhere Komplikationsrate ab. Zur Überprüfung dieses Eindrucks wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit retrospektiv Behandlungsdaten ausgewertet.

## **4.2 Vergleichbarkeit der Kohorten**

Die NoPAP Kohorte war mit 155 Patienten etwas größer als die PAP Kohorte, die nur 96 Patientenfälle umfasste. Geschlecht, Alter und BMI waren in beiden Gruppen nahezu gleich verteilt. Der mediane BMI von 28 in beiden Gruppen verdeutlicht nochmals, dass das metabolische Syndrom mit der Entstehung einer Urolithiasis in Verbindung stehen kann. Auch in den Bereichen ASA-Score, präoperativer Hydronephrose oder Dysurie, interventioneller Eingriff vor URS sowie präoperativer Harnableitung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten festgestellt werden. Darüber hinaus war die Verteilung von Steinseite und medianer Steinanzahl in beiden Kohorten ausgeglichen. Hinsichtlich der Steinposition lag ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter Unterschied vor. So lagen in der PAP Kohorte etwas mehr Nierensteine vor, welche in der Regel etwas schwieriger zu bergen sind. Die Parameter „URS Typ“ und „Einsatz einer Ureterschleuse“ waren in beiden Gruppen in etwa gleich verteilt. Es lässt sich also festhalten, dass beide Kohorten eine gute Vergleichbarkeit liefern und die Ergebnisse zur Diskussion berechtigt sind.

## **4.3 Postoperative Komplikationen**

Um zu eruieren, inwiefern sich der Verzicht einer perioperativen Antibiose auf das postoperative Outcome nach URS auswirkt, wurden im Zuge der Arbeit zwei Kohorten gebildet und die postoperative infektiöse Komplikationsrate anhand bestimmter Parameter verglichen.

Die Arbeit beschränkte sich auf Patienten der Niedrigrisikogruppe, die durch eine präoperativ negative Urinkultur definiert waren. Nachfolgend sollen die Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen dargelegt werden, um einen möglichen Anstieg der Komplikationen, begründet durch den Verzicht der routinemäßigen Antibiose, beweisen oder widerlegen zu können.

Die generelle Komplikationsrate nach URS liegt laut europäischer Richtlinie zwischen 9 % und 25 %, wobei die meisten Komplikationen keiner weiteren Intervention bedürfen. (45) Schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis (0,3 %) oder Harnwegsinfekt (0,95 %) wurden selten nachgewiesen. (47) Auch in der vorliegenden Arbeit war die Rate an Komplikationen sowohl mit perioperativer Antibiotikaprophylaxe als auch ohne dieser gering.

Gemessen wurde die postoperative Komplikationsrate anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation, welche auch in groß angelegten Studien wie der „CROES-Studie“ von Somani et al. (47) oder bei Ibrahim zurate gezogen wurde. (39) Insgesamt entwickelten nur 7 NoPAP Patienten (4,5 %) Grad-1-Komplikationen, gegenüber gerade einmal einem Patienten (1 %) der PAP Kohorte. Grad-2-Komplikationen zeigten insgesamt 6 Patienten (3,9 %) der NoPAP Kohorte und 2 PAP-Patienten (2,1 %). Die nächsthöhere Komplikationsstufe Grad 3 erreichte ein gering höherer Anteil der PAP Kohorte mit insgesamt drei Patienten (3,1 %) gegenüber einem Patienten aus der NoPAP Kohorte (0,6 %). Sekundäreingriffe wurden an dieser Stelle nicht miteinbezogen, da diese nicht aufgrund einer Komplikation, sondern wegen vorliegender Residualsteine durchgeführt wurden. Insgesamt war der Anteil an Grad-1- und Grad-2-Komplikationen also in der Antibiotika-Gruppe etwas geringer, jedoch nicht signifikant und aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen nicht zu verallgemeinern. Diese sehr niedrige Komplikationsrate lässt sich einerseits auf die hohe Expertise und den Routineeingriffscharakter zurückführen, welcher generell zur Senkung des Komplikationsrisikos beiträgt. (54) Es sollte aber auch in Zusammenhang mit dem retrospektiven Forschungscharakter und der relativ schmalen Teilnehmerzahl in Verbindung gebracht werden. Gerade prospektive Studien, wie jene von Mandal et al., kamen bereits zu höheren Komplikationsraten von 30 %, wobei die meisten Komplikationen Grad 1-3 (98 %) betrafen und Komplikationen des Grades 4 selten waren (< 2 %). (55) Auch Ibrahim et al.

verzeichneten in deren prospektiv angelegter Studie vergleichsweise hohe Komplikationsraten von 26,35 %. (39)

Auch die Raten postoperativen Fiebers waren in beiden Kohorten der vorliegenden Untersuchung sehr gering und ergaben keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,589$ ). Lediglich 3 Patienten der NoPAP Kohorte (2 %) und ein Patient der PAP Kohorte (1,1 %) zeigten postoperativ fieberhafte Temperaturen. Es konnte festgehalten werden, dass alle 4 Patienten, die postoperativ auffieberten, einen vorangegangenen endourologischen Eingriff über sich ergehen ließen. Überraschenderweise zeigte keiner der 4 postoperativ fieberhaften Patienten Infektsteine, sondern lediglich Kalziumoxalat oder Harnsäuresteine. Jedoch erlauben die sehr niedrigen Fallzahlen postoperativ fieberhafter Infekte keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf allgemeine Zusammenhänge zwischen Fieberrate und anderen Parametern. Derartig niedrige Fieberraten sind aber durchaus konform zur Literatur. So gibt die S2k-Leitlinie perioperatives Fieber mit 1,1 % als gelegentliche Komplikation an (11), während bei Puppo et al. nur 3,9 % postoperatives Fieber zeigten (56) und auch Hendriks et al. ermittelten in einer randomisierten Studie von 87 URS Eingriffen nur 3 Fälle von Fieber über 38,5 Grad (3,5 %). (57) Somit kann festgehalten werden, dass die geringen Fieberraten nach URS eine Limitation des Antibiotika-Einsatzes im Sinne des ABS rechtfertigen und sich keine erhöhte Rate in der Gruppe zeigte, die keine perioperative Antibiose erhielt.

Der untersuchte Parameter postoperativer Leukozytenwerte, welcher einen Hinweis auf Infekt-assoziierte, postoperative Komplikationen ergeben kann, äußerte sich während der Auswertung als nicht aussagekräftig, da dieser in gerade einmal 7 Fällen pro Gruppe überhaupt angegeben war. Dies lässt sich dadurch begründen, dass aufgrund der allgemein bekannten niedrigen Komplikationsrate postoperativ meist keine routinemäßige Laborkontrolle erfolgte.

Der Einsatz einer postoperativen Harnleiterschleife stand zwar in keinem Zusammenhang zur postoperativen Komplikationsrate, zeigte sich aber als gängige Methode nach URS, die im Laufe der Jahre sogar zunahm. So erhielten 85,4 % der PAP Kohorte und 94,2 % der NoPAP Kohorte eine solche, während sich in der Art ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte ( $p < 0,001$ ). So bekamen 67,7 % der PAP Kohorte einen Doppel-J Katheter gelegt, während dies nur bei 20,1 % der NoPAP Patienten der Fall war. Diese bekamen dagegen vorwiegend eine postoperative Mono-J-Schiene gelegt (74 %), während dies nur bei 14,6 % der

PAP Kohorte der Fall war. Ein Zusammenhang zwischen fieberhaften postoperativen Infekt und dem Setzen eines postoperativen Stents war aber wie bereits angedeutet nicht gegeben, wie dies zum Beispiel bei Chew et al. der Fall war, wo die Patienten mit Stent einen Anteil von insgesamt 83 % der Harnwegsinfektionen ausmachten. (53) Somit entspricht der routinemäßige Einsatz postoperativer Stents am Caritas-Krankenhaus St. Josef zwar nicht unbedingt der europäischen EAU Leitlinie, die diesen für eine unkomplizierte URS nicht vorschreibt. Allerdings gibt die Leitlinie gleichzeitig einen durchaus verbesserten postoperativen Outcome durch postoperative Ureterstents an. (45) Damit zeigt sich der zunehmende Einsatz derer zwar in den vorliegenden Ergebnissen nicht in verringerten Komplikationsraten, jedoch generell sicherlich als gerechtfertigt, um Infektionen zu verhindern und damit indirekt den Antibiotikaeinsatz zu minimieren. Dabei sollte erwähnt werden, dass ein DJ-Stent in der Regel nach zwei bis sechs Wochen ambulant entfernt wird – der Mono-J hingegen direkt bei Entlassung, wodurch Patienten die Klinik Stent-frei verlassen können (leitlinienkonform).

Ein Grund für die Gabe postoperativer Antibiotika in der NoPAP Gruppe war die geplante Re-Operation bei Residualsteinen. Folglich stellt die Steinfreiheitsrate sicherlich einen wichtigen Marker in Bezug auf postoperative Komplikationen dar. Je höher die Steinfreiheitsrate, desto niedriger die Quote an Residualsteinen und möglichem Infektionsrisiko, das daraus entstehen kann. Einerseits zeichneten sich unabhängig der beiden Kohorten in der Wahl der Endoskope signifikante Unterschiede in Bezug auf die SFR ab. So zeigte sich diese bei der semirigiden URS mit 97 % im Vergleich zur flexiblen (81 %) als signifikant besser ( $p=0,003$ ), was entgegen der Annahme von Preminger et al. steht, welche das flexible Endoskop gerade in Bezug auf den verbesserten Zugang zum proximalen Ureter als überlegen sahen. Hier wurde durch das flexible Endoskop eine SFR von 87 % im Vergleich zur starren oder halbstarren URS mit einer SFR von 77 % erreicht. (58) Beim Vergleich der Steinfreiheitsrate zwischen den beiden Kohorten erwies sich die NoPAP Kohorte im Vergleich zur PAP Kohorte als überlegen. So verzeichnete die NoPAP Kohorte eine primäre Steinfreiheitsrate von 89 %, wohingegen sich die Erfolgsrate der PAP Kohorte mit 81 % als unterlegen erwies. Gerade bei den Nierensteinen lag die SFR der NoPAP Kohorte mit 83 % deutlich über der PAP Kohorte (74 %). Ebenso bei den Harnleitersteinen lag die NoPAP Kohorte mit 98 % vor der PAP Kohorte (89 %). Nierensteine waren also insgesamt schwieriger zu bergen. Multiple Steine der UKG waren insgesamt diejenigen mit der niedrigsten SFR, was vergleichbar zur Leitlinie steht, welche der Bergung

von Nierensteinen aus der unteren Kelchgruppe die vergleichsweise niedrigsten Steinfreiheitsraten (79 %) zuschreibt. (11) Allerdings zeichnete sich im Laufe der Zeit ein Fortschritt im Hinblick auf die Bergung von Unterpolsteinen ab. Während im Jahre 2013/2014 zu Zeiten der PAP Kohorte noch eine SFR von gerade einmal 57 % erzielt wurde, konnten in der NoPAP Gruppe bereits immerhin 78 % festgehalten werden. Es zeigt sich also im Hinblick auf kompliziertere Nierensteine ein Fortschritt, der in besserer Technik als auch steigender Routine des Eingriffs begründet liegen kann. In Regionen, die nicht den Unterpol betrafen, wurden in beiden Kohorten gute Steinfreiheitsraten erzielt, im mittleren Harnleiter beispielsweise sowohl in der NoPAP als auch in der PAP Kohorte sogar von 100 %. Dies passt wiederum zu Ergebnissen in der Literatur. Bereits 1999 konnten Puppo et al. eine Gesamterfolgsrate bei der Steinbeseitigung von Harnleitersteinen von 94 % festhalten. (56) Insgesamt zeigten sich in der Kohorte ohne routinemäßiger perioperativer Antibiose also tendenziell höhere Steinfreiheitsraten, die vorwiegend auf technischen Fortschritt und höhere Expertise zurückzuführen ist. Sicherlich darf nicht vernachlässigt werden, dass Residualsteine nach wie vor Potenzial für postoperative infektiöse Komplikationen bergen. Dass dies auch zu Zeiten der NoPAP Kohorte relevant ist, beweist die postoperative Verabreichung von Antibiotika in 9 von 13 Patientenfällen aufgrund geplanter Re-OP nach Residualstein. Da sich der Einsatz von Antibiotika aber zwischen PAP und NoPAP Gruppe insgesamt gesehen um 91 % reduziert hat, steht der Nutzen einer Adaption der Antibiose aber nach wie vor deutlich vor den „Kosten“. Außerdem ist davon auszugehen, dass Technik und Routine weiterhin zunehmen und das Risiko für Residualsteine weiterhin abnimmt. Trotzdem werden Residualsteine relevant bleiben, was es für Anschlussuntersuchungen durchaus sinnvoll macht, die postoperative Risiken nach URS in Bezug auf Residualsteine zu untersuchen. Insgesamt kann festgehalten werden, dass im Angesicht steigender Steinfreiheitsraten die Anpassung der routinemäßigen perioperativen Antibiose gerechtfertigt scheint.

Die Dauer des stationären Aufenthalts gilt als Surrogatmarker in Bezug auf die Beurteilung postoperativer infektiöser Komplikationen und wurde daher als Referenzpunkt herangezogen. Laut aktueller S2k-Leitlinie rechtfertigt ein Komplikationsrisiko von bis zu 25 % die Erbringung der URS im Regelfall unter stationären Bedingungen, wobei sich die Dauer der stationären Behandlung ab dem ersten postoperativen Tag an den Beschwerden und dem Interventionsbedarf des Patienten orientieren. (11) Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer

belieft sich in der vorliegenden Studie in beiden Kohorten auf rund zwei Tage – in der NoPAP Kohorte lag diese bei 1,88 Tagen [IQR: 0,8], in der PAP Kohorte bei 1,9 Tagen [IQR: 1]. Die Ergebnisse von Puppo et al. gaben mit einer Dauer von einem bis vier Tage bis zur Entlassung nach primärer URS Behandlung ähnliche Werte an. (56) Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Arbeit kein Einfluss einer Antibiotikagabe auf die Aufenthaltszeit im Krankenhaus nachweisbar war und sich die Aufenthaltsdauer als relativ konform zur aktuellen Literatur ergab.

Eine längere Schnitt-Naht Zeit gilt als Risikofaktor für postoperative Komplikationen. Im Vergleich der Kohorten zeichnete sich für den Parameter der medianen Schnitt-Naht Zeit ein signifikanter Unterschied ab ( $p < 0,001$ ). Im Untersuchungszeitraum der NoPAP Kohorte konnte die Operation in 39 Minuten [IQR: 25] absolviert werden, wohingegen die mediane Dauer des Eingriffs in der PAP Kohorte 64 Minuten [IQR: 33] betrug. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Verfahren im Zeitraum 2018 insgesamt weitaus zügiger vorstättenging, als dies noch 2013/2014 der Fall war. Hierfür kann als Erklärung herangezogen werden, dass sich die Art der Endoskope mit der Zeit einem technischen Fortschritt unterzog. So wurden zu Zeiten der PAP Kohorte noch fieberoptische Endoskope angewandt, während im Jahre 2018 bereits mit neueren digitalen Chip-on-the-Tip Endoskopen operiert wurde. Abgesehen davon lag die mediane OP-Zeit im Zeitraum der NoPAP Kohorte nahe an vergleichbaren Studien wie der von Puppo et al., welche eine durchschnittliche Operationszeit von 32 Minuten maßen (56), während Hendriks et al. 39 Minuten (57) und Ibrahim 2015 eine Durchschnittszeit von 31,9 Minuten verzeichneten. (39)

Während die Leitlinie angibt, dass das Einbringen einer Harnleiterschleuse den Operationsablauf beschleunigen kann (11), verlängerte sich die mediane OP-Zeit in der vorliegenden Studie mit deren Einsatz. So betrug sie in der NoPAP Kohorte mit Schleuse 60 Minuten [IQR: 25] und in der PAP Gruppe sogar 80 Minuten [IQR: 29]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Ureterschleuse im klinischen Alltag am Caritas-Krankenhaus St. Josef restriktiv eingesetzt wird. So zeichnete sich in 25,5 % der Fälle ein Schleuseneinsatz ab, welcher sich zwar zwischen den beiden Kohorten nicht unterschied, jedoch signifikant mit steigender Steinzahl anstieg ( $p=0,007$ ). So wurden im Falle von einem oder zwei Steinen in 20 % eine Schleuse verwendet, wohingegen sich der Einsatz bei vier Steinen auf 40 % belief.

Somit muss die ansteigende OP-Zeit im Angesicht steigender Steinzahl betrachtet werden und kann nicht allein auf die Platzierung der Schleuse zurückgeführt werden.

#### **4.4 Limitationen**

Alle genannten und diskutierten Ergebnisse sollten vor dem Hintergrund des retrospektiven Studiendesigns und der begrenzten Teilnehmerzahl betrachtet werden. Die SFR wurde nicht mit einem routinemäßigem CT beurteilt, sondern ging in den meisten Fällen durch Sonografie, intraoperativem Befund und postoperativem klinischen Verlauf vorstatten. Außerdem wurden Patienten mit vorangegangenem HWI direkt ausgeschlossen, da diese sich einer obligaten Antibiotikatherapie unterziehen mussten. Jene Patienten wurden also automatisch zur Hochrisikogruppe gezählt, während Patienten mit unauffälliger präoperativer Urinkultur als Niedrigrisikogruppe eingestuft wurden. Da sich jedoch ein begrenzter Anteil der NoPAP Kohorte (8 %) einer postoperativen Antibiose unterziehen musste und 3 Patienten (2 %) nach dem Eingriff postoperatives Fieber entwickelten, ist diese Art der Stratifizierung gegebenenfalls nicht ausreichend und zählt zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit. Nachfolgende prospektive Studien sollten im Hinblick auf die Beurteilung postoperativer Komplikationen also weitere Kriterien der Hochrisikogruppe miteinbeziehen. Vorstellbar wären hier beispielsweise Faktoren wie eine hohe Steinlast mit komplexer operativer Sanierung sowie das Einbeziehen bekannter Infektsteinbildner bzw. rezidivierender Harnwegsinfektionen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Evidenz der vorliegenden Arbeit limitiert ist und zukünftig um größer angelegte randomisierte und prospektive Studien erweitert werden sollte.

## 5 Zusammenfassung

Im Angesicht steigender Antibiotikaresistenzen als Bedrohung für die Weltgesundheit sollte in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, inwieweit die Umstellung der perioperativen Antibiotikaphylaxe im Sinne des ABS den Outcome von Ureterorenoskopie-Operationen am Caritas-Krankenhaus St. Josef beeinflusst hat. Dazu wurden 251 Patientenfälle ausgewertet und zwei Kohorten untersucht, die sich auf die Zeiträume 2013/2014 vor der Umstellung, sowie 2018 nach der Umstellung aufgliederten.

Insgesamt konnte der Antibiotikaeinsatz durch die Adaption an das ABS im Zuge der URS-Therapie am Caritas-Krankenhaus St. Josef um 91 % reduziert werden. Gerade unter dem Aspekt steigender Antibiotika-Resistenzen ist es sinnvoll, den Einsatz von Antibiotika stetig aktueller Relevanzprüfungen zu unterziehen. Die mangelnde Evidenz aktueller Studien zur perioperativen Antibiose bei URS zeigt die Wichtigkeit von Untersuchungen wie der vorliegenden, gerade bezogen auf Therapien der großen Volkskrankheiten wie dem Harnsteinleiden.

Suggeriert der Verzicht auf Antibiose teils intuitiv die Gefahr von steigenden infektiösen Komplikationen, so konnte dieser Verdacht im Zuge der vorliegenden Arbeit widerlegt werden. Die Datenanalyse ergab keinen Zusammenhang zunehmender postoperativer infektiöser Komplikationsraten, verursacht durch die entfallende routinemäßige Antibiotikaphylaxe. Vielmehr zeigten sich in beiden Kohorten nur sehr geringe Raten postoperativen Fiebers und auch die Krankenhausverweildauer, welche als Surrogatmarker für infektiöse Komplikationen herangezogen wurde, blieb von der Adaption der Antibiose im Sinne des ABS unberührt.

Die Arbeit zeigte außerdem, dass sich das Verfahren der URS im Laufe der Jahre sowohl technisch als auch fachlich weiterentwickelt hat. Dies hat die tendenziell steigende Steinfreiheitsrate veranschaulicht. Residualsteine waren zwar nach wie vor ein Faktor für postoperative Komplikationen und können sicherlich auch zukünftig nicht ganz vernachlässigt werden. Weitere prospektive Arbeiten könnten also am Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und Residualsteinen ansetzen und diesen in Bezug auf die perioperative Antibiose stärker miteinbeziehen.

Die vorliegende Arbeit sollte zwar unter den bereits genannten Limitationen verstanden werden, doch schafft sie durch generierte Hypothesen einen geeigneten Nährboden für Anschlussarbeiten. Um die Evidenz zum Thema der perioperativen Antibiose in Zusammenhang mit URS bei Nierensteinleiden zu untermauern, sollte der Grundbestand valider prospektiver multizentrischer Studien ausgebaut werden. Nur so kann zukünftig erreicht werden, dass dem übermäßigen Einsatz von Antibiotika als Bedrohung der Weltgesundheit entgegengewirkt wird.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Hermann Gröhe: "Antibiotika-Resistenzen entschlossen bekämpfen"; 2017 [Stand: 24.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2017/1-quartal/foerderschwerpunkt-antibiotika-resistenzen.html>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie; 2020 [Stand: 24.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>.
3. Weltgesundheitsorganisation. Antibiotikaresistenz: Weltgesundheitsorganisation; 2020 [Stand: 23.03.2020]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance>.
4. Robert Koch Institut. Grundwissen Antibiotika-resistenz; 2019 [Stand: 23.03.2020]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html).
5. Straub M, Hautmann R. Urolithiasis – Harnsteinerkrankung. In: Hautmann R, Gschwend JE, Hrsg. Urologie. 5., aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2014. S. 249–81 (Springer-Lehrbuch) [Stand: 01.04.2020]. Verfügbar unter: [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-34319-3\\_10.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-34319-3_10.pdf).
6. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis--an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(6):83–91. doi: 10.3238/arztebl.2015.0083.
7. Lee S, Kim M-S, Kim JH, Kwon JK, Chi BH, Kim JW et al. Daily Mean Temperature Affects Urolithiasis Presentation in Seoul: a Time-series Analysis. J Korean Med Sci 2016; 31(5):750–6. doi: 10.3346/jkms.2016.31.5.750.

8. Gasser T. Harnsteinerkrankung (Urolithiasis). In: Gasser T, Hrsg. Basiswissen Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 51–63 (Springer-Lehrbuch).
9. Seitz C. Therapie der akuten Nierenkolik und konservative Therapie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, Hrsg. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 489–95.
10. Ritter M. Bildgebung der Urolithiasis. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, Hrsg. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 479–87.
11. Deutsche Gesellschaft Urologie e.V. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis - Aktualisierung 2018.
12. Manski D. Retrograde Ureteropyelographie: Kontrastmittel-Röntgen des Harnleiters; 2020 [Stand: 04.04.2020]. Verfügbar unter: [https://www.urologielehrbuch.de/retrograde\\_pyelographie.html](https://www.urologielehrbuch.de/retrograde_pyelographie.html).
13. Klotz T. Therapie des Hauses: Interne Leitlinien, Qualitätssicherung und urologische Behandlungspfade. 5th ed. Göttingen: Cuvillier Verlag; 2013 [Stand: 04.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.kliniken-nordoberpfalz.de/wp-content/uploads/2013/10/TherapiedesHauses5Auflage2013.pdf>.
14. Sevinc S, Hofmann R. Harnleiterschienung. In: Hofmann R, Hrsg. Endoskopische Urologie: Atlas und Lehrbuch. 3. vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. S. 310–9.
15. Knoll T. Indikation zur interventionellen Therapie bei Urolithiasis. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, Hrsg. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 497–502.
16. Klein J, Netsch C, Sievert KD, Miernik A, Westphal J, Leyh H et al. Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie. J. Urol. Urogynäkol. 2018; 20(3):88–94. doi: 10.1007/s41973-018-0033-8.
17. Bach T. Ureterorenoskopie bei Urolithiasis. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, Hrsg. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 525–37.

18. Skrobek L. Ureterorenoskopie (URS). In: Hofmann R, Hrsg. Endoskopische Urologie: Atlas und Lehrbuch. 3. vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. S. 231–59.
19. Wagenlehner FME, Grabe M, Naber KG, Bjerklund Johansen TE, Naber CK, Weidner W. Antibiotikaprophylaxe in der Urologie. *Urologe* 2011; 50(11):1469-78; quiz 1479-80. doi: 10.1007/s00120-011-2661-0.
20. Lambrecht TJ. Antibiotische Prophylaxe und Therapie in der zahnärztlichen Chirurgie. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 2004; (6):601–7 [Stand: 14.04.2020]. Verfügbar unter:  
[https://www.sso.ch/fileadmin/upload\\_sso/2\\_Zahnaerzte/2\\_SDJ/SMfZ\\_2004/SMfZ\\_06\\_2004/smfz-04-06-praxis-2.pdf](https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SMfZ_2004/SMfZ_06_2004/smfz-04-06-praxis-2.pdf).
21. Maier S, Eckmann C, Kramer A. Perioperative Antibiotikaprophylaxe: ein Update. *Krankenh.yg. up2date* 2015; 10(02):105–12. doi: 10.1055/s-0034-1392456.
22. Cruse PJE, Foord R. The Epidemiology of Wound Infection: A 10-Year Prospective Study of 62,939 Wounds. *Surgical Clinics of North America* 1980; 60(1):27–40. doi: 10.1016/S0039-6109(16)42031-1.
23. Schnabel MJ, Wagenlehner FME, Schneidewind L. Perioperative antibiotic prophylaxis for stone therapy. *Curr Opin Urol* 2019; 29(2):89–95. doi: 10.1097/MOU.0000000000000576.
24. Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, Wong MYC, Laguna P, Gravas S et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World J Urol* 2017; 35(9):1369–79. doi: 10.1007/s00345-017-2005-9.
25. Gravas S, Montanari E, Geavlete P, Onal B, Skolarikos A, Pearle M et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urol* 2012; 188(3):843–7. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.007.
26. Grabe M. Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. *Curr Opin Urol* 2001; 11(1):81–5. doi: 10.1097/00042307-200101000-00012.

27. American Urological Association. Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis (2019); 2019 [Stand: 09.04.2020]. Verfügbar unter: [https://www.auanet.org/guidelines/urologic-procedures-and-antimicrobial-prophylaxis-\(2019\)](https://www.auanet.org/guidelines/urologic-procedures-and-antimicrobial-prophylaxis-(2019)).
28. Bonkat R, Bartoletti F, Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. Guidelines: European Association of Urology; 2020 [Stand: 14.04.2020]. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>.
29. Frontiers Media SA. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature; 2013 [Stand: 24.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594987/>.
30. Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, Hrsg. Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz. Living reference work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. (Springer Reference Medizin).
31. Klein EY, van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(15):E3463-E3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115.
32. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Gernap 2015- Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2016.
33. Schneidewind L, Kranz J, Boehm K, Spachmann P, Siegel F, Huck N et al. Antibiotic Stewardship (ABS). Definition, Inhalte, Notwendigkeit und Umsetzung an Beispielen aktueller klinisch-urologischer Kontroversen. *Urologe A* 2016; 55(4):489–93. doi: 10.1007/s00120-015-0012-2.
34. Agodi A, Quattrocchi A, Barchitta M, Adornetto V, Cocuzza A, Latino R et al. Risk of surgical site infection in older patients in a cohort survey: targets for quality improvement in antibiotic prophylaxis. *Int Surg* 2015; 100(3):473–9. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00042.1.

35. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs; 2019 [Stand: 17.04.202]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
36. Nathwani D, Della Varghese, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8(1):35. doi: 10.1186/s13756-019-0471-0.
37. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3-Leitlinie. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [Stand: 20.04.2020]. Verfügbar unter: [https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/initiative/Langfassung\\_der\\_Leitlinie\\_Strategien\\_zur\\_Sicherung\\_rationaler\\_Antibiotika-Anwendung\\_im\\_Krankenhaus.pdf](https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/initiative/Langfassung_der_Leitlinie_Strategien_zur_Sicherung_rationaler_Antibiotika-Anwendung_im_Krankenhaus.pdf).
38. Rao PN, Dube DA, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of Septicemia Following Endourological Manipulation for Stones in the Upper Urinary Tract. *Journal of Urology* 1991; 146(4):955–60. doi: 10.1016/S0022-5347(17)37974-0.
39. Ibrahim AK. Reporting ureteroscopy complications using the modified clavien classification system. *Urol Ann* 2015; 7(1):53–7. doi: 10.4103/0974-7796.148611.
40. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
41. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5):518–26.
42. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, Farin E, Bach C, Buchholz N et al. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale--evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol* 2012; 26(11):1425–30. doi: 10.1089/end.2012.0227.
43. Vahlensieck W, Rudolph R, Knopf H-J, Dahl U, Fabry W. Management multiresistenter Erreger in der Urologie. *Urologe* 2017; 56(6):764–72. doi: 10.1007/s00120-017-0393-5.

44. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *Journal of Urology* 2008; 179(4):1379–90. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.068.
45. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos, K. Thomas. EAU Guidelines: Urolithiasis; 2020 [Stand: 14.04.2020]. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3>.
46. Greene DJ, Gill BC, Hinck B, Nyame YA, Almassi N, Krishnamurthi V et al. American Urological Association Antibiotic Best Practice Statement and Ureteroscopy: Does Antibiotic Stewardship Help? *J Endourol* 2018; 32(4):283–8. doi: 10.1089/end.2017.0796.
47. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, Sio M de et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol* 2017; 35(4):675–81. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492012/>.
48. Dasgupta R, Grabe M. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol* 2009; 23(10):1567–70. doi: 10.1089/end.2009.1520.
49. Hofstetter A. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Urologie. *Der Urologe B* 2000; 40(3):226–32. doi: 10.1007/s001310050396.
50. Knopf H-J, Graff H-J, Schulze H. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Ureteroscopic Stone Removal. *Eur Urol* 2003; 44(1):115–8. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283803001891>.
51. Deng T, Liu B, Duan X, Cai C, Zhao Z, Zhu W et al. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2018; 122(1):29–39. Verfügbar unter: <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.14101>.
52. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D'Addessi A et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol* 2015; 29(2):171–80. doi: 10.1089/end.2014.0470.

53. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, Gershman B, Arsovska O, Paterson RF et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol* 2016; 30(1):63–8. doi: 10.1089/end.2015.0511.
54. Rioja J, Mamoulakis C, Sodha H, Suwijn S, Laguna P, La Rosette J de. A plea for centralized care for ureteroscopy: results from a comparative study under different conditions within the same center. *J Endourol* 2011; 25(3):425–9. doi: 10.1089/end.2010.0246.
55. Mandal S, Goel A, Singh MK, Kathpalia R, Nagathan DS, Sankhwar SN et al. Clavien classification of semirigid ureteroscopy complications: a prospective study. *Urology* 2012; 80(5):995–1001. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107393/>.
56. Puppo P, Ricciotti G, Bozzo W, Introini C. Primary endoscopic treatment of ureteric calculi. A review of 378 cases. *Eur Urol* 1999; 36(1):48–52. doi: 10.1159/000019926.
57. Hendrikx AJ, Strijbos WE, Knijff DW de, Kums JJ, Doesburg WH, Lemmens WA. Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. *J Endourol* 1999; 13(10):727–33. doi: 10.1089/end.1999.13.727.
58. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007; 52(6):1610–31. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.039.