

**Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. med. Daniel C. Vergho
Urologie**

**Harnwegsinfektionen - retrospektive Evaluation des lokalen
Keimspektrums und der Resistenzlage im ländlichen,
ostbayerischen Raum**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximilian Herbert Radlmaier

2026

**Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. med. Daniel C. Vergho
Urologie**

**Harnwegsinfektionen - retrospektive Evaluation des lokalen
Keimspektrums und der Resistenzlage im ländlichen,
ostbayerischen Raum**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximilian Herbert Radlmaier

2026

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Vergho

Zweiter Berichterstatter: PD Dr. Christoph Nießen

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.2026

Widmung:

**Für meine Familie,
verstorbenen Großeltern
und Freunde.**

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Untersuchte Antibiotika	3
1.1.1	In den Aufbau der Zellwand eingreifende Antibiotika	4
1.1.2	In den DNA-Stoffwechsel eingreifende Antibiotika	8
1.2	Typische Erreger der Harnwegsinfektion und deren Resistenzsituation	12
1.2.1	Escherichia coli	12
1.2.2	Proteus mirabilis	13
1.2.3	Klebsiella pneumoniae	14
1.2.4	Weitere Enterobacteriaceae	15
1.2.5	Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium	16
1.3	Erkrankungen	17
1.3.1	Asymptomatische Bakteriurie	17
1.3.2	Akute Zystitis	17
1.3.3	Pyelonephritis	18
1.3.4	Prostatitis	19
1.3.5	Epididymitis	20
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	21
3	MATERIAL UND METHODEN	23
4	ERGEBNISTEIL	25
4.1	Ergebnisse des Gesamtkollektiv	25
4.2	Ergebnisse aller weiblichen Patienten	30
4.3	Ergebnisse der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre	34
4.4	Ergebnisse der weiblichen Patienten von 50 bis einschließlich 74 Jahren	38
4.5	Ergebnisse der weiblichen Patienten ab 75 Jahren	42
4.6	Ergebnis der rezidivierenden Zystitis bei Frauen	46
4.7	Ergebnisse der rezidivierenden Zystitis der Frauen zwischen 18 und 49 Jahren	48
4.8	Ergebnisse der rezidivierenden Zystitis der Frauen ab 50 Jahren	50
4.9	Ergebnisse bei Betrachtung aller männlichen Patienten	52
4.10	Ergebnisse der männlichen Patienten ab 75 Jahren	56
5	DISKUSSION	60
6	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	78

7	QUELLENVERZEICHNIS	80
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	85
9	TABELLENVERZEICHNIS	86
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	87
11	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	88
12	LEBENS LAUF	89
13	DANKSAGUNG	90

1 Einleitung

Die antibiotische Resistenzlage steht sowohl national als auch international in den letzten Jahren immer mehr Fokus. Im Zuge dessen hat das Bundesministerium für Gesundheit die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) ins Leben gerufen. Die DART setzt sich mit der Verhütung, der Erkennung und der Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland auseinander. Surveillance-Systeme erfassen die aktuelle Resistenzlage und geben Empfehlungen zur sachgemäßen Verwendung von Antibiotika. Diese Daten werden anschließend Ärztinnen und Ärzten zugänglich gemacht[1].

Unter Einbezug dieser Erkenntnisse ist es möglich adäquate Therapieentscheidungen zu treffen. Auch auf Ebene der Europäischen Union (EU) ist man sich der zunehmenden Resistenzentwicklung und den möglichen gesundheitlichen Folgen bewusst. Aufgrund dessen wurde in der EU-Verordnung 2019/6 erörtert, dass bestimmte antibiotische Substanzen, die für die Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen beim Menschen essentiell sind, in der Veterinärmedizin unter bestimmten Voraussetzungen beschränkt werden sollen[2].

Die Diagnose Harnwegsinfekt gehört zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulanten sowie stationären Setting und ist oft die Indikation für die Einleitung einer antibiotischen Therapie[3]. Uropathogene sind hoch spezialisierte Keime und weisen unterschiedlichste Virulenzfaktoren auf. So werden um die Anhaftung an das Urothel zu erleichtern, Adhäsine exprimiert. Diese heften sich mit ihren filliformen Membranausstülpungen an das Endothel und begünstigen infolgedessen die Infektion. Um die Eisenversorgung zu gewährleisten werden Siderophore exprimiert. Diese Verbindungen entziehen dem umliegenden Gewebe Eisenionen, binden diese in einem Komplex und stellen es dem Pathogen für seinen eigenen Stoffwechsel zur Verfügung. Des Weiteren werden unterschiedliche zytotoxische Endo- und Exotoxine gebildet[4].

Diese Virulenzfaktoren ermöglichen es den Keimen sich ihrer Umwelt anzupassen und sich sowohl von der Umwelt auf den Menschen als auch von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Im Zuge der Infektion vervielfältigen sich die Bakterien, kolonisieren unter Umständen sowohl den unteren als auch den oberen Harntrakt und können so zu einer symptomatischen Infektion führen[4].

Die Diagnosestellung eines Harnwegsinfekts (HWI) basiert sowohl auf der klinischen Symptomatik, als auch auf einem mikrobiologischen Keimnachweis. Die S3 Leitlinie klassifiziert den Harnwegsinfekt anhand verschiedener Faktoren in unkomplizierte und komplizierte HWI. Bei einer jungen anderweitig gesunden Frau wird die nicht rezidivierende akute Zystitis als unkomplizierter Harnwegsinfekt definiert. In diesem Falle ist das Anfertigen einer Urinkultur nach S3 Leitlinie nicht zwingend indiziert[5].

Die aktuelle Therapieempfehlung der Leitlinie basiert auf den epidemiologischen Daten von Surveillance-Systemen. Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch Instituts (RKI) ist ein anerkanntes laborgestütztes Überwachungsformat zur Gewinnung von Erkenntnissen zur aktuellen Resistenzsituation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich[3, 6].

Die von *Anja Klingenberg et al.* durchgeführte Studie „Antibiotikaresistenz von E. Coli bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion“ aus dem Jahr 2018 legt nahe, dass die ARS die Resistenzlage bei unkomplizierten HWI nicht zufriedenstellend widerspiegelt. Durch den Verzicht auf die mikrobiologische Diagnostik bei unkomplizierten HWI und durch die routinemäßige mikrobiologische Diagnostik bei komplizierten HWI sind die zur Verfügung stehenden Daten verzerrt. Es besteht eine Überrepräsentation des komplizierten HWI beziehungsweise daraus folgende eine Unterrepräsentation des unkomplizierten HWI[3].

Gerade im ambulanten Bereich stellt die akute Zystitis einen erheblichen, in manchen Altersklassen den größten Teil, der zu behandelnden HWI dar. Um diesen Patienten eine leitliniengerechte Therapie anbieten zu können und um mögliche Diskrepanzen zwischen den veröffentlichten Daten der ARS des RKIs darlegen zu können, ist es essentiell, dass das lokale Resistenzspektrum erfasst wird. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem ostbayerischen Raum.

Somit können aus den Ergebnissen dieser Arbeit praxisnahe sowie direkt umsetzbare Schlüsse zur kalkulierten antibiotischen Therapie gezogen werden.

1.1 Untersuchte Antibiotika

Die moderne antibakterielle Therapie geht auf der Entdeckung der antibiotisch wirksamer Substanzen zurück. 1928 fand der britische Mediziner John Fleming heraus, dass Stoffwechselprodukte von *Penicillium notatum*, einem Schimmelpilz, das Wachstum von Bakterienkolonien negativ beeinflusst[7]. Dank seiner Entdeckung und den daraus resultierenden Publikationen gilt er heute als Entdecker des Penicillins. Im Zeitraum von 1932 bis 1934 entdeckte der deutsche Gerhard Domagk den bakteriostatischen Effekt von Sulfonamiden. Diese bahnbrechenden Entdeckungen und die darauf basierende weitere Forschung ermöglichten es, antibiotisch wirksame Substanzen zur Marktreife zu bringen, und werden als Meilensteine in der Entwicklung von Antiinfektiva bezeichnet[8].

Der früher gebräuchliche Begriff der Chemotherapeutika stand ausschließlich für synthetischen hergestellten Substanzen, die eine antibiotische Wirksamkeit aufwiesen. Es wurden Verbindungen, die von Pilzen und Bakterien synthetisiert werden, explizit ausgegrenzt. Diese Begriffsdefinition ist heute obsolet. Heute werden alle antibakteriellen Substanzen unabhängig ihrer Herkunft den Antibiotika zugeordnet[8].

Es existieren derzeit mehr als 80 verschiedene Antibiotika. Sie werden sowohl anhand ihrer chemischen Molekülstruktur als auch nach ihrem Wirkungsmechanismus unterschieden. Antibiotika vom bakteriostatische Wirkungstyp hemmen die Replikation der Keime, zerstören die Erreger aber nicht aktiv. Oft greifen bakteriostatische Substanzen in die Proteinbiosynthese der Bakterien ein. Bakterizide Antibiotika hingegen haben einen direkt abtötenden Effekt. Sie nehmen häufig Einfluss auf Synthese der Zellwand und führen zu Defekten in der Zellmembran. Dies wirkt sich ungünstig auf die Permeabilität aus, weshalb es zu osmotischen Verschiebungen und zum Absterben der Keime kommt[8].

1.1.1 In den Aufbau der Zellwand eingreifende Antibiotika

Die Integrität der bakteriellen Zellwand stellt eine essentielle Voraussetzung für das Überleben und die Replikation von Bakterien dar. Die Zellwand ist ein dreidimensionales Gerüst, welches das Bakterium von seiner Umgebung trennt. Das Peptidoglykan Murein ist ein in diese Struktur eingebettetes Makromolekül. Die Mureinsynthese ist ein mehrstufiger Prozess. Ausgehend von Aminosukcern werden enzymatisch mit Transglykolasen Polyglykanstränge polymerisiert. Die Stränge werden anschließend mit Hilfe der Transpeptidase quervernetzt. Hieraus ergibt sich der physiologische Aufbau des Moleküls. Die Transpeptidase wird auch als Penicillin-bindendes Protein (PBP) bezeichnet und ist der Angriffspunkt der β -Laktam Antibiotika. Neben den β -Laktamen greifen noch Glykopeptide und Fosfomycin in die Synthese der Zellwand ein[8].

β -Laktame

Zu den β -laktamartigen Antibiotika gehören unter anderem die Penicilline, Cephalosporine und die Carbapeneme. Der Wirkungsmechanismus ist bakterizid, jedoch werden nur Murein synthetisierende und somit proliferierende Keime abgetötet. Das chemische Grundgerüst der β -Laktame weist einen viergliedrigen Laktam-Ring auf. Die β -Laktame binden kovalent an die Aminosäure Serin im aktiven Zentrum der Transpeptidase und blockieren diese somit dauerhaft. Daraus folgt, dass eine Quervernetzung nicht mehr möglich ist[8]. Ein bedeutender Virulenzfaktor opportunistischer Keime ist die Expression von β -Laktamase. Dieses Enzym hydrolysiert die Amidbindung des viergliedrigen β -Laktamrings, folglich ist eine kovalente Bindung an die Transpeptidase nicht mehr möglich. Diese Funktionseinschränkung führt somit zur Störung des Wandaufbaus des Erregers[9].

Penicilline

Penicilline leiten sich von der Struktur der 6-Aminopenicillansäure ab und sind aufgrund ihrer niedrigen Toxizität, abgesehen von der Penicillin-Allergie, und ihrer guten bakteriziden Wirkung oft Mittel der ersten Wahl bei bakteriellen Infekten. Die Wirkung von Penicillin G auf grampositive als auch gramnegative Kokken, grampositive Stäbchen und Spirochäten ist gut, jedoch werden die vor allem urologisch relevanten gramnegativen Stäbchen, wie *Escherichia* spp. und *Proteus* spp., nicht abgedeckt. Aufgrund der fehlenden Säureresistenz, der daraus folgenden geringen oralen Bioverfügbarkeit und somit Notwendigkeit der intravenösen Applikation kommt

Penicillin G im klinischen Alltag kaum zum Einsatz. Eine bedeutende Weiterentwicklung stellen die partialsynthetischen Penicilline dar, die eine höhere orale Bioverfügbarkeit aufweisen. Die Aminopenicilline, wie Ampicillin oder Amoxicillin, weisen ein erweitertes Wirkungsspektrum im Bereich der gramnegativen Stäbchen auf und schließen die Haupterreger der Harnwegsinfektionen mit ein. Wegen seines Wirkungsspektrums und seiner guten oralen Bioverfügbarkeit wird Amoxicillin bei akuten Zystitiden, Pyelonephritiden und Pneumonien im ambulanten Bereich häufig eingesetzt[8].

Gegen Laktamase exprimierende Keime werden dagegen penicillinasen-stabile Penicilline, wie Oxacillin, eingesetzt. Durch sterische Hinderungen ist es der Laktamase nicht oder nur bedingt möglich den Ring zu öffnen und somit die Bindung an die Transpeptidase zu verhindern[10].

Das säurestabile Amidinopenicillin Pivmecillinam weist nur eine begrenzte Resistenz gegenüber Penicillinasen auf. Die urologisch relevanten gramnegativen Keime wie *Enterobacter* spp., *E. Coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella* spp. liegen alle im Wirkspektrum, deshalb wird das Antibiotikum bei ambulanten Zystitiden gerne verwendet. Eine weitere Herangehensweise ist die Kombination von Penicillinen und β -Laktamase Inhibitoren. Sulbactam, Clavulansäure und Tazobactam binden kovalent an einen Serinrest, der sich im aktiven Zentrum der Laktamase befindet, und werden deshalb auch als Suizid-Inhibitoren bezeichnet. Durch die kovalente Bindung, welche der Inhibitor im aktiven Zentrum der β -Laktamase eingeht, ist es dem Enzym nicht mehr möglich den Laktamring zu öffnen und die Antibiotika an seiner Wirkung zu hindern. Im Handel befinden sich unter anderem Kombinationen aus Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam[8].

Leung et al. veröffentlichten 2019 eine Studie zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Kindern. In dieser wurde Amoxicillin/Clavulansäure als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Kindern beschrieben[11]. Jedoch sollte die Gabe eines β -Laktam-Inhibitors gut abgewogen sein, da Nebenwirkungen wie Transaminasenanstiege sowie weitere hepatische Schädigungen mit der Einnahme in Verbindung gebracht werden konnten[8].

Cephalosporine

Nichtsynthetische Cephalosporine wie Cephalosporin C weisen eine nur schwache bakterizide Wirkung auf. Ihr Wirkmechanismus basiert ebenfalls auf der Hemmung der Transpeptidase und somit der Inhibition der Quervernetzung der Mureinschicht. Teilsynthetische Derivate der 7-Aminocephalosporansäure weisen ein breiteres Wirkspektrum und höhere Wirkstärke auf. Die Cephalosporine werden gemäß der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in 5 Gruppen/Generationen mit unterschiedlichem antibakteriellen Wirkungsspektrum unterteilt[8].

Die 1. Gruppe weist eine gute Wirkung gegen grampositive Keime wie Streptokokken und Staphylokokken auf und findet ihre Anwendung bei Wund-, Haut- und Weichteilinfektionen[8].

Die 2. Gruppe besitzt ein zusätzliches Potenzial gegenüber gramnegativen Erregern. Von urologisch hohem Interesse ist die Wirkung gegen *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *E. coli*[8]. Durch Variationen der Molekülstruktur konnte der β -Laktam-Ring besser sterisch geschützt werden und weist eine erhöhte β -Laktamase Stabilität auf[10]. Das Oralcephalosporin Cefuroxim-axetil ist ein Prodrug von Cefuroxim und ist das am weitesten verbreitete orale Cephalosporin[8].

Die 3. Generation wird besonders gerne zur Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Keimen verwendet. Diese Gruppe wird darüber hinaus in zwei Subkategorien, 3a und 3b, klassifiziert. Die Gruppe 3b zeichnet sich zudem durch seine Wirkung auf *Pseudomonas aeruginosa* aus[8].

Die 4. Gruppe besitzt eine ähnliche Wirkung wie Gruppe 3b, weist jedoch eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken auf[8].

Eine sehr hohe Stabilität gegenüber β -Laktamasen, die von Anaerobieren gebildet werden, zeigt die 5. Gruppe[10]. Des Weiteren zeichnet sich die Gruppe 5 durch eine zuverlässige Wirkung gegen MRSA-Keime aus[8].

Cephalosporine werden im Gastrointestinaltrakt meist schlecht resorbiert, und werden daher häufig parenteral appliziert. Selbst die Oralcephalosporine weisen lediglich eine Resorptionsquote von etwa 50% auf. Die Dosierung muss bei verminderter Nierenfunktion angepasst werden, da die Ausscheidung Großteiles renal erfolgt[8].

Die hohe renale Ausscheidung kommt der Behandlung von Harnwegsinfektionen zugute. In einer Studie mit Kleinkindern zwischen 2 und 24 Monaten konnte nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 1000 mg Ceftriaxon eine 3 mal höhere Konzentration des Medikaments im Urin als im Serum nachgewiesen werden[12].

Das ambulante Kollektiv dieser Promotionsarbeit wurde ausschließlich mit oral applizierbaren Cephalosporinen therapiert. Von besonderer Bedeutung ist, dass eine Dosisreduktion von Cefaclor und Ceftriaxon bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht nötig ist, was besonders älteren, teils niereninsuffizienten Patienten zugutekommt[8].

Fosfomycin

Aus verschiedenen Streptomyces-Arten konnte das bakterizide Epoxid-Antibiotikum Fosfomycin isoliert werden. Es greift irreversibel in die Peptidoglykansynthese ein. Staphylokokken, Streptokokken, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistente Enterococcus (VRE) und gramnegative Erreger gehören zum Wirkungsspektrum von Fosfomycin. Das Antibiotikum wird fast vollständig unverstoffwechselt renal ausgeschieden, weshalb bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung indiziert ist. Dank seiner außerordentlich guten Gewebegängigkeit wird es als Reserveantibiotikum bei Osteomyelitis genutzt. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit gegen E. Coli ist es gemäß der aktuellen S3 Leitlinie ein Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes. Die orale Einmalgabe und das günstige Nebenwirkungsprofil sind Vorteile der Substanz gegenüber Alternativpräparaten. Zudem kann es bei strenger Indikationsstellung auch in der Schwangerschaft als Einmalgabe eingesetzt werden[8]. Fosfomycin war 2020 im Bundesland Hessen mit über 130.000 verschriebenen Rezepten das am häufigsten rezeptierte Antibiotikum zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekt[13].

1.1.2 In den DNA-Stoffwechsel eingreifende Antibiotika

Gyrasehemmer

Fluorchinolone sind bis auf wenige Ausnahmen synthetische Derivate von Chinolin. Durch die Fluorierung an verschiedenen Kohlenstoffatomen konnte die Bioverfügbarkeit verbessert, die Halbwertszeit verlängert und das Wirkspektrum erweitert werden[8].

Jedoch zeigten sich in der Vergangenheit einige ungünstige pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften, welche zu mitunter erheblichen Nebenwirkungen führten. Aufgrund von lebensbedrohlichen Hepato- und Kardiotoxizität mussten einige Fluorchinolone selbst nach Markteinführung wieder vom Markt genommen werden[8].

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft teilt sie in 4 Gruppen ein.

Norfloxacin ist Gruppe 1 zugehörig und besitzt eine suffiziente Wirkung auf Enterobakterien, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, jedoch eine geringere Gewebepenetranz. Norfloxacin wird ausschließlich als Harnwegstherapeutikum verwendet[8, 10].

Ciprofloxacin und Ofloxacin werden der Gruppe 2 zugeordnet. Sie besitzen ein wesentlich breiteres Spektrum und eine größere Wirkstärke, welche viele gramnegative Keime mit einschließt[8].

Levofloxacin, zur Gruppe 3 zählend, ist das reine, aktive S-Enantiomer von Ofloxacin und weist eine deutlich stärkere Wirkung auf grampositive und intrazelluläre Bakterien auf. Die Wirkung auf gramnegative Keime ist vergleichbar mit der von Ciprofloxacin. Gruppe 4 mit dem Vertreter Moxifloxacin ist ebenfalls zur Therapie von grampositiven, gramnegativen und intrazellulären Erregern geeignet, darüber hinaus weist es noch eine ausgeprägte Wirkung gegen Anaerobier auf. Jedoch lieferten Levofloxacin und Ciprofloxacin im urologisch interessanten gramnegativen Bereich bessere Ergebnisse[8].

Der Wirkmechanismus beruht auf einer Inhibition der DNS-Gyrase, dieses wird auch als Topoisomerase 2 bezeichnet. Zudem wird ein weiteres Enzym, die Topoisomerase 4, gehemmt. Die beiden Topoisomerasen werden nicht immer im selben Ausmaß gehemmt. Das Verhältnis der Inhibition der einzelnen Topoisomerasen ist sowohl vom jeweiligen Wirkstoff als auch vom Bakterium selbst abhängig. Bei gramnegativen Keimen verschiebt es sich zu Gunsten der Gyrase, bei grampositiven zu Gunsten der Topoisomerase 4. Die Hemmung dieser Enzyme führt

unter anderem zu einer nicht regelrechten Replikation, Transkription und Rekombination und infolgedessen zu DNA Schäden. Die Summe dieser DNA Fehler führt zum Kollaps des Zellstoffwechsels, fehlerhaften Strukturproteinen, zum Verlust der Membranintegrität und schließlich final zum Zelltod. Der Mensch ist dank struktureller Unterschiede nicht von einer Enzymblockade betroffen. Eine Inhibition der eukaryotischen Topoisomerasen konnte erst ab einer hundertfach höheren Konzentration beobachtet werden. Jedoch weisen Fluorchinolone ein großes Spektrum an Nebenwirkungen auf [8].

Zum Zeitpunkt der Markteinführung war man sich dieser Nebenwirkungen noch nicht bewusst. Eine Studie aus dem Jahr 1988 beschreibt Ciprofloxacin als ein für Harnwegsinfektionen gut geeignetes und überaus nebenwirkungsarmes Antibiotikum. Im seltenen Fall, dass Nebenwirkungen auftreten, würden diese in aller Regel mild ausfallen[14].

Dank ihrer sehr guten Gewebegängigkeit und Wirksamkeit im urologischen Bereich wurden Fluorchinolone über Jahrzehnte hinweg im großen Stil eingesetzt. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wurde im Jahr 2019 von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ein Roter-Hand-Brief veröffentlicht, der alle Praktizierenden dazu aufrief, beim Einsatz von Fluorchinolonen die möglichen Nebenwirkungen bei der Indikationstellung zu berücksichtigen[15].

Neben der bereits beschriebenen teils lebensbedrohlichen Hepato- und Kardiotoxizität wurde auch von gastrointestinalen Beschwerden, ZNS Reaktionen, phototoxischen Reaktionen, Tendinopathien bis Sehnenabrissen, Elektrolytstörungen und Verlängerung der QT-Zeit berichtet[8].

Folsäure-Antagonisten

1935 wurde von Domagk das erste Sulfonamid Sulfachrysoidin mit dem Handelsnamen Prontosil als antibiotische Substanz entwickelt. Die bakteriostatisch wirkenden Sulfonamide greifen in die Folsäuresynthese ein, indem sie das Substrat p-Aminobenzoessäure kompetitiv verdrängen. Infolgedessen kann Dihydrofoläure, eine Vorstufe von Tetrahydrofolsäure, nicht mehr ausreichend gebildet werden, was wiederum zu einer Einschränkung der Purinsynthese führt. Der bekannteste Vertreter der Sulfonamide ist Sulfamethoxazol. Es wird rasch und vollständig bei oral Gabe resorbiert, teilweise metabolisiert und anschließend renal ausgeschieden. Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung wird Sulfamethoxazol häufig in Kombination mit dem Diaminobenzylpyrimidin Trimethoprim verwendet. Die Diaminobenzylpyrimidine greifen durch Hemmung des Enzyms Dihydrofolsäurereduktase ebenfalls in die Folsäuresynthese ein. Durch eine Kombination beider Wirkstoffgruppen kommt es zu synergetischen Effekten und die Synthese, der für die Zellteilung essentiellen Folsäure, wird an mehreren Stellen inhibiert. Die Hemmung der Folsäuresynthese führt zum Mangel an Purinbasen, unter anderem Thymidin[8].

Im Gegensatz zu Bakterien ist der menschliche Organismus nicht in der Lage Folsäure selbst zu synthetisieren, er ist auf die Aufnahme mit der Nahrung angewiesen, und ist konsekutiv nicht von einem medikamenteninduzierten Folsäuremangel, durch Hemmung der Eigensynthese, betroffen. Monotherapeutisch wird das Diaminobenzylpyrimidin Trimethoprim zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt. Es wird überwiegend renal ausgeschieden. Bewährt hat sich eine Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim, welche unter dem Namen Cotrimoxazol bekannt ist[8].

Dieses antibiotische Präparat war 2020 im Bundesland Hessen das am zweithäufigsten rezeptierte Antibiotikum zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekts[13]. Durch eine Kombination und Nutzung der synergetischen Effekte konnte das Wirkspektrum erweitert, die Resistenzentwicklung verzögert und die Wirksamkeit verstärkt werden[8].

Nitrofurantoin und Nitroxolin

Nitrofurantoin ist laut der aktuellen S3 Leitlinie zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfekten Mittel der ersten Wahl[5]. Durch die Reduktion der namensgebenden Nitro-Gruppe, durch die bakterielle Nitroreduktase, entsteht ein hochreaktives Zwischenprodukt, welches unter anderem die bakterielle DNA angreift und infolge dessen zu Addukten und Strangbrüchen führt. Insbesondere in Verbindung mit längeren Behandlungszyklen nehmen die Nebenwirkung sprunghaft zu. Es werden Hautreaktionen, Leberversagen, Polyneuropathien sowie akute und chronische Lungenschäden beschrieben[8].

Nichtsdestotrotz wird Nitrofurantoin seit mehr als 60 Jahren auch erfolgreich zur Prophylaxe von Harnwegsinfektionen eingesetzt. Es zeigte sich jedoch auch in aktuellen Studien, dass mit erhöhtem Auftreten von Nebenwirkungen bei längerer Einnahmedauer zu rechnen ist[16].

Ebenfalls seit 6 Jahrzehnten ist das Harnwegsantiseptikum Nitroxolin auf dem Markt und hat nach wie vor nichts von seiner therapeutischen Relevanz verloren[5]. Seine antibakterielle und antimykotische Wirkung beruht auf der Bildung von Chelatkomplexen mit zweiwertigen Kationen und der Hemmung von unterschiedlichen Enzymen, unter anderem der RNA- Polymerase[8].

Nitroxolin ist nicht nur zur Akuttherapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion indiziert, sondern wird darüber hinaus in reduzierter Dosierung als Langzeitprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen eingesetzt[5]. Das Nebenwirkungsspektrum erstreckt sich über gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge, ikterische Veränderungen der Haut bis hin zu Veränderungen des Blutbildes[8]. Nitroxolin weist nicht nur antibakterielle sondern auch antimykotische Eigenschaften auf. Studiendaten legen nahe, dass Nitroxolin in vitro die Apoptose von Blasenkarzinomzellen induzieren kann[17].

Beide Antibiotika werden ausschließlich zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt und werden deshalb im folgenden auch als Harnwegsantibiotika bezeichnet.

1.2 Typische Erreger der Harnwegsinfektion und deren Resistenzsituation

1.2.1 Escherichia coli

Das gramnegative Bakterium *Escherichia coli* ist bei Patienten ohne Risikofaktoren für etwa 80% aller Harnwegsinfekte verantwortlich[18]. *E. coli*, den Enterobacteriaceaeen zugehörig, ist ein physiologischer Kommensale im Darm. Aufgrund verschiedener Virulenzfaktoren kann das Bakterium in unterschiedliche Pathovaren differenziert werden. Der wohl bekannteste Vertreter ist das enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC). Dieser Stamm ist der Erreger der hämorrhagischen Colitis. Urologisch von großer Bedeutung ist das uropathogene *E. coli* (UPEC). Die besonderen Virulenzfaktoren dieser Spezies sind P-Fimbrien, welche auch Pyelonephritis-assoziierte Pili (PAP) genannt werden. Diese Fimbrien werden an der Oberfläche des Bakteriums exprimiert und erleichtern die Adhäsion an das Urothel. Des Weiteren können noch adhäsive Proteine, wie beispielsweise die Nicht-Fimbrien-Adhäsine, zur Bindung an das Urothel exprimiert werden[19].

Im aktuellen Report der WHO aus dem Jahr 2014 zur globalen Resistenzlage wird von einer zunehmenden Resistenzentwicklung von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation sowie Fluorchinolonen berichtet[20]. Durch horizontalen Gentransfer über Plasmide werden verschiedenen β -Laktamasen, wie die extended-spectrum- β -Laktamase (ESBL) oder die Metallo- β -Laktamase exprimiert. Letztere sind besonders ungünstig, denn die Metallo- β -Laktamase inaktivieren nahezu die gesamte Gruppe der β -Laktam Antibiotika. Im "*Global Report on Surveillance*" werden den europäischen Großraum betreffend für Cephalosporine der dritten Generation Resistenzraten von 3-82% und für Fluorchinolone von 8-48% angegeben[20].

Im Vergleich dazu waren im Jahr 2014 laut ARS in Deutschland 20,2% bzw. 21,8% der *E. coli* enthaltenden Proben resistent gegenüber Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin. Erfreulicherweise sind die Resistenzraten in den letzten Jahren rückläufig. 2020 konnten für Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin 16,4% bzw. 15,4 resistente Keime isoliert werden. Bei den Cephalosporinen sind ebenfalls rückläufige Zahlen zu vermerken - so zeigten sich für Ceftriaxon und Cefuroxim im Jahr 2014 10,4% bzw. 16,5% resistente Keime, während die Raten im Jahr 2020 bei 9,9% bzw. 15,3% lagen[21].

1.2.2 *Proteus mirabilis*

Proteus mirabilis, ein Urease positives, gramnegatives Bakterium ist dank seines Flagellums sehr motil und zeichnet sich durch ein schwärmendes Wachstum im Rahmen der Kultivierung aus. Der Gattung ist es möglich einen Biofilm an der Oberfläche von Plastik zu generieren. Diese Fähigkeit begünstigt die in vivo Infektion bei einliegenden Fremdkörpern (zum Beispiel bei Katheter tragenden Patienten). Die zytoplasmische Urease katalysiert den Zerfall von Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid. Den so gewonnenen Ammoniak nutzt das Bakterium als Stickstoffquelle für den eigenen Stoffwechsel, jedoch führt die Urease-Aktivität zu einer Erhöhung des lokalen pHs. Im alkalischen Milieu wird die Auskristallisierung von Magnesium- und Calciumionen begünstigt. Folglich werden bei betroffenen Patienten vermehrt Magnesiumammoniumphosphat-Steine (Struvit-Steine) und Apatitsteine (Calciumphosphatsteine) gefunden. Diese Steine können zu beachtlicher Größe heranwachsen und das Wachstum von *Proteus mirabilis* selbst begünstigen. Unabhängig davon bildet das Bakterium weitere Virulenzfaktoren wie Proteasen, Fimbrien, und Adhäsine[22, 23].

In den letzten Jahren werden vermehrt multiresistente Stämme von *Proteus mirabilis* isoliert und kultiviert. Auch werden vermehrt Bakterien isoliert welche ESBL exprimieren. *Shelenkov et al.* konnten mit Hilfe von Genomsequencing darlegen, dass ein horizontaler plasmidcodierter Genaustausch zwischen *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* möglich ist. Dieser Austausch könnte für das vermehrte Exprimieren von ESBL mitverantwortlich sein[24].

In Deutschland ist laut den Daten der ARS bei den Cephalosporinen keine negative Tendenz zu erkennen. Bei den Cephalosporinen ist eine konstante leicht rückläufige Resistenzentwicklung zu beobachten. Die Resistenz gegen über Ceftriaxon und Cefuroxim sank zwischen 2014 von 1,5% bzw. 3,2% auf 1,3% bzw. 2,9% im Jahre 2019. Bei dem Fluorchinolon Levofloxacin ist diese leicht rückläufige Tendenz ebenfalls gegeben (15,2% in 2014 versus 13,3% in 2020).

Gänzlich anders stellt sich dieser Trend bei Moxifloxacin dar. Die resistenten Kulturen von *Proteus mirabilis* gegenüber Moxifloxacin verdoppelte sich nahezu zwischen 2014 und 2020 von 21,5% über 36,7% in 2017 auf 40,0%[25].

1.2.3 Klebsiella pneumoniae

Klebsiellen wurden erstmals im späten 19. Jahrhundert isoliert und nach dem Mikrobiologen Edwin Klebs benannt. Dem Genus Klebsiella zugehörige Erreger sind gramnegative, Oxidase negativ, immobile Stäbchen[26].

Als opportunistische Pathogene sind sie Teil der physiologischen Flora der Nase, der Haut, des Rachens sowie des Gastrointestinaltrakts, jedoch verursachen sie Pneumonien, Harnwegs- und Weichteilinfektion und können darüber hinaus zur Bakteriämie und Sepsis führen. Von größter klinischer Relevanz ist Klebsiella pneumoniae[27].

Klebsiella pneumoniae wird anhand seiner Virulenz in 3 Subgruppen kategorisiert: opportunistisch, hypervirulent und multidrug-resistent[28].

Typische Virulenzfaktoren, welche die Infektion begünstigen sind Pilli, Siderophore, Lipopolysaccharide sowie die Kapselbildung[29].

Die Daten des ARS zeigen für Klebsiella pneumoniae eine geringfügige Abnahme der Resistenzentwicklung gegenüber den Fluorchinolonen Ciprofloxacin und Levofloxacin. (2014: 12,6%, bzw. 13,8%, 2019: 11,1% bzw. 10,9%). Stärker rückläufig sind die Daten für Amoxicillin/ Clavulansäure. 2014 wurden 25,3% resistente Kulturen angelegt, dies nahm bis zum Jahr 2019 stetig auf eine Resistenz von 22,7% ab. Für die therapeutisch hoch relevanten Antibiotika Cotrimoxazol und Fosfomycin zeigte sich im genannten Zeitraum ebenfalls eine rückläufige Tendenz (2014 13,4% bzw. 21,6%, 2019: 12,7%, 19,0%)[30].

1.2.4 Weitere Enterobacteriaceae

Enterobacter sind bewegliche, fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen. Der wichtigste Vertreter dieser Gattung ist *Enterobacter cloacae*. *Enterobacter cloacae* ist als Kommensale physiologischer Bestandteil der Darmflora, welcher jedoch auch fakultative pathogene Züge aufweist[19]. Eine jüngst veröffentlichte Studie legt nahe, dass es starke Unterschiede im Resistenzspektrum von *Enterobacter cloacae* gibt. Es wurde festgestellt, dass bei den resistenten Keimen, die aus einem menschlichen Organismus isoliert worden sind, meist eine extended-spectrum- β -Lactamase exprimiert wurde. Hingegen wurden bei Proben, welche von Echsen, landwirtschaftlichen Tieren, lokalen Produkten oder Wasser aus Guadeloupe stammten, vermehrt Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation beobachtet. Diese Resistenzen sind auf vermehrte Expression von β -Laktamasen zurückzuführen[31].

Gegenüber des Penicillinvertreter Piperacillin/Tazobactam ist seit 2014 mit 21,2% über 21,7% 2017 zu 22,3% 2020 ein leichter Zuwachs der resistenten Keime zu verzeichnen. Die Resistenz gegenüber Levofloxacin entwickelte sich zwischen 2014 und 2020 von 7% über 5,7% 2017 zu 3,7% 2020 erfreulich. Gegenüber Cefepim, einem Cephalosporin der dritten Generation, war gemäß der ARS von 2014 mit 16,3% zu 2020 mit 10,9% ein deutlicher Rückgang der Resistenzlage festzustellen. Es zeigte sich ebenfalls ein Rückgang der resistenten Isolate gegenüber Cefotaxim, Ceftazidim und Ceftriaxon im beschriebenen Zeitraum. Hier lag der prozentuale Rückgang für die einzelnen Antibiotika im selben Zeitraum zwischen -0,8 und -3,5 Prozent[32].

1.2.5 Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium

Enterokokken sind grampositive Streptokokken und werden der Gruppe D der Lancefield Klassifikation zugeordnet. Die bekanntesten Vertreter sind *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. Sie können unterschiedliche Hämolyse-eigenschaften, von vollständiger α -Hämolyse über vergrünende β -Hämolyse zu keiner Hämolyse, auch γ -Hämolyse genannt, aufweisen und werden deshalb auch als "Chamäleons" der Bakterien bezeichnet. Enterokokken kommen physiologischer Weise im Gastrointestinaltrakt von Menschen und Tieren vor und werden als Kommensale angesehen[19]. Die Formierung eines Biofilms ermöglicht es der Spezies sich besonders gut an Kunststoffoberflächen zu heften und so den Katheter im Harntrakt oder Gallengang zu besiedeln[33]. Andere Studien bringen die Ausprägung des Biofilms mit der Resistenz gegenüber Cotrimoxazol, Vancomycin und Cefotaxim in Verbindung[34].

In Deutschland sind gegenüber Cephalosporinen bei *Enterococcus faecalis* sehr hohe Resistenzraten aufgetreten. Die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin ist seit 2014 mit einem Wert von 73,0% über 2017 mit 57,8% und 2020 42,2% resistenter Isolate stetig rückläufig, jedoch nach wie vor auf einem hohen Niveau. Für Levofloxacin ist diese Entwicklung seit 2014 ebenfalls rückläufig. Jedoch ist auch hier mit 40,9% ein hoher Anteil resistenter Proben isoliert worden. Gänzlich anders sieht die Lage bei den getesteten Penicillinen aus. Zwischen 2014 und 2020 wurden Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin, und Ampicillin/Sulbactam jährlich im Report der ARS aufgeführt und stets zeigte sich eine Resistenzrate von <0,5%[35]. Umgekehrt stellt sich dies bei *Enterococcus faecium* dar. Bei den Blutkulturen, die von 2014 bis zum Jahr 2020 isoliert wurden, lag die Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin, Levofloxacin, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin und Ampicillin/Sulbactam in diesen sieben Jahren stets über 90%[36].

1.3 Erkrankungen

1.3.1 Asymptomatische Bakteriurie

Als asymptomatische Bakteriurie bezeichnet man den Nachweis von mehr als 10^5 Kolonie bildenden Einheiten pro Milliliter (KBE/ml) im Mittelstrahlurin ohne Vorhandensein von klinischen Symptomen. Bei der Gewinnung des Urins mit Hilfe eines Katheters fällt der Grenzwert auf 10^2 KBE/ml[5]. Der Befund stellt bei einem Großteil der Patienten keine antibiotisch behandlungsbedürftige Pathologie dar. Ausnahmen stellen jedoch Schwangere, immunsupprimierte Patienten sowie Patienten vor urologischen Eingriffen dar, bei denen in einem solchen Fall eine antibiotische Therapie erfolgen sollte[37]. 1-5% der 18-49-jährigen Frauen weisen eine asymptomatische Bakteriurie auf. Wie erwartet ist hier E. coli der am weitesten verbreitete Keim. Die asymptomatische Bakteriurie mit E. coli besteht in dieser Altersklasse durchschnittlich 1 bis 2 Tage. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass sich aus einer asymptomatischen Bakteriurie eine symptomatische Harnwegsinfektion entwickeln kann[38].

1.3.2 Akute Zystitis

Unter der akuten Zystitis versteht man eine Entzündung der Harnblase. Normalerweise sind nur die beiden ersten dem Lumen zugewandten Wandschichten, Mucosa und Submukosa, betroffen. Der Einschluss der Muskularis oder anderer tieferer Wandschichten ist selten zu beobachten[37]. Das breite Erregerspektrum erstreckt sich bei der Zystitis von grampositiven Kokken bis hin zu gramnegativen Stäbchen. Der häufigste Erreger ist mit 86% E. coli. Zur Symptomatik der akuten Zystitis gehören Dysurie, Algurie, Pollakisurie, suprapubischer Schmerz und imperativer Harndrang. In der Urinanalyse kann sich neben einer Leukozyturie eine Hämaturie, eine Bakteriurie und im Falle von Nitrat reduzierenden Bakterien Nitrit zeigen[39].

Die Gefahr einer Zystitis steigt mit dem Vorhandensein von prädisponierenden Risikofaktoren. Hier sind neben einliegenden Fremdkörpern (beispielsweise Blasenkatheter) patientenassoziierte funktionelle oder anatomische Faktoren (Anomalien, Descensus, Blasenentleerungsstörung mit Restharnbildung u.a.) zu erwähnen.

Des Weiteren können Zystitiden vor allem bei Frauen mit sexueller Aktivität/Geschlechtsverkehr assoziiert sein. Diese postkoitale Zystitis wird auch als "Honeymoon-Zystitis" bezeichnet. Wenn auch in einem geringeren Ausmaß kann auch eine Kälteeinwirkung auf die Gesäß-/Genitalregion eine Ursache darstellen[37].

Von chronisch rezidivierend spricht man ab mindestens drei Episoden einer akuten Zystitis jährlich oder zweimaliges Auftreten im Halbjahr[40].

1.3.3 Pyelonephritis

Bei der akuten Pyelonephritis handelt es sich definitionsgemäß um eine bakterielle Entzündung des Nierenbeckenkelchsystems und des Nierenparenchyms. Frauen erkranken häufiger an einer Nierenbeckenentzündung als Männer. Zu den häufigsten kausativen Erregern werden *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* und Bakterien der *Enterobacter spp.* gezählt, wobei *E. coli* der häufigste Erreger ist. Es werden zwei Infektionswege unterschieden: die aufsteigende Infektion und die hämatogene Ausbreitung. Über die unteren Harnwege und anschließend über die Ureteren kann es zu einer Aszension von Keimen zu den Nieren kommen[41].

Mit 80-90% ist dieser Infektionsweg der häufigste[37]. Die hämatogene Ausbreitung ist wesentlich seltener und betrifft vor allem stark geschwächte immunsupprimierte Patienten[41].

Die Diagnose basiert sowohl auf der Symptomatik als auch auf der Diagnostik. Die Patienten klagen über ein- oder beidseitige Flankenschmerzen, Fieber und ein zum Teil schweres Krankheitsgefühl. Diagnostisch stellt sich in der Sonographie eine Verbreiterung des Parenchyms dar. Das Nierenlager ist druck- und klopfempfindlich. In der Urinanalyse können eine Leukozyturie, eine Hämaturie und eine signifikante Bakteriurie beobachtet werden. In einigen Fällen wird eine begleitende Zystitis mit Dysurie, imperativen Harndrang, Pollakisurie, Algurie und Tenesmen diagnostiziert[37].

Die rezidivierende Pyelonephritis birgt das Risiko einer dauerhaften Nierenschädigung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit sich. Pyelonephritiden sollten deshalb konsequent austherapiert werden[42].

1.3.4 Prostatitis

Diese Erkrankung umfasst die entzündliche Reaktion der Prostata, der Vorsteherdrüse im männlichen Fortpflanzungssystem, welche für die Produktion von Samenflüssigkeit verantwortlich ist. Die Klassifikation der Prostatitis erfolgt in 4 Haupttypen: akute bakterielle Prostatitis, chronische bakterielle Prostatitis, chronische abakterielle Prostatitis und asymptomatische entzündliche Prostatitis sind[37]. Die akute bakterielle Prostatitis beruht in der Regel auf einer Aszendierung, bzw. fortgeleitenden Infektion der unteren Harnwege. Sie geht mit schweren Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, perinealem Schmerz imperativen Harndrang und einer Dysurie einher[43]. Chronische bakterielle Prostatitis ist durch wiederkehrende Infektionsepisoden oder einer Erregerpersistenz gekennzeichnet. Chronifizierung wird durch angeborene Anomalien oder erworbene Pathologien, wie einer Urethralstenose, begünstigt[44]. Diese können zu einem intraprostatischen Urinfluss führen. Beschwerden sind ein Druck-, Kälte- oder Spannungsgefühl am Damm sowie das Ausstrahlen der Beschwerden in die Hoden und in die Leistenregion. Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen bakteriellen Prostatitis lassen sich Bakterien im Exprimat nachweisen. In der Regel ist die akute Prostatitis wesentlich schmerzhafter bei der digitalrektalen Untersuchung als die chronische Variante. Das Beschwerdebild der chronisch abakteriellen Prostatitis ist ähnlich zur chronisch bakteriellen Infektion, jedoch können lediglich erhöhte Leukozyten und keine Bakterien im Exprimat nachgewiesen werden. Hiervon abzugrenzen ist die Prostatodynie bei der keine laborchemischen Auffälligkeiten zu verzeichnen sind. Hierbei handelt es sich um ein psychosomatisches Krankheitsbild mit idiopathischer Genese. Die asymptomatische Prostatitis weist keinerlei Symptome. Bei einer Biopsie zeigen sich jedoch inflammatorische Veränderungen, im Exprimat Leukozyten. Die Behandlung richtet sich nach dem Typ und der Schwere der Prostatitis. Sie wird mit Antibiotika, Analgetika, Alpha-Blocker, Phytotherapie und symptomatischer Maßnahmen therapiert[37, 45].

1.3.5 Epididymitis

Epididymitis ist eine entzündliche Erkrankung des Nebenhodens, die typischerweise durch eine bakterielle Infektion verursacht wird. Diese Infektion entwickelt sich bei älteren Männern häufig als Folge einer Harnwegsinfektion, bei jüngeren Männern zwischen 20 und 40 Jahren vor allem im Zuge einer sexuell übertragbaren Erkrankung[46]. Die Manifestationen der Epididymitis umfasst Schmerzen, Schwellungen, Berührungsempfindlichkeit und Rötungen einer oder beider Skrotalhälften. In einigen Fällen können auch Fieber und Schüttelfrost auftreten[47]. Die klinische Diagnose wird durch eine Leukozytose und erhöhte Entzündungswerte gestützt. Differentialdiagnostisch muss stets an die Hodentorsion gedacht werden. Der Ausschluss ist Dopplersonographisch möglich[37].

Die Behandlung einer Epididymitis beinhaltet die hochdosierte Antibiotikatherapie, um die zugrunde liegende bakterielle Infektion zu beseitigen. Darüber hinaus kommen analgetische/antiphlogistische Maßnahmen sowie das Hochlagern der Hoden zum Einsatz. Diese Anwendung verringert den Zugschmerz der Samenstränge und begünstigt den Abfluss der austretenden Lymphflüssigkeit[37, 46].

Bei einer verschleppten Nebenhodenentzündung, besteht das Risiko schwerwiegender Komplikationen, wie die Bildung von Abszessen im Hodenbereich und eingeschränkter Fertilität[37].

Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung eine Epididymitis sofort konsequent auszuthrapieren.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Promotionsarbeit ist die Erfassung des Keimspektrums und der Antibiotika-Resistenzlage im ländlichen ostbayerischen Raum. Hierzu erfolgte eine Analyse der in den Jahren 2017, 2018 und 2019 konsekutiv in der urologischen Praxis Landau an der Isar angefertigten Urinkulturen und Antibiotogramme im Hinblick auf Keimzahl, Keimspektrum, Resistenzen gegenüber Antibiotika und weiterer Parameter.

Durch die Erkenntnisse dieser retrospektiven Promotionsarbeit ist eine Anpassung der antibiotischen Therapie exakt auf die regionale Situation im ländlich ostbayerischen Raum der entsprechenden Substanzen möglich. Des Weiteren ermöglicht die Kenntnis der regionalen Resistenzlage einen Vergleich mit den im Rahmen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert-Koch-Instituts gewonnenen Daten im Hinblick auf eine empfehlenswerte kalkulierte Antibiose.

Zudem ist die Erfassung der lokalen Resistenzlage zwingend notwendig, um eine, wie in der aktuellen S3 Leitlinie empfohlen, auf der lokalen Resistenzlage basierende Behandlung von bakteriellen Harnwegsinfektionen durchzuführen[5].

Die Grundlage für die antibiotische Therapieempfehlung der S3 Leitlinie ist die vom Robert-Koch-Institut überwachte, deutschlandweite ARS-Untersuchung, welche zur flächendeckenden Überwachung der Antibiotika-Resistenz etabliert wurde. Das Monitoring deckt sowohl den ambulanten als auch den stationären Bereich der Patientenversorgung ab, sodass diese epidemiologischen Daten zur Antibiotika-Resistenz diesbezüglich differenziert betrachtet werden können[3].

Eine 2018 im deutschen Ärzteblatt erschienene Publikation von *Anja Klingenberg et al.* zeigt erhebliche Diskrepanzen der Resistenzlage in einigen Regionen Deutschlands und der Antibiotika-Resistenz-Surveillance[3]. Eine mikrobiologische Untersuchung des Urins ist gemäß der aktuellen Leitlinie nicht für alle Harnwegsinfekte erforderlich, so ist dies bei einer unkomplizierten Zystitis einer nichtschwangeren Frau in der Prämenopause entbehrlich[3].

Da die mikrobiologische Diagnostik bei unkomplizierten Harnwegsinfekten nicht zwingend obligat ist und daher je nach Behandler und Umständen nicht routinemäßig durchgeführt wird oder werden kann, ist das Keim- und Resistenzspektrum der Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfekten in der Antibiotika-Resistenz-Surveillance unterrepräsentiert[3]. Dies hat zur Folge, dass die Resistenzlage der unkomplizierten Harnwegsinfektionen in den untersuchten Regionen der ARS möglicherweise nicht

korrekt repräsentiert ist, was wiederum Einfluss auf die Empfehlung der Antibiotika erster Wahl hat[3]. Die Verzögerung der Genesung des Patienten aufgrund nicht erfolgreicher Initialtherapie stellt ein erhebliches Problem dar. Mit der Dauer des Infektes steigt nicht nur Leidensdruck, sondern ebenfalls das Risiko von langfristigen oder sogar bleibenden Schäden. Abgesehen davon ist es auch aus gesundheitsökonomischer Sicht zielführend eine rasche Sanierung des Infektfokus anzustreben.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist somit die erstmalige Evaluation der lokalen Resistenzlage bei Harnwegsinfekten im ländlich ostbayerischen Raum, mit besonderem Augenmerk auf die Resistenzlage gegenüber oral verfügbaren Antibiotika zur Verbesserung und Anpassung einer kalkulierten antibiotischen Therapie. Weitere Aspekte der Studie stellen die Erarbeitung von Therapieempfehlungen nach frustraner Primärtherapie, respektive bei fehlendem Keimnachweis, dar.

3 Material und Methoden

Im Zuge dieser Arbeit wurden sämtliche Ergebnisse der Urinkulturen und Antibiotogramme der Praxis *Urologie Landau* von Prof. Dr. med. Vergho vom Zeitraum 1.1.2017 bis 31.10.2019 in die Untersuchung aufgenommen. Die gewonnenen Urinproben wurden mikrobiologisch im praxisinternen Labor sowie von einem externen Labor, dem Labordienstleister Synlap Weiden, analysiert.

Im hausinternen Labor wurden im ersten Schritt 100 µl Urin mittels Kolpenhubpipette auf feste Agarnährmedien pipettiert und ausgestrichen. Die vier fertigen Agarträgerplatten CLED-, MacConkey-, Blut-CNA- und Sabouraud G/C Agar sind Produkte des Medizinprodukte Herstellers bioMérieux. Nach dem Ausstreichen wurden die Medien bei 37° Celsius 18-24 Stunden bebrütet. CLED-Agar diente als Universalnährmedium zur Verifizierung eines Keimwachstums. In diesem Medium erfolgte die Abschätzung der Keimzahl. Darüber hinaus kann in diesem Nährmedium eine Laktose Verwertung dargestellt werden. Als Selektivnährmedium für gramnegative Keime wurde Mac-Conkey Agar verwendet. Durch den Zusatz von Gallensalzen und dem Farbstoff Kristallviolett wird das Wachstum von grampositiven Erregern eingeschränkt. Um grampositive Erreger selektiv anzuzüchten, wurde Blut-CNA-Agar verwendet. Durch die Addition der beiden Antibiotika Colistin und Nalidixinsäure wird in diesem Selektivnährmedium das Wachstum von gramnegativen Keimen gehindert. Sabouraud G/C Agar diente zur Anzucht von Hefepilzen, wie *Candida* spp.[48].

Aus den gewonnen Keimkulturen erfolgte am zweiten Tag nach Probengewinnung in einem nächsten Schritt eine Erregerbestimmung und die Anlage eines Antibiotogramms sowie die Bestimmung der Keimzahl. Die Erreger Bestimmung erfolgte nach dem Prinzip der Bunten Reihe[48].

Am dritten Tag wurde das Antibiotogramm ausgewertet. Die Interpretation der Mikrobiologie erfolgte nach den aktuellen Klassifikationen der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durch eigens geschultes Fachpersonal[48, 49].

Im Zuge der Datenerfassung der Promotionsarbeit wurde jedes Antibiotogramm, der dazugehörige Fall mit Krankengeschichte und personenbezogenen Daten des Patienten manuell im Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel erfasst. Es wurden folgende patientenbezogene Daten erfasst: Name, Geschlecht, Datum der Abnahme, Patienten-ID, Alter bei Behandlung, Daten zur Beschwerdesymptomatik sowie Daten zur Therapie, insbesondere die eingesetzten Antibiotika, der Therapieerfolg und im Falle eines Therapieversagens eventuelle weitere Therapieempfehlungen sowie zeitliche Dauer der Behandlung.

Aus der Urindiagnostik und anschließenden Kultivierung wurden folgende Parameter erhoben: Leukozytenanzahl, Erythrozytenanzahl, Nitritstatus, Gesamtkeimzahl, Keimbestimmung sowie das Antibiotogramm mit folgenden Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Penicillin, Oxacillin, Erythromycin, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefoxitin, Cefaclor, Ceftazidim, Gentamicin, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Meropenem, Fosfomycin, Teicoplanin, Vancomycin, Linezolid, Nitrofurantoin, Amikacin, Nitroxolin, Clindamycin, Mecillinam, Cefadroxil, Cefpodoxim und Trimethoprim.

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden die Daten in die Datensoftware SPSS transferiert. SPSS, stehend für *Statistical Package for the Social Sciences*, ist ein Produkt des börsennotierten US-amerikanischen IT- und Beratungsgiganten IBM. Es stellt eines der führenden Tools zur statistischen Datenanalyse dar.

4 Ergebnisteil

4.1 Ergebnisse des Gesamtkollektiv

Im Zeitraum vom 1.1.2017 bis einschließlich 31.10.2019 wurden 800 Urinkulturen mit erfolgreichem Keimnachweis angelegt. Das Patientenalter betrug zwischen 1 und 98 Jahren - das mediane Alter lag bei 68 Jahren, das Durchschnittsalter bei 64,5 Jahren. Mit knapp 60 % stellen die weiblichen Patienten die Mehrheit dar. (siehe Abbildung 1).

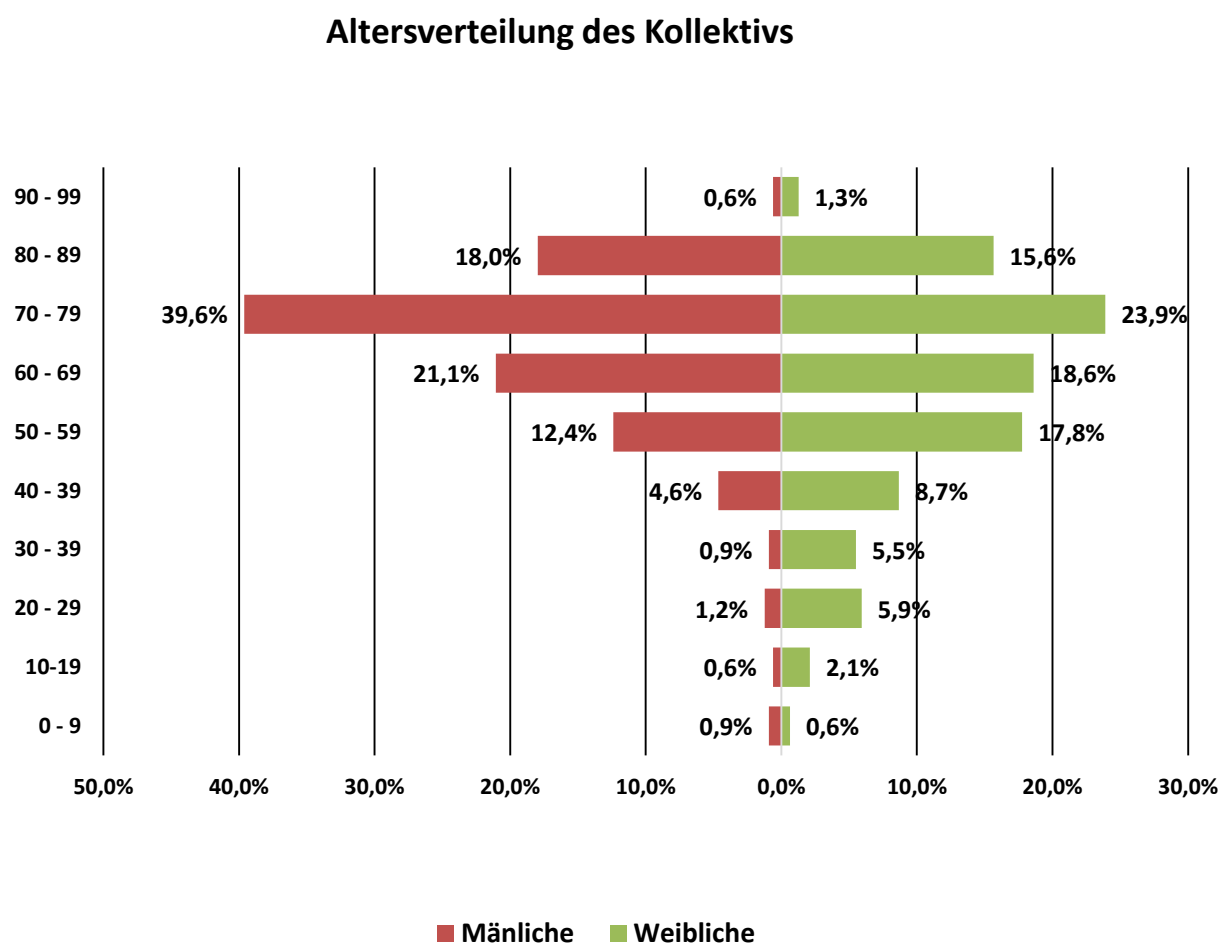


Abbildung 1: Altersverteilung des Kollektivs unterteilt in männliche und weibliche Patienten (n (ges.) = 800; n (weiblich) = 473; n (männlich) = 323).

Zugrundeliegende Krankheitsbilder

Anhand der erfassten klinischen Daten wurden die bebrüteten Kulturen verschiedenen Krankheitsbildern zugeordnet. Mit insgesamt 96,9 % aller Fälle waren die 3 häufigsten Krankheitsbilder die akute Zystitis (48,1 %, n=385), die asymptomatische Bakteriurie (33,4 %, n=267) sowie die rezidivierenden Zystitiden (15,4 %, n=123). Deutlich seltener lagen Krankheitsbilder wie Pyelonephritis (n=9), Epididymitis (n=13) und die Prostatitis (n=3) zugrunde (siehe Abbildung 2).

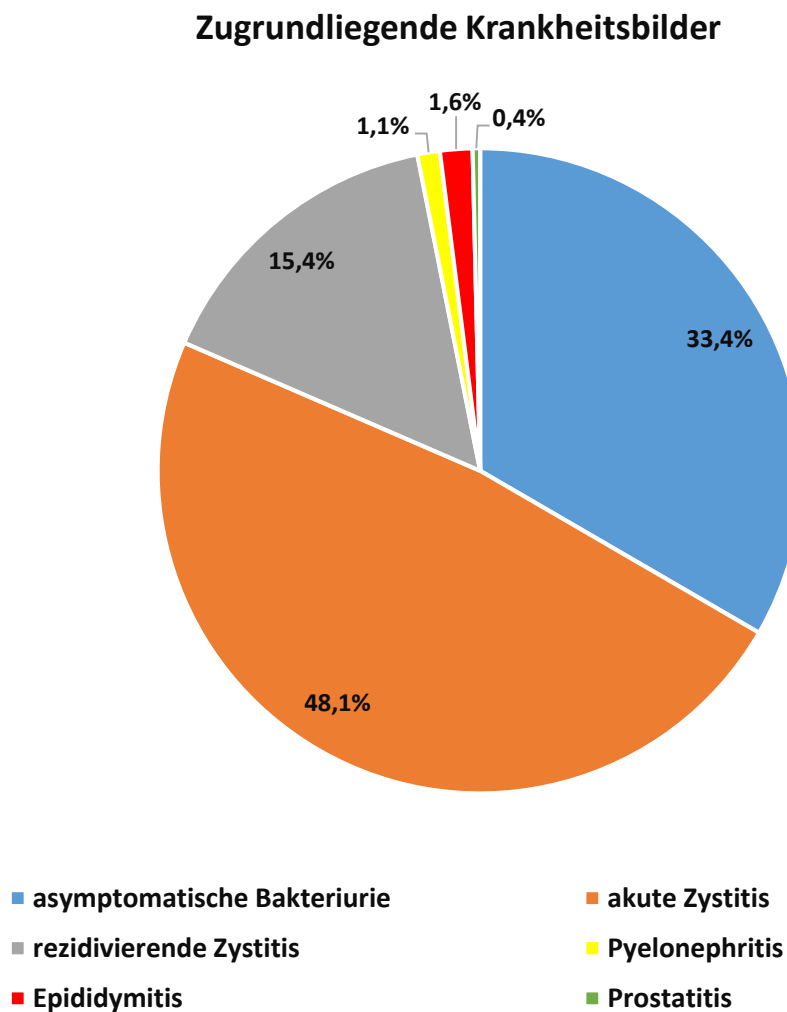


Abbildung 2: Verteilung der zugrundeliegenden Krankheitsbilder - bis auf Epididymitis und Prostatitis geschlechtsübergreifend (n=800).

Keimspektrum des Gesamtkollektives

Übereinstimmend mit der Literatur stellt *Escherichia coli* mit 47,9% den am häufigsten isolierten Keim dar. Die Gruppe der Enterokokken stellt mit 9,3% kumulativ den größten Anteil von grampositiven Erregern (n=74). In 7,5% der Urinkulturen zeigte sich *Staphylococcus aureus* (n=60).

Weitere identifizierte gramnegative Erreger in absteigender Reihenfolge waren mit 7,3% *Klebsiella pneumoniae* (n=58), mit 4,6% *Proteus mirabilis* (n=37) und mit 4,3% *Pseudomonas aeruginosa* (n=34).

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., Streptokokken spp., Pseudomonaden und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht unter der Kategorie "Andere Erreger" zusammengefasst (siehe Abbildung 3).

Keimspektrum des Gesamtkollektivs

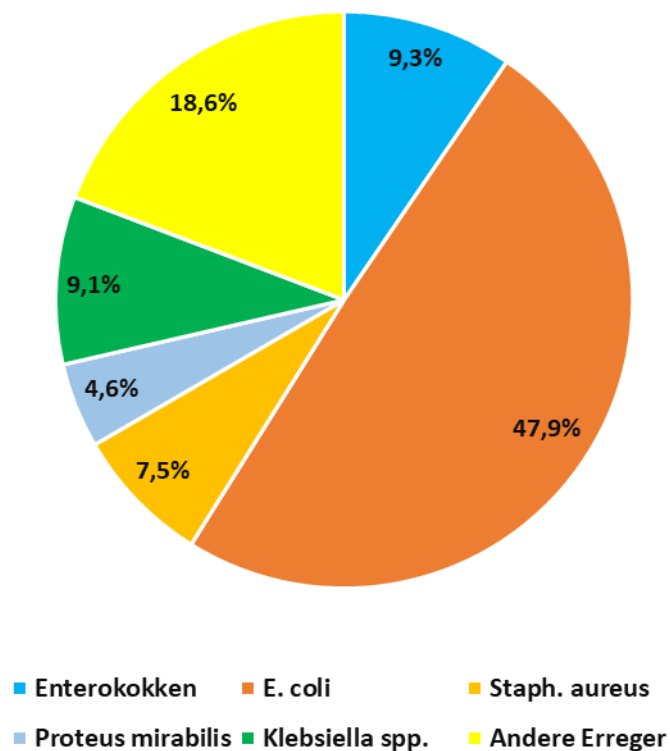


Abbildung 3: Keimspektrum des gesamten Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=800).

Resistenzstatus Gesamtkollektiv

Tabelle 1 zeigt die Resistenzlage aller 800 Proben. Auf eine erregerdifferenzierte Betrachtung der Resistenzlage wurde in Tabelle 1 bis Tabelle 10 bewusst verzichtet. Erwähnenswert ist, dass im Beobachtungszeitraum von Januar 2017 bis Oktober 2019 eine Anpassung der Antibiotikaauswahl erfolgte und nicht über die gesamte Zeit hinweg dieselben Antibiotika ausgetestet wurden.

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistent Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	562	161	723	22,3
Levofloxacin	68	33	101	32,7
Trimethoprim	200	99	299	33,1
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	546	249	795	31,3
Penicillin	5	19	24	79,2
Amoxicillin	5	3	8	37,5
Amoxicillin/ Clavulansäure	245	71	316	22,5
Ampicillin	265	205	470	43,6
Piperacillin	191	74	265	27,9
Piperacillin/Tazobactam	279	30	309	9,7
Ceftriaxon	249	72	321	22,4
Cefaclor	156	43	199	21,6
Cefadroxil	119	179	298	60,1
Cefpodoxim	230	69	299	23,1
Ceftazidim	248	10	258	3,9
Gentamycin	310	15	325	4,6
Nitrofurantoin	591	169	760	22,2
Nitroxolin	502	143	645	22,2
Fosfomycin	181	120	301	39,9
Meropenem	277	35	312	11,2
Vancomycin	94	37	131	28,2

Tabelle 1: Auswertung der Antibiogramme aller Patienten (n=800).

Die höchste Resistenz aller Antibiotika mit 79,2% resistenten Isolaten weist das klassische Penicillin auf. Die gängigen oralen Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin weisen eine Resistenz von 43,6% bzw. 37,5% auf. Gegen die Kombination aus Amoxicillin und dem β -Laktamase-Inhibitor Clavulansäure konnten hingegen nur 22,5% resistente Keime isoliert werden. Resistent für die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam sind 9,7% der Proben. Bei den Fluorchinolonen weist Levofloxacin mit 32,7% gegenüber Ciprofloxacin mit 22,3% einen höheren prozentualen Anteil resistenter Isolate auf. Die Cephalosporine Ceftriaxon, Cefaclor und Cefpodoxim besitzen mit 21,6% - 23,1% resistenter Isolate eine ähnliche Resistenzlage. Die niedrigste Resistenzlage der im Antibiogramm verwendeten Cephalosporine weist Ceftazidim mit 3,9% auf. Bei den in den Folsäurestoffwechsel eingreifenden Präparaten konnte zwischen Trimethoprim und seiner Kombination mit Sulfamethoxazol kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (33,1% vs. 31,3%). Die beiden Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin liegen mit jeweils 22,2% exakt gleich auf.

4.2 Ergebnisse aller weiblichen Patienten

Bei ausschließlicher Betrachtung der weiblichen Patienten konnten in Summe 473 Urinkulturen mit Keimnachweis angelegt werden. Das Patientenalter lag zwischen 8 und 98 Jahren, bei einem Median von 63 Jahren und einem Durchschnittsalter von 61,5 Jahren.

Zugrundeliegende Erkrankungen der weiblichen Patienten

Abbildung 4 zeigt die Einteilung der Patientinnen in die entsprechenden Krankheitsbilder. 51,0% der gewonnenen Isolate konnten der akuten Zystitis (n=241) zugordnet werden. Mit 27,5% (n=130) wurde die asymptomatische Bakteriurie als zweit häufigste Infektionsart diagnostiziert. Der Anteil der rezidivierenden Zystitis lag bei 19,7% (n=139). 1,9% (n=9) der im Kollektiv aufgenommen Patientinnen hatten eine Nierenbeckenentzündung.

**Zugrundeliegende Krankheitsbilder
der weiblichen Patienten**

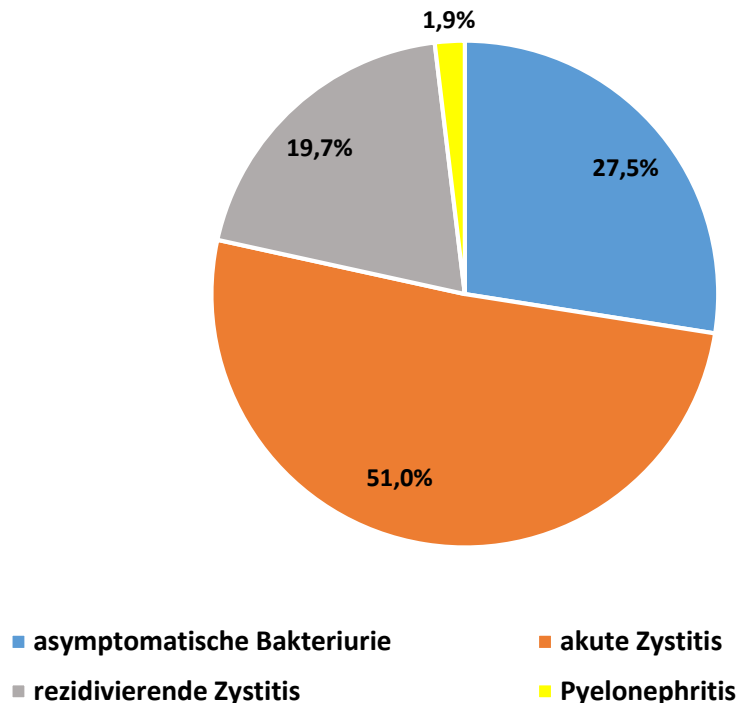


Abbildung 4: Differenzierung der einzelnen Isolate aller weiblichen Patienten in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=473).

Keimspektrum der weiblichen Patienten

Mit 55,6% ist *Escherichia coli* (n=263) erwartungsgemäß der dominante Erreger. Mit jeweils 8% stellen die Enterokokken (n=38) und die *Klebsiella* spp. (n=38) die nächst größeren Erregergruppen dar. 6,6% aller Isolate sind *Staphylococcus aureus* (n=31) zuzuordnen. In 5,3% der Isolate wurde *Proteus mirabilis* (n=25) kultiviert. *Pseudomonas aeruginosa* (n=8) wurde lediglich in 1,7% aller Isolate nachgewiesen. Bei den weiblichen Patienten bestand das Spektrum überwiegend aus gramnegativen Erregern. *Citrobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptokokken* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 5).

Keimspektrum der weiblichen Patienten

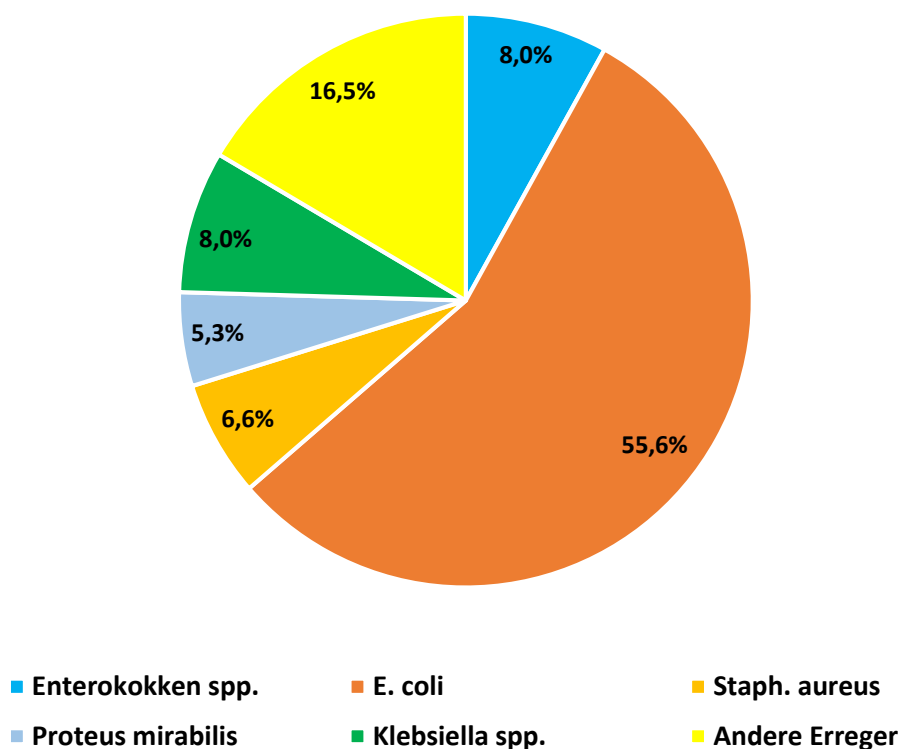


Abbildung 5: Differenzierung der Isolate des weiblichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=473).

Resistenzstatus der weiblichen Patienten

Tabelle 2 spiegelt die Resistenzlage über alle 473 Isolate, die in Landau von weiblichen Patienten gewonnen wurden, wider. Hinsichtlich der Erregerdifferenzierung ist Tabelle 2 analog zur Tabelle 1 zu betrachten.

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	347	83	430	19,3
Levofloxacin	42	15	57	26,3
Trimethoprim	118	58	176	33,0
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	325	143	468	30,6
Penicillin	3	11	14	78,6
Amoxicillin	3	3	6	50,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	153	35	188	18,6
Ampicilin	166	111	277	40,1
Piperacillin	117	37	154	24,0
Piperacillin/Tazobactam	166	20	186	10,8
Ceftriaxon	155	33	188	17,6
Cefaclor	109	16	125	12,8
Cefadroxil	77	99	176	56,3
Cefpodoxim	144	32	176	18,2
Ceftazidim	145	5	150	3,3
Gentamycin	184	6	190	3,2
Nitrofurantoin	372	80	452	17,7
Nitroxolin	315	63	378	16,7
Fosfomycin	127	52	179	29,1
Meropenem	171	15	186	8,1
Vancomycin	55	18	73	24,7

Tabelle 2: Auswertung der Antibiogramme aller weiblichen Patienten (n=473).

Das klassische Penicillin weist mit 78,6% resistenten Isolaten die ausgeprägteste Resistenzlage im vorliegenden Kollektiv auf. Die häufig eingesetzten oralen Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin weisen eine vergleichsweise hohe Resistenz von 40,1% bzw. 50,0% auf. Jedoch ist bei Amoxicillin die geringe Fallzahl zu berücksichtigen. Gegen die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure konnten 18,6% und gegen Piperacillin/Tazobactam 10,8% resistente Isolate kultiviert werden. Bei den Fluorchinolonen sind höhere Resistenzen gegenüber Levofloxacin mit 26,3% im Vergleich zu Ciprofloxacin mit 19,3% zu verzeichnen. Die Resistenzlage bei den Cephalosporinen Ceftriaxon, Cefaclor und Cefpodoxim ist mit 17,6%, 12,8%, bzw. 18,2% etwas niedriger als beim Gesamtkollektiv. Auch bei den weiblichen Patienten schneidet Ceftazidim mit 3,3% resistenten Isolaten hervorragend ab. Bei den Folsäure-Antagonisten ist die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol dem Monopräparat Trimethoprim leicht überlegen (30,6% vs. 33,0%). Die beiden Harnwegsantiseptika Nitrofurantoin und Nitroxolin liegen mit 17,7% bzw. 16,7% nahezu gleichauf.

4.3 Ergebnisse der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre

Im nachfolgenden wurden die weiblichen Patienten, um unter anderem hormonell bedingte Unterschiede darlegen zu können, weiter differenziert. Das ausschließlich weibliche Kollektiv wurde anhand des Alters in 3 Gruppen unterteilt. Das erste Subkollektiv beinhaltet junge, hauptsächlich prämenopausale Frauen. Um eine Altersgrenze für prämenopausal zu definieren wurde sich an gynäkologischen Veröffentlichungen orientiert[50, 51]. Im prämenopausalen Kollektiv wurden alle weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre erfasst. Im erfassten Zeitraum wurden in Summe 83 Urinkulturen erfolgreich inkubiert. Somit entspricht das Subkollektiv 17,5% aller weiblichen Patienten. Das Patientenalter betrug zwischen 8 und 49 Jahren, bei einem Median von 34 Jahren und einem Durchschnittsalter von 33,1 Jahren.

Zugrundeliegende Erkrankungen der Patientinnen bis 49 Jahre

Abbildung 6 zeigt die Einteilung der Isolate in die Krankheitsbilder. Dominierend sind in diesem Alter die akute Zystitis mit 61,4% (n=51) und die rezidivierende Zystitis mit 26,5% (n=22). Wesentlich seltener als bei Betrachtung des Kollektivs aller Frauen ist mit 7,2% die asymptotische Bakteriurie (n=6) diagnostiziert worden. Nierenbeckenentzündungen traten bei 4,8% (n=4) der Patientinnen auf.

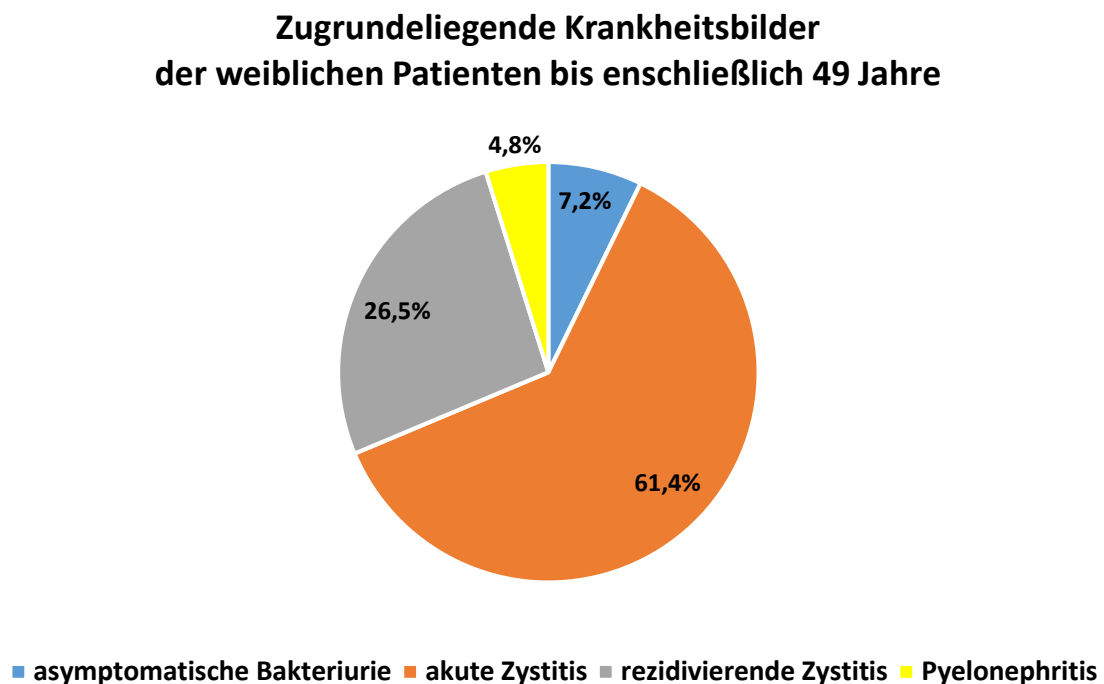


Abbildung 6: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=83).

Keimverteilung der Isolate der weiblichen Patienten bis zu einem Alter von 49 Jahren

Auch hier ist *Escherichia coli* mit 51,8% (n=43) der am häufigsten Isolierte Keim. Mit jeweils 7,2% stellen die Enterokokken (n=6) und das grampositive *Staphylococcus aureus* (n=6) die nächst größere Gruppe dar. Prozentual gleich Vertreten sind die *Klebsiella* spp. (n=5) und die Streptokokken spp. (n=5) mit jeweils 6%. *Proteus mirabilis* wurde in 4,8% (n=4) der Isolate kultiviert. *Pseudomonas aeruginosa* konnte in dieser Altersklasse nicht nachgewiesen werden.

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 7).

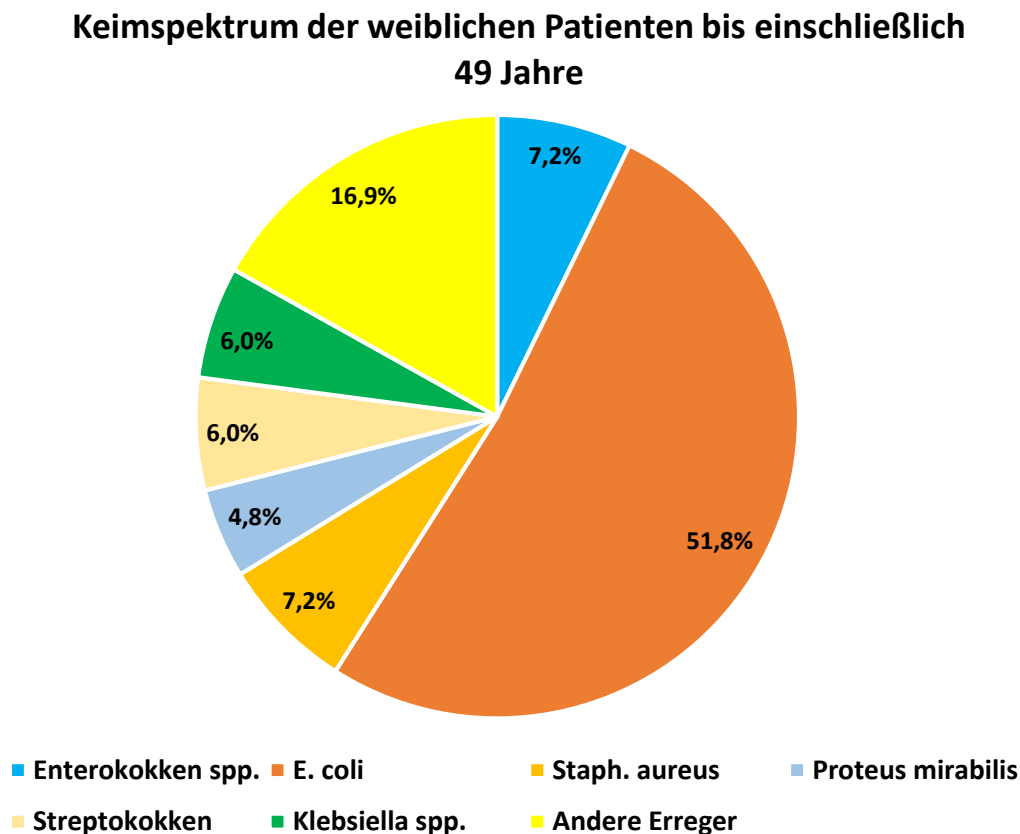


Abbildung 7: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=83).

Resistenzstatus der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	63	12	75	16,0
Levofloxacin	7	4	11	36,4
Trimethoprim	20	10	30	33,3
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	57	25	82	30,5
Penicillin	1	0	1	0,0
Amoxicillin	0	1	1	100,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	28	2	30	6,7
Ampicillin	39	12	51	23,5
Piperacillin	19	6	25	24,0
Piperacillin/Tazobactam	29	1	30	3,3
Ceftriaxon	25	5	30	16,7
Cefaclor	20	3	23	13,0
Cefadroxil	15	15	30	50,0
Cefpodoxim	25	5	30	16,7
Ceftazidim	24	1	25	4,0
Gentamycin	27	4	31	12,9
Nitrofurantoin	66	13	79	16,5
Nitroxolin	49	12	61	19,7
Fosfomycin	19	10	29	34,5
Meropenem	26	4	30	13,3
Vancomycin	13	4	17	23,5

Tabelle 3: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten bis 49 Jahre (n=83).

Eine valide Aussage zur Resistenz gegenüber Penicillin und Amoxicillin sind aufgrund der geringen Fallzahl in diesem Kollektiv nicht möglich. Das orale Aminopenicillin Ampicillin weist ein Resistenzniveau von 23,5% auf. Gegen die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure konnten 6,7% resistente Isolate isoliert werden. Einen Benefit von β -Laktamase-Inhibitoren kann besonders im Fall von Piperacillin vs. Piperacillin/Tazobactam verzeichnet werden. Auch wenn Piperacillin im klinischen Alltag höchst selten ohne Tazobactam verabreicht wird, ist das Ergebnis beeindruckend. Ohne β -Laktamase-Inhibitor wurden 24,0% resistente Keime isoliert, in Kombination mit Tazobactam verringerte sich dieser Wert auf 3,3%, dem niedrigsten Wert in diesem Kollektiv.

Bei den Fluorchinolonen ist die Resistenzlage von Levofloxacin mit 36,4% resistenten Isolaten gegenüber Ciprofloxacin mit 16,0% resistenten Isolaten deutlich ausgeprägter. Das Resistenzniveau stellt sich bei den Cephalosporinen Ceftriaxon, Cefaclor und Cefpodoxim mit 16,7%, 13,0%, bzw. 16,7% etwas niedriger als beim Gesamtkollektiv dar. Ceftazidim mit 4,0% resistenten Isolaten weist auch in diesem Kollektiv eine sehr niedrige Resistenzlage auf. Bei den Folsäure-Antagonisten ist das Monopräparat Trimethoprim der Kombination Trimethoprim/ Sulfamethoxazol leicht unterlegen (30,5% vs. 33,3%). Die Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin liegen mit 16,5% bzw. 19,7% resistenten Isolaten im Mittelfeld.

4.4 Ergebnisse der weiblichen Patienten von 50 bis einschließlich 74 Jahren

Nach der Ausarbeitung der jungen und der prämenopausalen Patientinnen folgt im Anschluss die Auswertung der postmenopausalen Gruppe bis einschließlich dem Alter von 74 Jahren. Die verwendete Grenze, postmenopausal ab 50 Jahren, leitet sich aus der Brustkrebsstudie von Heer et. al. ab[52]. In dieser Subgruppe konnten 158 Urinkulturen mit Keimnachweis ausgewertet werden, dies entspricht 39,1% der weiblichen Patienten. Das Patientenalter betrug zwischen 50 und 74 Jahren, bei einem Median von 61 Jahren und einem Durchschnittsalter von 61,4 Jahren.

Zugrundliegende Erkrankungen der Patientinnen von 50 bis 74 Jahren

Der Großteil der Isolate waren der akuten Zystitis (n=102), mit 64,6%, und der rezidivierenden Zystitis (n=41), mit 25,9%, zuzuordnen. Die asymptomatische Bakteriurie (n=12) wurde mit 7,6% am dritthäufigsten diagnostiziert. Die Diagnose Pyelonephritis wurde in 1,9% (n=3) der Fälle gestellt (siehe Abbildung 8).

Zugrundliegende Erkrankungen der Patientinnen von 50 bis 74 Jahren

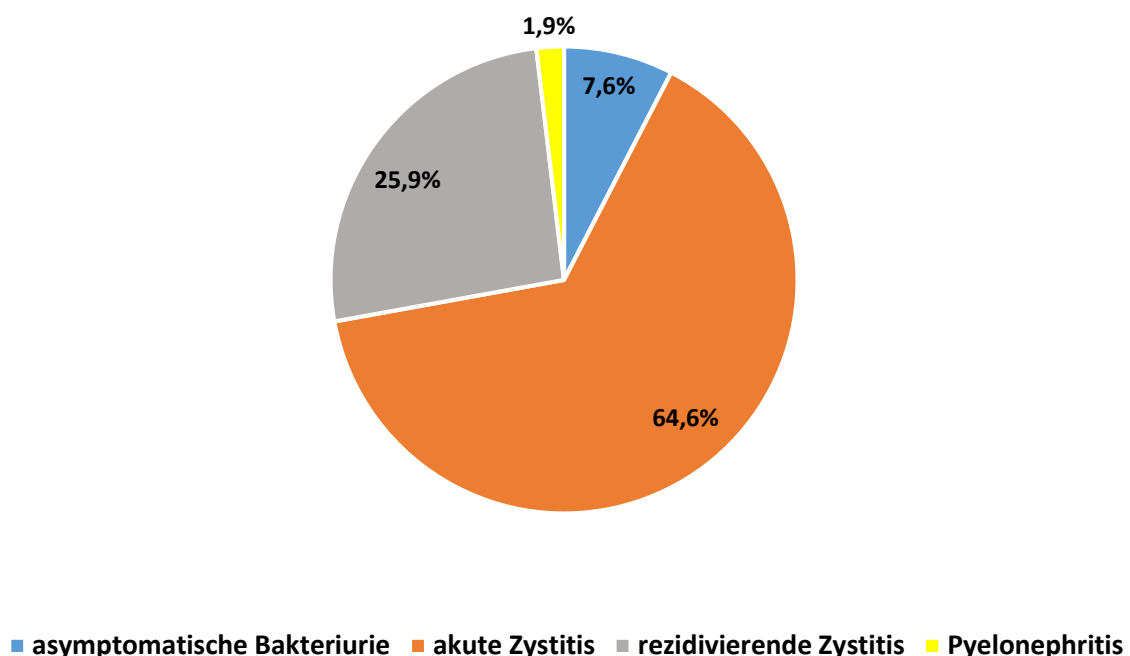


Abbildung 8: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten ab 50 bis einschließlich 74 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=158).

Keimspektrum der Isolate der weiblichen Patienten im Alter von 50 bis einschließlich 74 Jahren

Mit 58,2% ist *Escherichia coli* (n=92) der am häufigsten isolierte Keim. Auf *E. coli* folgt die *Klebsiella* spp., diese wurden in 7,6% (n=12) der Fälle isoliert. Insgesamt wurden in 11 Isolaten Enterokokken isoliert. *Proteus mirabilis* und das grampositive *Staphylococcus aureus* wurden in 5,7% (n=9) der Fälle kultiviert.

Pseudomonas aeruginosa, *Streptokokken* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 9).

Keimspektrum der weiblichen Patienten von 50 bis einschließlich 74 Jahren

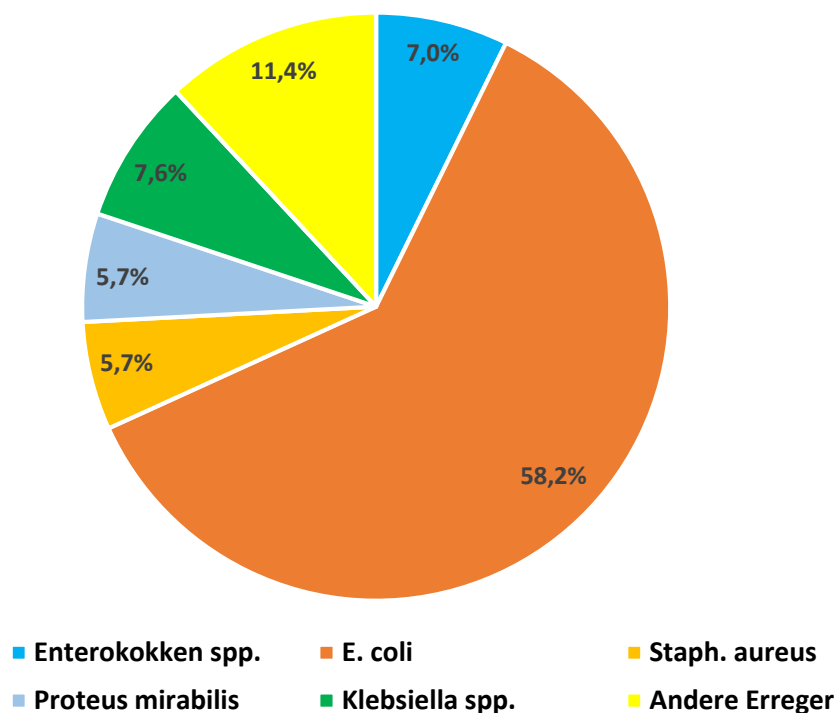


Abbildung 9: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten ab 50 und einschließlich 74 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=158).

Resistenzstatus der weiblichen Patienten von 50 bis einschließlich 74 Jahren

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	112	33	145	22,8
Levofloxacin	13	4	17	23,5
Trimethoprim	36	24	60	40,0
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	107	50	157	31,8
Penicillin	2	2	4	50,0
Amoxicillin	2	3	5	60,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	54	13	67	19,4
Ampicillin	47	46	93	49,5
Piperacillin	37	10	47	21,3
Piperacillin/Tazobactam	60	6	66	9,1
Ceftriaxon	59	8	67	11,9
Cefaclor	37	5	42	11,9
Cefadroxil	27	33	60	55,0
Cefpodoxim	54	6	60	10,0
Ceftazidim	45	0	45	0,0
Gentamycin	62	1	63	1,6
Nitrofurantoin	124	30	154	19,5
Nitroxolin	109	20	129	15,5
Fosfomycin	47	17	64	26,6
Meropenem	65	1	66	1,5
Vancomycin	15	7	22	31,8

Tabelle 4: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten im Alter von 50 bis einschließlich 74 Jahren (n=158).

Auch hier weist das klassische Penicillin mit 50,0% resistenten Isolaten die höchste Resistenz auf, es ist jedoch anzumerken, dass die Anzahl der Isolate sehr gering ist. Die oralen Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin weisen Resistenzen von 49,5% bzw. 60,0% auf. Gegen die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure wurden 19,4% resistente Isolate isoliert, gegenüber Piperacillin/Tazobactam konnten 9,1% resistente Isolate isoliert werden. Bei den Fluorchinolonen ist die Resistenzlage mit 22,8% bzw. 23,5% resistenten Isolaten von Ciprofloxacin gegenüber der von Levofloxacin geringfügig niedriger. Die Cephalosporine mit oraler Bioverfügbarkeit Cefaclor und Cefpodoxim weisen mit 11,9% und 10,0% vergleichbare Resistenzen auf. Von insgesamt 45 Resistogrammen bei denen auf Resistenzen gegenüber Ceftazidim geprüft wurde, konnte bei keinem ein resistenter Keim nachgewiesen werden. Der

Trend zu niedrigeren Resistenzen bei Kombination synergetischer Wirkstoffe setzt sich auch bei dem in den Folsäurestoffwechsel eingreifenden Präparaten fort. Gegenüber Trimethoprim und seiner Kombination mit Sulfamethoxazol konnten 40,0% bzw. 31,8% resistente Erreger ermittelt werden. Gegenüber den beiden Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin wurden in 19,5% bzw. 15,5% der Fälle resistente Isolate isoliert.

4.5 Ergebnisse der weiblichen Patienten ab 75 Jahren

Neben der Betrachtung der jungen, prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen bis zum Alter von 74 Jahren erfolgt eine Subgruppenanalyse der Patientinnen ab 75 Jahren. Diese Subgruppe steht für den geriatrischen Teil der Patientinnen und entspricht 25,4% der weiblichen Patienten. Im Zeitraum wurden in Summe 120 Urinkulturen angelegt. Das Patientenalter betrug zwischen 75 und 98 Jahren, bei einem Median von 79 Jahren und einem Durchschnittsalter von 80,0 Jahren.

Zugrundeliegende Erkrankungen der Patientinnen ab 75 Jahren

Mit einem Anteil von 66,7% und 21,7% konnte die Mehrheit der Isolate auch in diesem Subkollektiv der akuten Zystitis (n=80) und der rezidivierenden Zystitis (n=26) zugeordnet werden. Asymptomatische Bakteriurien (n=12) wurde in 10,0%, Pyelonephritiden in 1,7% (n=2) der Fälle beobachtet (siehe Abbildung 10).

Zugrundeliegende Erkrankungen der Patientinnen ab 75 Jahren

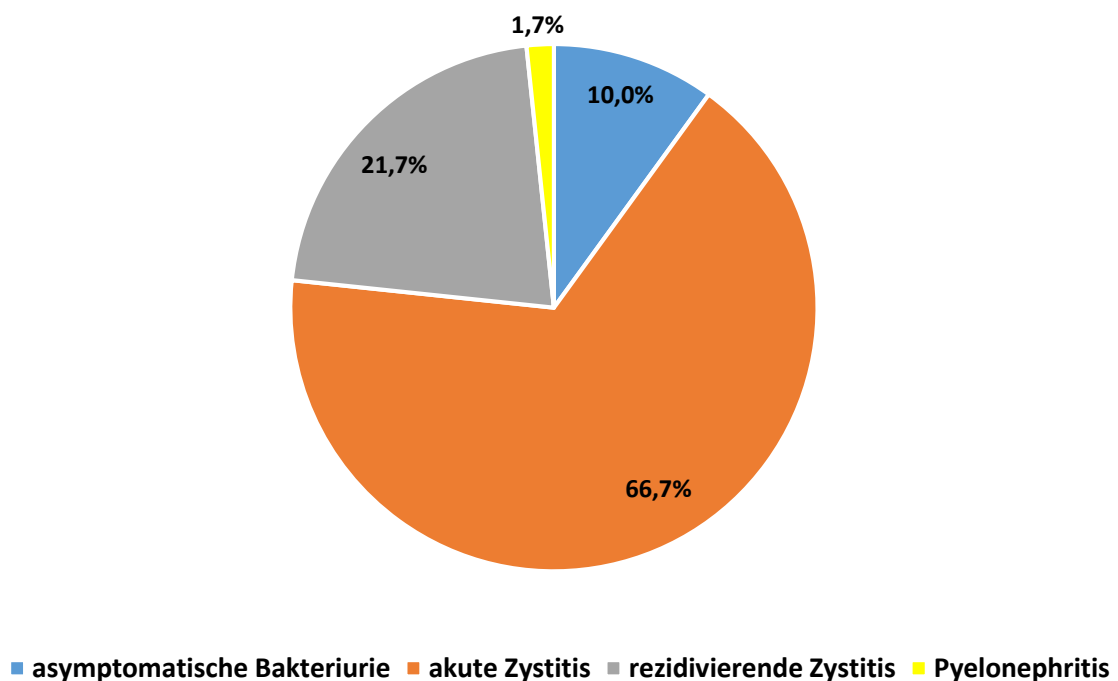


Abbildung 10: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=120).

Keimspektrum der weiblichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren

Am häufigsten isoliert wurde der Erreger *Escherichia coli* mit 61,7% (n=74). Darauf folgten *Klebsiella* spp., die in 10,0% (n=12) der Fälle nachgewiesen wurden. Enterokokken wurden in 7,5% (n=9), *Staphylococcus aureus* und *Proteus mirabilis* jeweils in 5,0% (n=6) der Proben kultiviert.

Pseudomonas aeruginosa, *Streptokokken* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 11).

Keimspektrum der weiblichen Patienten ab 75 Jahren

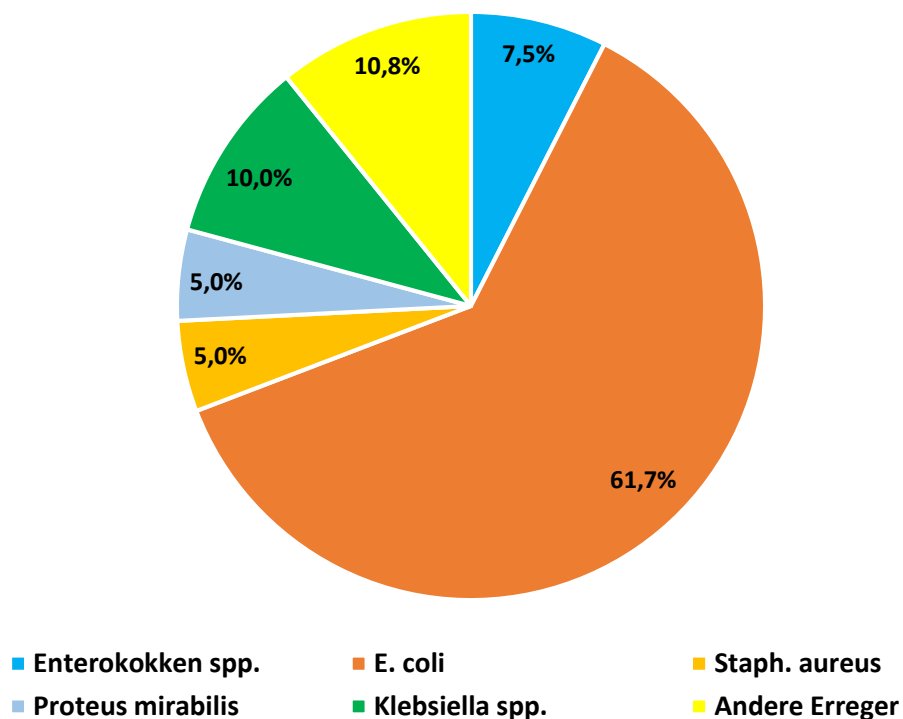


Abbildung 11: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten ab 75 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=120).

Resistenzstatus der weiblichen Patienten ab 75 Jahren

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	92	18	110	16,4
Levofloxacin	7	5	12	41,7
Trimethoprim	33	11	44	25,0
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	92	26	118	22,0
Penicillin	0	3	3	100,0
Amoxicillin	0	1	1	100,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	35	12	47	25,5
Ampicillin	35	26	61	42,6
Piperacillin	36	13	49	26,5
Piperacillin/Tazobactam	39	7	46	15,2
Ceftriaxon	38	9	47	19,1
Cefaclor	27	5	32	15,6
Cefadroxil	19	25	44	56,8
Cefpodoxim	35	32	67	47,8
Ceftazidim	4	1	5	20,0
Gentamycin	57	0	57	0,0
Nitrofurantoin	98	19	117	16,2
Nitroxolin	88	16	104	15,4
Fosfomycin	31	13	44	29,5
Meropenem	43	3	46	6,5
Vancomycin	10	0	10	0,0

Tabelle 5: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren (n=120).

Mit 42,6% resistenten Isolaten weist Ampicillin eine vergleichsweise hohe Resistenzlage auf. Gegen das Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure wurden 25,5% resistente Isolate ausgetestet. Das regelmäßig im stationären Alltag verwendete Piperacillin/ Tazobactam weist 15,2% resistente Isolate auf. Bei Vergleich der Fluorchinolone kann festgestellt werden, dass die Resistenzlage für Ciprofloxacin deutlich niedriger als für Levofloxacin ist (16,4% vs. 41,7%). Ceftriaxon und Cefaclor als Vertreter der Cephalosporine weisen mit 19,1% und 15,6% eine ähnliche Resistenzlage auf. Cefpodoxim weist hingegen mit 47,8% eine deutlich höhere Rate auf. Für Ceftazidim lässt sich aufgrund der geringen Anzahl der Isolate kein valider Wert ableiten. Die in den Folsäurestoffwechsel eingreifenden Präparate Trimethoprim und seine Kombination mit Sulfamethoxazol weisen mit 25,0% bzw. 22,0% eine

vergleichbare Resistenzlage auf. Bei den urologisch wichtigen Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin ist die Resistenzlage von Nitroxolin mit 15,4% gegenüber Nitrofurantoin mit 16,2% etwas niedriger, jedoch vergleichbar.

4.6 Ergebnis der rezidivierenden Zystitis bei Frauen

Im Folgenden wird weiter auf die rezidivierende Zystitis bei weiblichen Patienten eingegangen. Zwischen 01/2017 und 06/2019 wurde bei 89 Patientinnen die Diagnose rezidivierende Zystitis gestellt. Das Patientenalter betrug zwischen 18 und 87 Jahren, bei einem Median von 60 Jahren.

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei Frauen

Escherichia coli (n=48) konnte in über der Hälfte der Fälle kultiviert werden. Mit jeweils 6,7% stellen die Enterokokken (n=6) und *Staphylococcus aureus* (n=6) die nächst größeren Erregergruppen dar. In 5,6% der Isolate ließ sich *Streptococcus agalactiae*, sowie *Proteus* spp. (n=5) nachweisen

Erreger wie *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 12).

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei weiblichen Patienten von 18 bis 87 Jahren

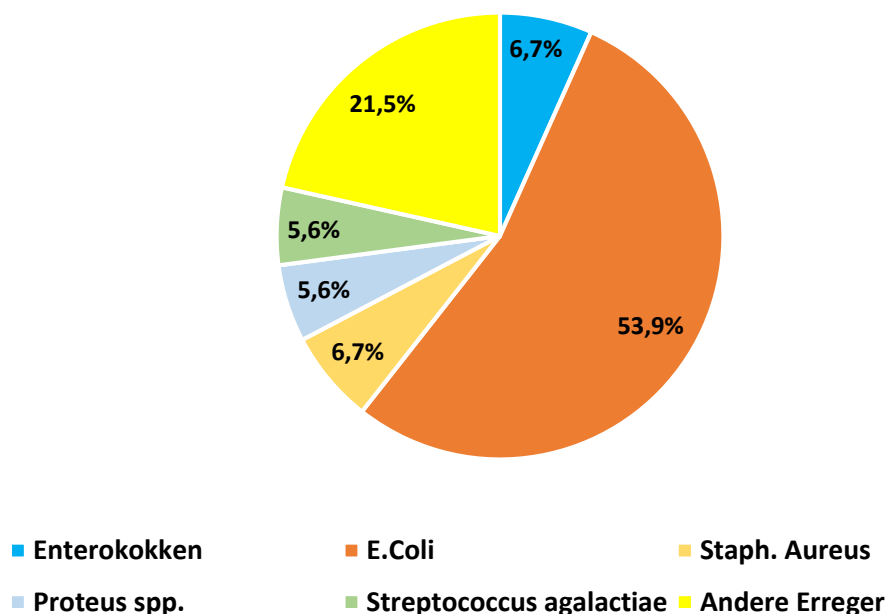


Abbildung 12: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=89).

Resistenzstatus der weiblichen Patienten bei rezidivierender Zystitis

Tabelle 6 zeigt die Resistenzlage der 89 Isolate der Patientinnen mit rezidivierenden Zystitiden.

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	63	14	77	18,2
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	61	27	88	30,7
Nitrofurantoin	73	14	87	16,1
Nitroxolin	63	9	72	12,5

Tabelle 6: Auswertung der Antibiogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 18 bis 87 Jahren (n=89).

Gegenüber Ciprofloxacin konnten im vorliegenden Subkollektiv 18,2% resistente Isolate isoliert werden. Das häufig eingesetzte Kombinationspräparat Trimethoprim/Sulfamethoxazol wies mit 30,7% bei den oral verabreichbaren Antibiosen die höchste Resistenz auf. Die beiden Harnwegsantiseptika Nitroxolin und Nitrofurantoin wiesen mit 12,5% bzw. 16,1% eine vergleichsweise niedrige Anzahl an resistenten Isolaten auf.

4.7 Ergebnisse der rezidivierenden Zystitis der Frauen zwischen 18 und 49 Jahren

Im Weiteren werden die Ergebnisse der rezidivierenden Zystitis dem Alter entsprechend in ein prä- und postmenopausales Kollektiv differenziert.

Im prämenopausalen Kollektiv sind alle rezidivierenden Zystitiden der Patientinnen im Alter von 18 bis 49 Jahren repräsentiert. Im erfassten Zeitraum wurden in Summe 22 Urinkulturen erfolgreich inkubiert. Der Median betrug 27 Jahre.

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei prämenopausalen Frauen

Escherichia coli (n=12) konnte in über der Hälfte der Fälle kultiviert werden. Darauf folgen *Streptococcus agalactiae* (n=2) und die *Proteus* spp. (n=2) mit jeweils 9,1%. Erreger die lediglich in einem Isolat nachgewiesen werden konnten wie *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. und weitere wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 13).

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei weiblichen Patienten zwischen 18 und 49 Jahren

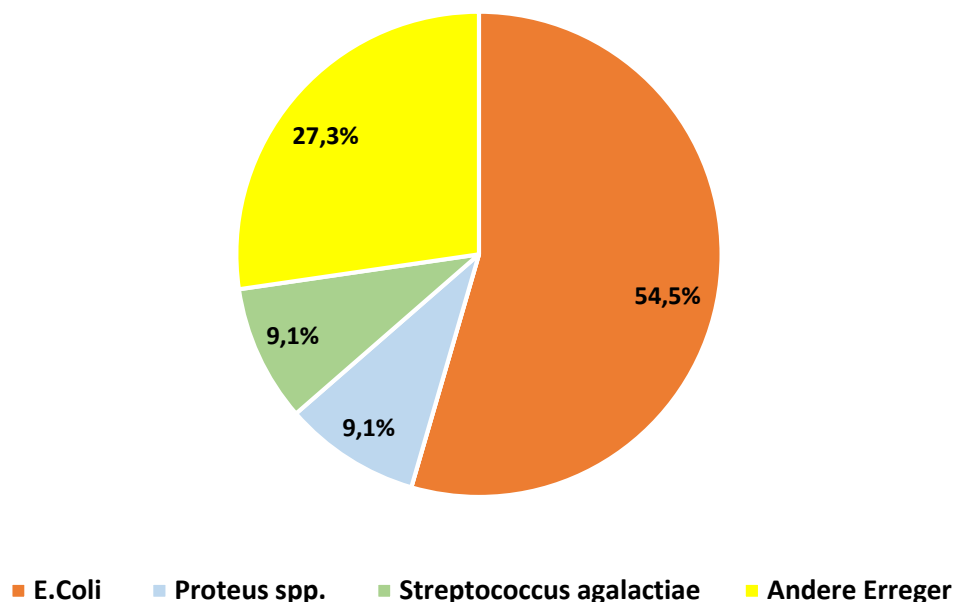


Abbildung 13: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs im Alter von 18 bis 49 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=22).

Resistenzstatus der prämenopausalen Frauen

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	15	3	18	16,7
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	15	6	21	28,6
Nitrofurantoin	8	2	20	10,0
Nitroxolin	15	1	16	6,3

Tabelle 7: Auswertung der Antibiogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 18 bis 49 Jahren (n=22).

Auch hier zeigt sich gegenüber Trimethoprim/ Sulfamethoxazol mit 28,6% die höchste Resistenz. Bei Ciprofloxacin konnten 16,7% resistente Isolate isoliert werden. Die niedrigsten Resistenzen der oral verabreichbaren Antibiotika wiesen Nitroxolin und Nitrofurantoin mit 6,3% bzw. 10,0% auf.

4.8 Ergebnisse der rezidivierenden Zystitis der Frauen ab 50 Jahren

Im beschriebenen Zeitraum konnten 67 Urinkulturen bei Frauen im Alter von 50 bis 87 Jahren erfasst werden. Das Medianalter betrug 68 Jahre.

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei postmenopausalen Frauen

Auch hier ist *Escherichia coli* (n=36) mit 53,7% der häufigste Erreger. Wie auch im Gesamtkollektiv stellen die Enterokokken (n=5) und *Staphylococcus aureus* (n=5) mit 7,5% die nächst größeren Erregergruppen dar. In 4,5% der Isolate ließ sich *Streptococcus agalactiae* (n=3), sowie *Proteus* spp. (n=3) nachweisen.

Erreger wie *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 14).

Keimspektrum der rezidivierenden Zystitis bei weiblichen Patienten ab 50 Jahren

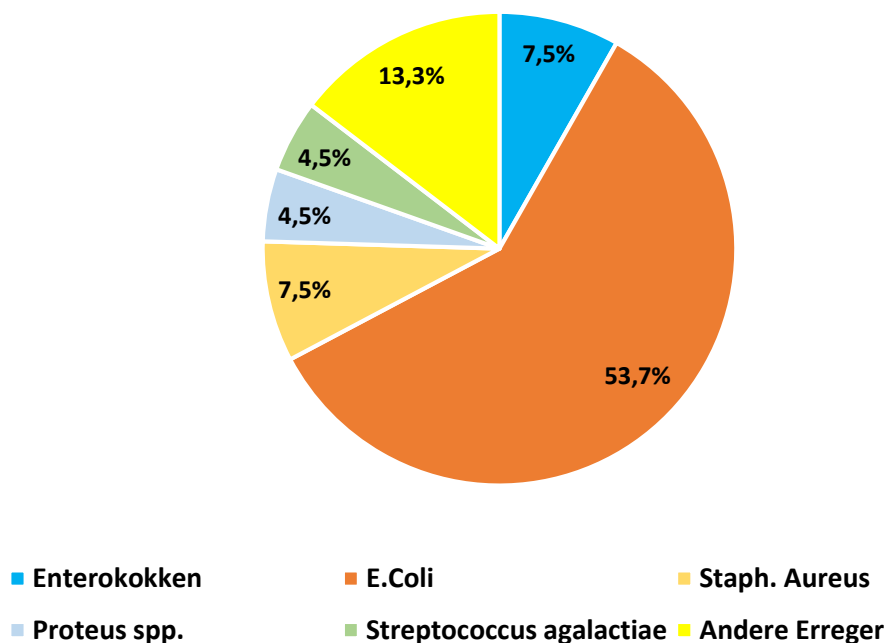


Abbildung 14: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs im Alter von 50 bis 87 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=67).

Resistenzstatus der postmenopausalen Frauen

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	48	11	59	18,6
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	46	21	67	31,3
Nitrofurantoin	55	12	67	17,9
Nitroxolin	48	8	56	14,3

Tabelle 8: Auswertung der Antibiogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 50 bis 87 Jahren (n=67).

Bei den postmenopausalen Frauen weist Trimethoprim/ Sulfamethoxazol mit 31,3% erwartungsgemäß die höchste Resistenz. 18,6% resistente Isolate konnten gegen Ciprofloxacin isoliert werden. Erneut weisen die Harnwegsantibiotika mit 17,9% bei Nitrofurantoin und 14,3% bei Nitroxolin die geringste Anzahl resistenter Isolate auf.

4.9 Ergebnisse bei Betrachtung aller männlichen Patienten

Bei Betrachtung der männlichen Patienten wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 323 Urinkulturen analysiert. Das Patientenalter betrug zwischen 1 und 92 Jahren, bei einem Median von 72 Jahren und einem Durchschnittsalter von 68,8 Jahren.

Zugrundeliegende Krankheitsbilder der männlichen Patienten

Über 85% der Fälle konnten der asymptomatischen Bakteriurie und der akuten Zystitis zugordnet werden, untergliedert in 41,5% asymptomatische Bakteriurien (n=134) und 44,3% akute Zystitiden (n=143). Rezidivierende Zystitiden (n=30), Epididymitiden (n=13) und Prostatitiden (n=3) wurden ebenfalls erfasst. (Siehe Abbildung 15).

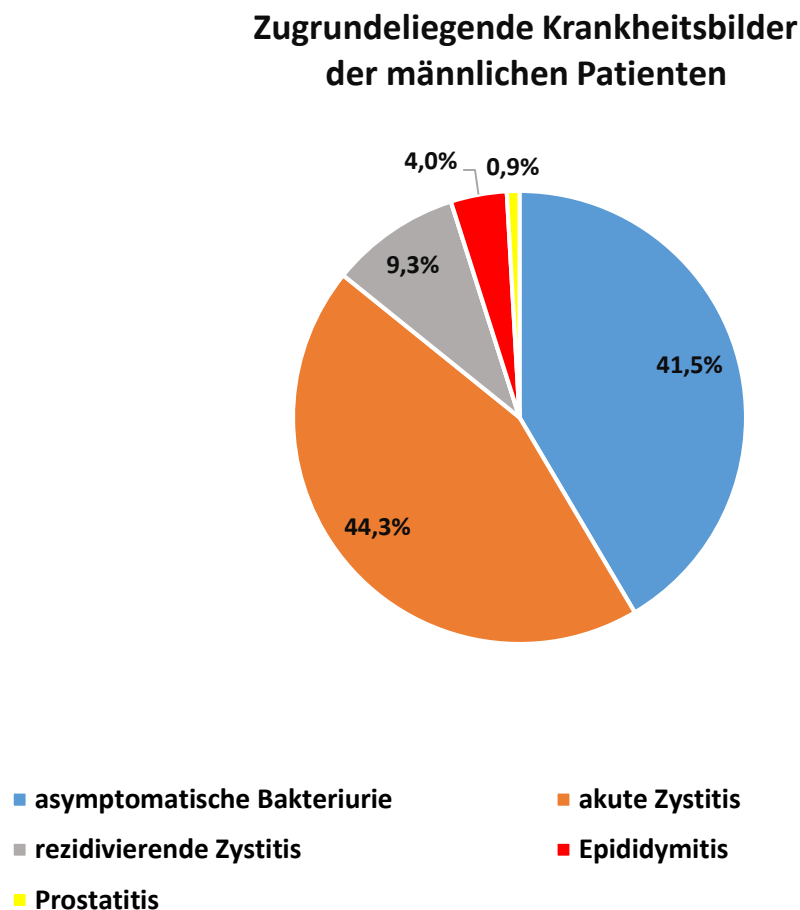


Abbildung 15: Unterteilung der einzelnen Isolate der männlichen Patienten in die zugrundeliegenden Krankheitsbilder (n=323).

Keimspektrum der männlichen Patienten

Auch bei den männlichen Patienten stellt *Escherichia coli* mit 37,2% bei Weitem den am häufigsten isolierten Keim dar. Die Gruppe der Enterokokken (n=35) und die *Klebsiella* spp. (n=35) stellen mit jeweils 10,8% die zweitgrößte Gruppe dar. Weitere vertretene gramnegative Erreger waren mit 7,7% *Enterobacter* spp. (n=25) und *Pseudomonas aeruginosa* (n=23) mit 7,1%. In 9% aller Isolate konnte *Staphylococcus aureus* (n=29) nachgewiesen werden.

Proteus spp., *Citrobacter* spp., *Streptokokken* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 16).

Keimspektrum der männlichen Patienten

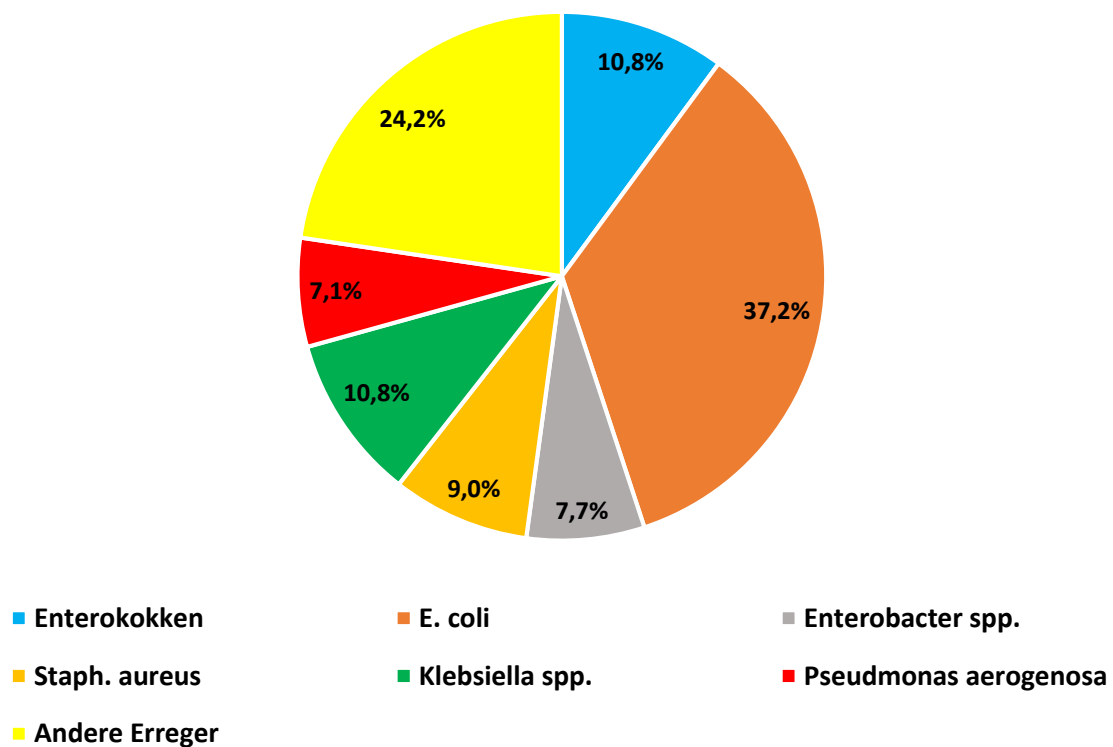


Abbildung 16: Differenzierung der Isolate des gesamten männlichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=323).

Resistenzstatus der männlichen Patienten

Getestetes Antibiotikum	Sensibel Isolate	Resistent elolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	211	78	289	27,0
Levofloxacin	26	18	44	40,9
Trimethoprim	81	41	122	33,6
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	220	103	323	31,9
Penicillin	2	8	10	80,0
Amoxicillin			0	
Amoxicillin/ Clavulansäure	91	36	127	28,3
Ampicillin	98	94	192	49,0
Piperacillin	71	37	108	34,3
Piperacillin/Tazobactam	112	10	122	8,2
Ceftriaxon	94	38	132	28,8
Cefaclor	47	27	74	36,5
Cefadroxil	42	79	121	65,3
Cefpodoxim	86	36	122	29,5
Ceftazidim	100	5	105	4,8
Gentamycin	123	9	132	6,8
Nitrofurantoin	218	86	304	28,3
Nitroxolin	186	77	263	29,3
Fosfomycin	54	67	121	55,4
Meropenem	106	19	125	15,2
Vancomycin	39	19	58	32,8

Tabelle 9: Auswertung der Antibiogramme aller männlichen Patienten (n=323).

Auch in diesem Kollektiv weist das klassische Penicillin mit 80,0% resistenten Isolaten die höchste Resistenz auf. Jedoch sei darauf hingewiesen, dass lediglich zehn Resistogramme mit Penicillin angelegt wurden. Das orale Aminopenicillin Ampicillin weist eine Resistenz von 49,0% auf. Gegen die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure wurden 28,3% resistente Isolate ausgetestet. Starke Auswirkung auf die Resistenz hat der β -Laktamase-Inhibitor Tazobactam in Kombination mit Piperacillin. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam wurden 8,2% resistente Isolate ermittelt. Bei den Fluorchinolonen ist die Resistenzlage mit 40,9% vs. 27,0%, bei Ciprofloxacin deutlich geringer als bei Levofloxacin. Die Cephalosporine Ceftriaxon, Cefaclor und Cefpodoxim weisen mit 28,8%, 36,5% bzw. 29,5% eine höhere Resistenzlage und eine breitere Spanne verglichen mit dem Gesamtkollektiv auf. Gegenüber Ceftazidim, mit 4,8% resistenten Isolaten, herrscht auch in männlichen

Subkollektiv eine ausgesprochen niedrige Resistenzlage. Bei den in den Folsäurestoffwechsel eingreifenden Präparaten konnte zwischen Trimethoprim und seiner Kombination mit Sulfamethoxazol kein relevanter Unterschied herausgearbeitet werden (33,6% vs. 31,9%). Die beiden Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin weisen mit 28,3% bzw. 29,3% resistenten Isolaten einen vergleichbaren Wert auf, obgleich dieser signifikant höher als beim Gesamtkollektiv ist.

4.10 Ergebnisse der männlichen Patienten ab 75 Jahren

Im Weiteren werden die männlichen Patienten differenzierter untersucht, dabei werden die Isolate der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren betrachtet. Dieses Subkollektiv repräsentiert den geriatrischen Anteil der männlichen Patienten. Für diese Auswertung können 65 Datensätze herangezogen werden, dies entspricht 20,1% der männlichen Patienten. Das Patientenalter lag zwischen 75 und 92 Jahren, bei einem Median von 79 Jahren und einem Durchschnittsalter von 79,8 Jahren.

Zugrundeliegende Krankheitsbilder der männlichen Patienten ab 75 Jahren

Abbildung 17 zeigt die diagnostizierten symptomatischen Krankheitsbilder der 65 Probanden. Mit 76,9% ist die akute Zystitis die hervorstechende Erkrankung in dieser Gruppe, diese tritt verglichen mit dem männlichen Gesamtkollektiv deutlich häufiger auf.

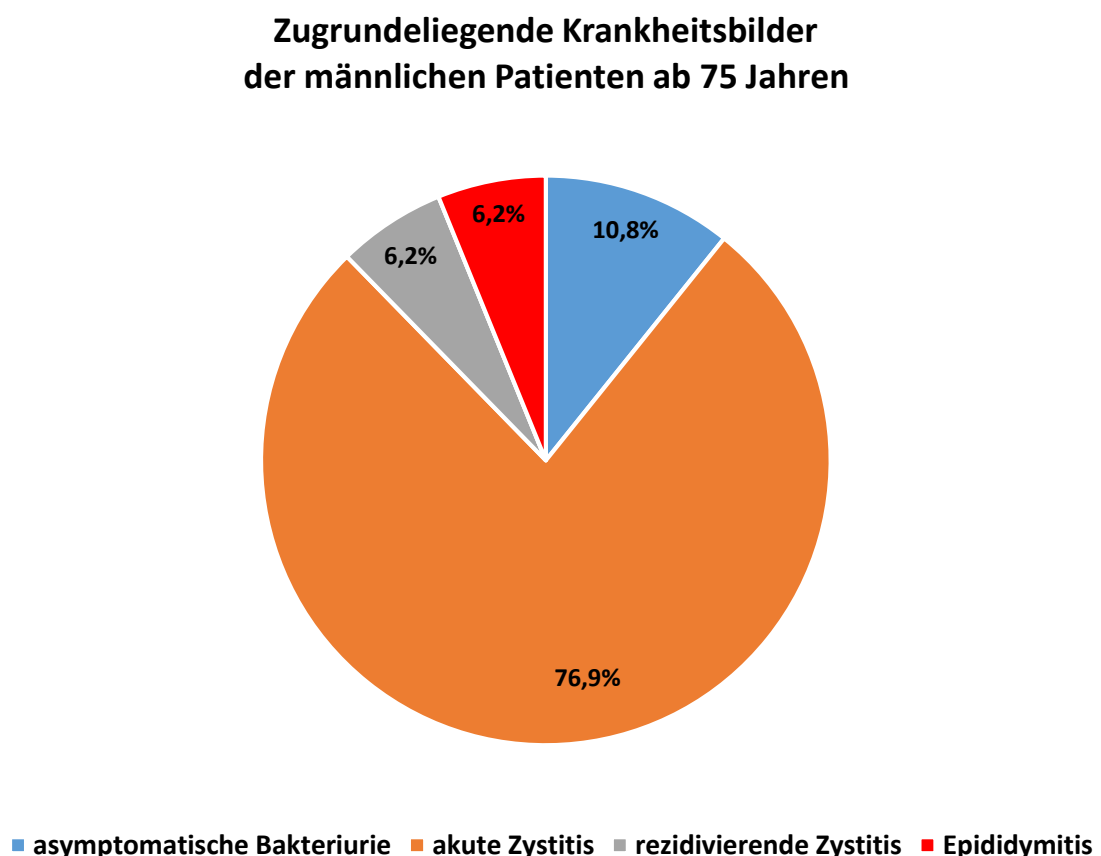


Abbildung 17: Unterteilung der einzelnen Isolate der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=65).

Keimspektrum der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren

Escherichia coli (n=26) ist mit 40,0% aller Isolate der häufigste Erreger. An zweiter Stelle sind die *Enterobacter* spp. (n=9) mit 13,8% zu finden. Mit jeweils 12,3% stellen *Klebsiella* spp. (n=8) und *Enterokokken* (n=8) die nächst größere Gruppe dar. Das grampositive *Staphylococcus aureus* (n=4) wurde in 6,2% und *Pseudomonas aeruginosa* (n=3) in 4,6% aller Isolate nachgewiesen.

Citrobacter spp., *Streptokokken* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und weitere Erreger wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl und im Zuge der besseren Übersicht der Kategorie "Andere Erreger" zugeordnet (siehe Abbildung 18).

Keimspektrum der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren

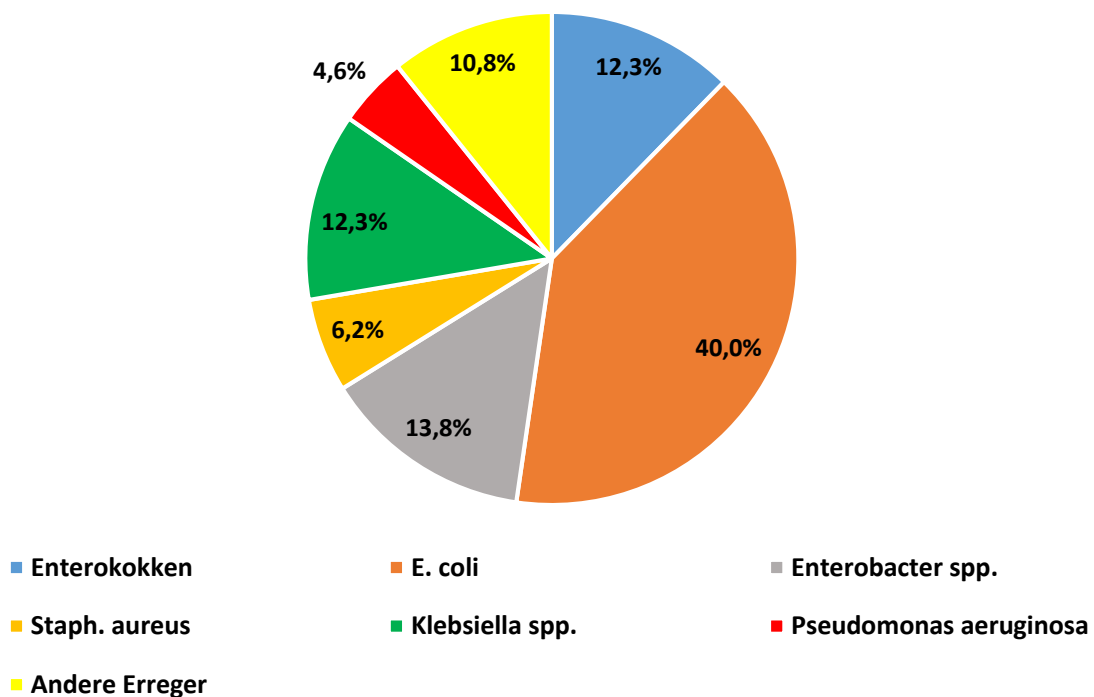


Abbildung 18: Differenzierung der Isolate der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=65).

Restenzstatus der männlichen Patienten ab 75 Jahren

Getestetes Antibiotikum	Sensible Isolate	Resistente Isolate	Σ Isolate	Resistenz in %
Ciprofloxacin	45	16	61	26,2
Levofloxacin	4	2	6	33,3
Trimethoprim	16	8	24	33,3
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	39	26	65	40,0
Penicillin	1	1	2	50,0
Amoxicillin			0	
Amoxicillin/ Clavulansäure	17	8	25	32,0
Ampicillin	17	17	34	50,0
Piperacillin	16	11	27	40,7
Piperacillin/Tazobactam	23	2	25	8,0
Ceftriaxon	18	7	25	28,0
Cefaclor	13	9	22	40,9
Cefadroxil	8	16	24	66,7
Cefpodoxim	16	8	24	33,3
Ceftazidim	26	1	27	3,7
Gentamycin	27	4	31	12,9
Nitrofurantoin	55	10	65	15,4
Nitroxolin	42	13	55	23,6
Fosfomycin	14	8	22	36,4
Meropenem	20	5	25	20,0
Vancomycin	6	2	8	25,0

Tabelle 10: Auswertung der Antibiotogramme der männlichen Patienten ab 75 Jahren (n=65).

Ampicillin weist bei den oralen Aminopenicillinen mit 50,0% resistenten Isolaten die höchste Resistenz auf. 32,0% resistente Erreger wurden gegen die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure isoliert und 8,0% gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Der Trend der niedrigeren Resistenzlage von Ciprofloxacin mit 26,2% vs. Levofloxacin mit 33,3% resistenter Isolate setzt sich auch hier fort. Ceftriaxon, Cefaclor und Cefpodoxim, als Vertreter der Cephalosporine, weisen mit 28,0%, 40,9% und 33,3% eine höhere Resistenzlage sowie größere Unterschiede untereinander, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, auf. Die niedrigste Resistenzlage weist Ceftazidim mit 3,7% resistenten Isolaten bei den männlichen Patienten ab 75 Jahren auf. Die in den Folsäurestoffwechsel eingreifenden Präparate Trimethoprim und seine Kombination mit Sulfamethoxazol weisen 33,3% bzw. 40,0% resistente Isolate auf. Dass eine

synergetische Wirkstoffkombination höhere Resistenzen als das Monopräparat aufweist, lässt sich durch die verhältnismäßig niedrige Probenanzahl und der daraus folgenden statistischen Ungenauigkeit erklären. Bei den Harnwegsantibiotika Nitrofurantoin und Nitroxolin ist die Resistenzlage bei Nitrofurantoin mit 15,4% gegenüber Nitroxolin mit 23,6% etwas niedriger.

5 Diskussion

In der Folge werden die retrospektiv erfassten Daten im Kontext der Literatur im Hinblick auf klinische Aspekte und Anpassung einer kalkulierten antibiotischen Therapie vor Erhalt des Antibiotogramms diskutiert. Die erfassten Daten sind von klinischer Bedeutung, da es für den ostbayerischen Raum keine weitere Veröffentlichung mit einer vergleichbaren Datenerhebung gegeben hat. Es wird nun auf die Problematik der Präanalytik, die Auswahl der Antibiotika im Resistogramm, das lokale Resistenzniveau der einzelnen Subkollektive im Vergleich zur Leitlinie und gesundheitsökonomische Aspekte eingegangen sowie eine Therapieempfehlung für weibliche Patienten ausgesprochen.

Präanalytik

Die Probengewinnung stellt den ersten, wichtigen Schritt im analytischen Gesamtprozess dar. Laut der aktuellen S3 Leitlinie steigt die Kontaminationsrate und somit das Risiko eines präanalytischen Fehlers bei der Uringewinnung bei den folgenden Methoden der Reihenfolge nach an[5].

1. Suprapubische Aspiration
2. Urethraler Einmalkatheter
3. Mittelstrahlurin nach vorheriger Reinigung
4. Mittelstrahlurin ohne vorherige Reinigung
5. Uringewinnung ohne weitere Anleitung
6. Uringewinnung in häuslicher Umgebung

Obwohl die suprapubische Punktion/urethrale Katheterisierung die aussagekräftigsten Ergebnisse liefert, erfolgt aufgrund der Invasivität im klinischen Alltag die Uringewinnung selten auf diese Art und Weise. Leitliniengerecht sollte für die Urinkultivierung der erste spontane Morgenurin verwendet werden. Mindestens 4 Stunden vor der Probengewinnung sollte keine Miktion stattgefunden haben. Um das Risiko einer Kontamination so gering wie möglich zu halten, wird es weiblichen Patienten empfohlen die Labien zu spreizen, den männlichen Patienten wird das Zurückstreichen der Vorhaut empfohlen. Die sorgfältige Reinigung des Glans penis,

bzw. der Region des Meatus urethrae bei Frauen mit Wasser stellt einen weiteren Schritt der Optimierung der Aussagekraft dar[5]. Im Anschluss daran erfolgt die Probengewinnung durch Miktionsseinleitung. Die Erstportion des Urins wird verworfen. Der darauffolgende Mittelstrahlurin wird aufgefangen und für die weitere Diagnostik verwendet. Verunreinigungen im Rahmen der Urinabgabe sind hier im Einzelfall zu berücksichtigen.

In der Praxis *Urologie Landau* wird in der Regel Mittelstrahlurin nach vorheriger, vom Patienten selbst durchgeführter Reinigung, gewonnen. Proben, die mit Haut- und Schleimhautkeimen, wie *Staphylococcus epidermidis*, kontaminiert waren, wurden nicht in das Kollektiv aufgenommen.

Ein weiterer in der Präanalytik zu berücksichtigender Aspekt in der ambulanten fachärztlichen Versorgung stellen auswärtig vorbehandelte Patientinnen und Patienten dar. Nicht selten erfolgt die initiale Therapie durch den betreuenden Hausarzt oder Gynäkologen und erst nach frustraner Primärtherapie erfolgt eine Überweisung zum Facharzt für Urologie. Beim hier vorliegenden Kollektiv konnte nicht in allen Fällen die Substanz, die im Rahmen der Vortherapie zum Einsatz kam, identifiziert werden.

Auswahl der ausgetesteten Antibiotika

In der vorliegenden Arbeit wurden Antibiotogramme aus zwei verschiedenen Laboren betrachtet - zum einen dem "Synlab" in Weiden zum anderen dem hauseigenen Labor der Landauer Praxis für Urologie. In den von "Synlab" ausgewerteten Resistogrammen wurden standardisierte, fachübergreifende Antibiotogramme ausgetestet.

Im hauseigenen Labor wurden die Urinkulturen nach den Vorlagen des URMI-Service von Dr. Beyaert prozessiert, bebrütet und nach den Kriterien der EUCAST ausgewertet. Die Auswahl der verwendeten Antibiotika erfolgte neben den o.g. Vorgaben vor allen Dingen anhand von klinischen und praktischen Kriterien und wurde im Beobachtungszeitraum immer wieder angepasst. Im Rahmen der Qualitätssicherung vorgegebene Leitsubstanzen, wie unter anderem Piperacillin als Monopräparat, Vancomycin und Cefoxitin sind aufgrund der parenteralen Applikationsart für die ambulante urologische Versorgung nicht geeignet.

Lokale Resistenzlage im Kontext der Leitlinienempfehlung

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden spezifische Unterschiede beim Resistenzspektrum der Harnwegsinfektionen verursachenden Erreger im ländlich ostbayerischen Raum hinsichtlich des Geschlechts und des Alters der Patienten sowie mit Vergleichskollektiven identifiziert. Es zeigen sich sowohl Differenzen in der Resistenzsituation als auch in der Streubreite der einzelnen Erreger. Insbesondere ist *E. coli* im Vergleich zum Bundesdurchschnitt in allen Altersklassen weniger dominant.

Im Nachfolgendem werden die Ergebnisse mit den Empfehlungen der S3 Leitlinie als Vergleichsgrundlage im Hinblick auf erfolgsversprechende kalkulierte orale Antibiosen diskutiert.

Hierbei wurde auf eine erregerdifferenzierte Betrachtung verzichtet, da eines der Ziele der Arbeit eine kalkulierte Therapieempfehlung für den ländlich ostbayerischen Raum ist. Kalkulierte Antibiose bedeutet in diesen Zusammenhang, dass man basierend auf der Symptomatik des Patienten vor dem Erregernachweis und vor dem Erhalt des Resistogrammes eine Antibiose einleitet, welche aufgrund von empirischen Erfahrungen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit wirksam ist. Eine sinnvolle erregerdifferenzierte kalkulierte Antibiose würde voraussetzen, dass ein Keim bei den Harnwegsinfektionen absolut dominiert. Erwartungsgemäß wäre dieser hervorstechende Keim *E. coli* gewesen[53], wobei selbiger im Gesamtkollektiv lediglich in 47,9% und bei den prämenopausalen Frauen in 51,8% der ausgewerteten Antibiotogramme nachgewiesen wurde, was ca. der Hälfte der Fälle entspricht. Würde nun eine *E. coli* spezifische kalkulierte Antibiose der Harnwegsinfekte für die prämenopausalen Frauen angewendet, wären etwa die Hälfte nicht repräsentiert.

Weibliche Patientinnen bis zum abgeschlossenen 49. Lebensjahr

Die aktuelle S3 Leitlinie zur Behandlung von Harnwegsinfektionen weist zur Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei prämenopausalen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankung Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam und im Falle einer lokalen Resistenz von unter 20% von Escherichia coli Trimethoprim als Mittel der ersten Wahl aus[5]. Eine Antibiose mit Cefpodoxim, Cotrimoxazol oder Fluchinolonen wird um eine verfrühte Resistenzentwicklung zu verhindern, sowie aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsprofil nicht als erste Wahl angesehen[5, 54-56]. Die Antibiotika der zweiten Wahl sollten erst nach frustraner Initialtherapie therapeutische Anwendung finden[5].

Mit einer Resistenz von 33,3% im vorliegenden Kollektiv eignet sich Trimethoprim nicht als Antibiotikum der ersten Wahl. Insbesondere da sich die lokale Resistenzlage für Nitroxolin und Nitrofurantoin mit 16,5% bzw. 19,7% resistenten Isolaten wesentlich erfreulicher darstellt und diese sich somit bestens für eine kalkulierte Antibiose eignen. Fosfomycin weist mit 34,5% resistenten Isolaten eine im Vergleich hohe Resistenzlage auf und birgt bei Verwendung als kalkulierte Antibiose ein wesentlich höheres Risiko einer frustranen Ersttherapie. Bemerkenswert ist, dass die Resistenzlage von Fosfomycin in allen weiteren weiblichen Kollektiven niedriger ist als bei den prämenopausalen. Dies könnte auf eine in der jüngeren Vergangenheit erhöhte Nutzung und folglich erhöhte Resistenzentwicklung des Antibiotikums zurückzuführen sein. Fosfomycin wird aufgrund seiner Eigenschaft der Einmalgabe gerne in der allgemeinmedizinischen und gynäkologischen Versorgung verschrieben und darüber hinaus häufig auch aufgrund der Anwenderfreundlichkeit und des geringen Nebenwirkungsprofils von den Patientinnen als präferierte Antibiose gewünscht.

In den Vereinigten Staaten ist der flächendeckende Einsatz von Fosfomycin zur Behandlung von Harnwegsinfektionen nicht so verbreitet und es sind wesentlich geringere Resistenzen zu verzeichnen. Bei Harnwegsinfektionen im ambulanten Setting liegt die Resistenzrate von E. coli dort bei 6,6%[57].

Deswegen sollte die Verabreichung von Fosfomycin als Mittel der ersten Wahl im Einzugsgebiet des Kollektives überdacht werden.

Zu Pivmecillinam konnten im Zuge der Arbeit nicht genügend Daten ermittelt werden, um eine fundierte Aussage hinsichtlich einer lokalen Empfehlung treffen zu können.

Bei den Mitteln der zweiten Wahl ist bei den Fluorchinolonen eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen Ciprofloxacin und Levofloxacin mit 16,0% bzw. 36,4%

resistenten Isolaten festzustellen. Somit eignet sich Ciprofloxacin bestens als Mittel der zweiten Wahl. Aufgrund der erhöhten Resistenz sollte Levofloxacin nur nach Vorliegen eines Antibiotogramms und nicht als kalkulierte Antibiose verwendet werden. Das mehrfach in den Folsäurestoffwechsel eingreifende Kombinationspräparat Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) weist mit 30,5% resistenten Isolaten ebenfalls eine hohe Resistenzrate auf und sollte nur testgerecht zum Einsatz kommen. Insbesondere ist nach Austestung darauf zu achten, ob das Monopräparat Trimethoprim ausreichend ist und so unnötige Nebenwirkungen vermieden werden können.

Das Cephalosporin Cefpodoxim mit seinen 16,7% resistenten Isolaten weist eine mit Ciprofloxacin vergleichbar niedrige Resistenzlage auf und kann uneingeschränkt als Mittel der zweiten Wahl empfohlen werden.

Die gewonnenen Daten geben noch interessante Hinweise auf mögliche, nicht in der Leitlinie verankerte Alternativpräparate. So weisen das Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure und Cefaclor im Einzugsgebiet mit 6,7% respektive 13% resistenten Isolaten eine niedrige Resistenzlage auf und können für das prämenopausale Kollektiv empfohlen werden.

Weibliche Patientinnen im Alter von 50 bis 74 Jahren

In der Postmenopause hat sich die Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Harnwegsinfekte nicht so durchgesetzt wie in der Prämenopause[5]. Es besteht jedoch eine kontroverse Datenlage. *Raz et al.* berichten über einen erheblichen Benefit der Kurzzeittherapie. In dieser Studie wurde eine 3-tägige Antibiose mit Ofloxacin einer 7-tägigen mit Cefalexin gegenüber gestellt[58]. Weitere Studien mit Ciprofloxacin und Fosfomycin bescheinigen der Kurzzeittherapie gegenüber der konventionellen Therapie keine nachteilige Datenlage[59]. Somit sollten in der Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfekte, auch in der Postmenopause die Möglichkeiten einer Kurzzeittherapie nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere da sie für die Patientencompliance förderlich ist. Die leitliniengerechte Behandlung von akuten unkomplizierten Harnwegsinfekten bei postmenopausalen Patientinnen geschieht nach demselben Schema, welches bereits bei den prämenopausalen Patienten erörtert wurde[5].

Am eigenen Kollektiv weist Trimethoprim mit 40,0% resistenter Isolate einen deutlich höheren Wert als bei den prämenopausalen Patientinnen auf. Die ermittelten 40%

überschreiten den für eine Erstlinientherapie zugrundeliegenden Grenzwert von 20% bei weitem, sodass Trimethoprim folglich nicht für die kalkulierte Antibiose verwendet werden sollte.

Die Harnwegsantibiotika Nitroxolin und Nitrofurantoin weisen mit 15,5% bzw. 19,5% resistenten Isolaten erfreulicherweise, wie bereits im prämenopausalen Patientenkollektiv eine geringe lokale Resistenz auf und eignen sich für eine Initialtherapie.

Fosfomycin weist mit 26,6% resistenter Isolate im Vergleich zum jüngeren Kollektiv eine bessere Ausgangslage für eine kalkulierte Antibiose auf. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit einer Erregereradikation bei den reinen Harnwegsantibiotika ungleich höher.

Zu Pivmecillinam wurden im Zuge der Arbeit nicht genügend Daten ermittelt, um eine lokale Empfehlung aussprechen zu können.

Der bereits zuvor erörterte Trend bei den Fluorchinolonen ist hier nicht zu beobachten. Ciprofloxacin und Levofloxacin liegen mit 22,8% bzw. 23,5% resistenter Isolate nahezu gleich auf und eignen sich beide gleichermaßen als Mittel der zweiten Wahl. Cotrimoxazol weist mit 31,8% resistenten Keimen im Vergleich zu Trimethoprim eine bessere Resistenzsituation auf. Nichtsdestotrotz ist die Resistenzlage mit nahezu einem Drittel resistenter Keime unbefriedigend und Cotrimoxazol sollte nur nach erfolgtem Antibiogramm verwendet werden.

Das gemäß der Leitlinie als Mittel der 2. Wahl empfohlene Cefpodoxim besitzt mit 10,0% resistenten Erregern eine gute Resistenzsituation.

Zudem konnten Erkenntnisse zu weiteren wirksamen Antibiotika gewonnen werden. Im Vergleich zu den prämenopausalen Patientinnen zeigte sich die Resistenz bei Amoxicillin/Clavulansäure mit 19,8% verdreifacht, jedoch da unter 20% noch therapeutisch einsetzbar. Bei den Cephalosporinen ist dieser Trend genau entgegengesetzt. Sie weisen vergleichsweise niedrigere Resistenzen auf. Für Cefaclor konnten 11,9% resistente Proben isoliert werden.

Weibliche Patienten ab einem Alter von 75 Jahren

Bei älteren Patienten sind Harnwegsinfektionen für 15,5% der Krankenhausaufenthalte und 6,2% der durch Infektionskrankheiten bedingten Todesfälle verantwortlich[60]. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Analyse der Resistenzen der älteren Patienten essentiell. Die Leitlinie zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfekten differenziert nicht zwischen postmenopausalen und geriatrischen Patienten[5]. Im Zuge der Arbeit wurde auch ein weibliches geriatrisches Kollektiv ab dem 75. Lebensjahr untersucht und es zeigen sich signifikante Unterschiede. Insbesondere beim geriatrischen Kollektiv zeigen sich teilweise erhöhte Resistenzen. Diese Ergebnisse decken sich mit einer kanadischen Studie, durchgeführt von *L. Nicolle et. al.*[61].

Mit 25,0% resistenten Isolaten für Trimethoprim ist die Resistenzlage niedriger als bei allen anderen weiblichen Altersgruppen. Trotzdem überschreitet es die 20% Hürde und sollte folglich nicht als Antibiotikum der ersten Wahl angesehen werden.

Auch Fosfomycin weist im geriatrischen Kollektiv mit 29,5% resistenten Isolaten, im Vergleich zum prämenopausalen Kollektiv mit 34,5% resistenten Isolaten, eine niedrigere Resistenzlage auf, jedoch ist das Risiko einer frustrierten Ersttherapie mit knapp einem Drittel resistenten Isolaten zu hoch, um es als kalkulierte Antibiose sinnvoll einsetzen zu können.

Wie auch bei den jüngeren Patientinnen zeigen die Harnwegsantibiotika Nitroxolin und Nitrofurantoin mit 15,4% bzw. 16,2% ein niedriges Resistenzniveau und können zur Verwendung als Antibiotikum der ersten Wahl empfohlen werden.

Der im prämenopausalen Kollektiv bereits beschriebene Trend hinsichtlich der Fluorchinolone war hier noch deutlicher. Ciprofloxacin und Levofloxacin weisen mit 16,4% bzw. 41,7% resistenten Isolaten gänzlich unterschiedliche Resistenzlagen auf. Als kalkulierte Antibiose der zweiten Wahl sollte nur Ciprofloxacin herangezogen werden.

Die Ausgangslage von Cotrimoxazol mit 22,0% resistenten Isolaten ist im geriatrischen Kollektiv besser als bei allen anderen weiblichen Kollektiven und es sollte hier als Mittel der zweiten Wahl in Erwägung gezogen werden.

Der deutliche Unterschied der Resistenzraten für Cefpodoxim von 10,0% resistenten Isolate bei den postmenopausalen Patientinnen zu den 47,8% bei den geriatrischen Patientinnen ist bemerkenswert. Cefpodoxim sollte nicht kalkuliert zum Einsatz gebracht werden.

Geeignete Substanzen, wenn auch nicht in der Leitlinie erwähnt, scheinen hier erneut Amoxicillin/ Clavulansäure mit 25,5% oder das Cephalosporin Cefaclor mit 15,6% resistenten Isolaten zu sein.

Auch wenn Harnwegsinfekte zu einem relevanten Teil zur Mortalität bei geriatrischen Patienten beitragen, sollte besonders im hohen Alter auf rechtfertigende Gründe für eine antibiotische Therapie geachtet werden. Geriatrische Patienten weisen eine signifikant erhöhte Inzidenz von Arzneimittelnebenwirkungen auf[60].

Rezidivierende Zystitis der weiblichen Patienten

Als rezidivierend werden Harnwegsinfekte bezeichnet bei mindestens drei Episoden pro Jahr oder zwei pro Halbjahr[5]. In diesem Falle sollte die Abklärung möglicher sanierbarer Ursachen des Harnwegsinfekts, wie beispielsweise Harnblasenspeicherungsstörungen und –entleerungsstörungen oder vesikoureterorenenaler Reflux, erfolgen und diese im Weiteren therapiert werden[40].

Studien zeigen, dass die antibiotische Langzeitprophylaxe einer ebenso lang andauernde Prävention mit Phytotherapeutika, wie Cranberry-Extrakten oder einer Therapie mit Laktobazillen, überlegen ist [62, 63].

Die europäische Leitlinie zur Behandlung von Harnwegsinfektionen empfiehlt folgende Antibiotika Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol und Fosfomycin sowie gegebenenfalls Cephalexin und Fluorchinolone [64].

Durch eine niedrigdosierte Dauertherapie über drei bis sechs Monate, sowie ggf. durch eine postkoitale Einmalgabe können rezidivierende Harnwegsinfekte um bis zu 95% reduzieren werden[65].

Im vorliegenden Kollektiv zeigten sich bei den Patientinnen mit rezidivierender Zystitis große Unterschiede bezüglich dem Resistenzspektrum. Trimethoprim/ Sulfamethoxazol wies in allen Alterskohorten die höchste Resistenz auf. Bei den Frauen zwischen 18 und 87 Jahren wurden 30,7%, bei den prämenopausalen 28,6% und bei den postmenopausalen 31,3% resistente Isolate isoliert.

Das Fluorchinolon Ciprofloxacin zeigte Resistenzen von 18,0%, 16,7% und 18,6%.

Die Harnwegsantibiotika zeigten im Vergleich erfreuliche Resistenzen. Für Nitrofurantoin wurden 16,1%, 10% und 17,9%, für Nitroxolin 12,5%, 16,0% und 6,3% resistente Isolate ermittelt. Somit eignen sich die beiden letzteren besonders zur Therapie und auch Prophylaxe im ländlich ostbayerischen Raum.

Männlichen Patienten

Die Verwendung des Terminus „unkomplizierter Harnwegsinfekt“ ist bei Männern nicht leitlinienengerecht. Per Definition haben Männer stets komplizierte Harnwegsinfekte. Zur Therapie von Harnwegsinfekten ohne extravasikale Manifestation bei Männern ist die Datenlage laut S3 Leitlinie weniger umfangreich als im Vergleich zur Behandlung bei Frauen. Bei jüngeren Männern werden Pivmecillinam und Nitrofurantoin als orale Antibiose empfohlen. Für eine Antibiose mit Nitrofurantoin muss jedoch eine Infektion der Prostata ausgeschlossen werden. Bei den weiblichen Patienten sind Nitroxolin und Fosfomycin leitliniengerechte Mittel der ersten Wahl, jedoch ist die Datenlage bei Männern so gering, dass keine Empfehlung ausgesprochen wird[5].

Eine norwegische Studien mit mehr als 100.000 Probanden konnte eine erhöhte Inzidenz von Komplikationen beim Einsatz von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Fluorchinolonen verglichen mit der Therapie der Schmalspektrumantibiotika Pivmecillinam und Nitrofurantoin verzeichnen[66].

Vergleicht man die Resistenzlage von den männlichen Patienten mit der der weiblichen Patientinnen beim vorliegenden Kollektiv, so stellt man fest, dass die Resistogramme der männlichen Patienten höhere Resistenzen aufweisen, aufgrund dessen ist das Anlegen einer Urinkultur bei allen männlichen Patienten stets empfehlenswert.

Fosfomycin weist mit 55,4% resistenten Isolaten im gesamten männlichen bzw. 36,4% im geriatrischen Kollektiv hohe Resistenzraten auf. Dem gegenüber steht das weibliche Gesamtkollektiv mit 19,1% resistenten Kulturen.

Mit einer Resistenzsituation von 33,6% resistenten Isolaten für das gesamte männliche Kollektiv und 33,3% für den geriatrischen Anteil, weist Trimethoprim eine hohe Resistenzlage auf, die deutlich über der für die Ersttherapie empfohlenen 20%-Grenze liegt.

Mit 29,3% im gesamten männlichen und 23,2% im geriatrischen Teil des Kollektivs wies Nitroxolin ebenfalls eine höhere Resistenzrate auf. Nitrofurantoin zeigte mit 28,3% im männlichen Gesamtkollektiv einen ähnlichen Anteil resistenter Keime, wobei in der Subgruppe der Patienten über 75 Jahren gegenüber Nitrofurantin eine überraschend niedrige Resistenz von 15,4% zu verzeichnen ist. Im weiblichen Gesamtkollektiv lagen diese Werte beide unter 18%.

Wie bei den weiblichen Patienten ist die Resistenzlage von Ciprofloxacin gegenüber Levofloxacin besser (Ciprofloxacin: gesamt 27,0%, ab 75 Jahren 26,2% vs. Levofloxacin gesamt 40,9%, ab 75 Jahren 33,3%).

Mit 40% resistenten Erregern im männlichen Gesamtkollektiv bzw. 33,3% im männlich geriatrischen Kollektiv, ist die Resistenzsituation für Cotrimoxazol deutlich höher als im weiblichen Vergleichskollektiv.

Cefpodoxim zeigte mit 29,5% resistenten Keimen im gesamten bzw. 33,3% im geriatrischen Teil des männlichen Kollektivs deutlich höhere Raten im Vergleich zu den weiblichen Patienten. Auch hier ist mit ca. einem Drittel resistenter Isolate das Risiko einer Fehlantibiose für eine kalkulierte Therapieempfehlung zu hoch.

Die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure und das Cephalosporin Cefaclor erwiesen sich aufgrund der vergleichsweise günstigen Resistenzrate bei den weiblichen Patienten als Therapieoption. Im männlichen Kollektiv zeigte das Aminopenicillin in Verbindung mit dem Laktamaseinhibitor jedoch keine überzeugende Resistenzrate (gesamt: 28,3%, bei Patienten ≥ 75 Jahre: 32,0%). Auch Cefaclor wies mit 36,5% resistenten Isolaten im gesamten und 40,9% im männlich-geriatrisch Kollektiv extrem erhöhte Werte auf.

Aufgrund der insgesamt und auch in der geriatrischen Subgruppe höheren Resistenzsituation ist bei den männlichen Patienten das Risiko einer frustranen Initialtherapie im Vergleich zum weiblichen Kollektiv substanzunabhängig erhöht.

Um eine adäquate Behandlung von Männern sicherzustellen, muss eine Urinkultur bei jedem männlichen Patienten angelegt werden, damit bei nicht testgerechter Initialtherapie eine Therapieumstellung gemäß Antibiotogramm erfolgen kann.

Praktische und gesundheitsökonomische Aspekte im ambulanten Alltag

Eine erfolgreiche antibiotische Therapie im klinischen Alltag hängt von mehreren Faktoren, wie beispielsweise einer evidenzbasierten Auswahl des Antibiotikums, aber auch der Compliance des Patienten, ab. Ein wichtiger Faktor ist hierbei die Auswahl des zur kalkulierten Ersttherapie zum Einsatz gebrachten Antibiotikums. Diese sollte idealerweise in Kenntnis des lokalen Keimspektrums erfolgen, um eine initiale Fehltherapie, die mit einer Persistenz der Beschwerdesymptomatik der Betroffenen verbunden ist, möglichst zu vermeiden. Antibiotika, welche ausschließlich intravenös dargereicht werden, haben im ambulanten urologischen Bereich aus verschiedenen Gründen einen untergeordneten Stellenwert.

Die Einnahmefrequenz und die Einnahmedauer der oralen Antibiose in Tagen haben einen eklatanten Einfluss auf die Compliance[67]. Das Einhalten der vorgegebenen Einnahmefrequenz ist für das Erreichen und Halten eines konstanten Wirkstoffspiegels im Blut und folglich im Urin essentiell. Umso länger die Plasmahalbwertszeit eines Antibiotikums, desto geringer ist die Anzahl der täglichen Dosen[8]. Häufig reduzieren Patienten die tägliche Einnahme selbstständig, da sie Besserung verspüren oder Angst vor Nebenwirkungen haben.

Die Patienten-Compliance nimmt mit zunehmender Einnahmedauer und Frequenz ab[67]. Es variieren je nach gewählter Antibiose nicht nur die Einnahmeintervalle, sondern auch die Gesamtdauer der Antibiose. Für die Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei prämenopausalen Frauen wird, je nach gewähltem Antibiotikum, eine Einmalgabe bei Fosfomycin bis hin zu 7 Tagen bei Nitrofurantoin empfohlen[5]. Eine Studie aus dem Jahr 2020 von *Pristianty et al.* legt klar dar, dass die Compliance mit dem Verständnis des Patienten für die antibiotische Behandlung und das verwendete Präparat steigt[68]. Eine detaillierte Aufklärung kann somit die Patienten-Compliance positiv beeinflussen und trägt zur Qualitätssicherung bei.

Fosfomycin, Pivmecillinam und Trimethoprim wären bei reiner Betrachtung von Einnahmedauer und Einnahmeintervall den anderen Antibiotika der ersten Wahl zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause überlegen[5].

Bezieht man die im Zuge dieser Arbeit gewonnenen Daten für das Resistenzniveau mit ein, so kommt man zu dem Schluss, dass sich die beiden Harnwegsantibiotika

Nitroxolin und Nitrofurantoin besser für eine kalkulierte Antibiose bei prämenopausalen Frauen eignen. Für Pivmecillinam wurden nicht genügend Daten erhoben, um eine Aussage treffen zu können.

In der modernen Medizin spielen auch immer mehr gesundheitsökonomische Aspekte eine Rolle. Die finanziellen Mittel der Krankenkassen stellen ein begrenztes Gut dar, mit welchem verantwortungsbewusst umgegangen werden muss. Im Jahr 2021 hat die gesetzliche Krankenversicherung der Bundesrepublik Deutschland ein Defizit von fast 6 Milliarden Euro zu verzeichnen[69].

Die Wahl der Antibiose bringt je nach Präparat unterschiedliche Kosten für das Gesundheitssystem mit sich. Zudem gilt es zu bedenken, dass sich diese im Falle eines Therapieversagens der primär eingeleiteten Antibiose durch darauffolgende, weiterführende Diagnostik und Therapieumstellung weiter steigern. Die exakten Kosten einer Antibiose im ambulanten Bereich zu erfassen, ist unter anderem aufgrund der stetig wechselnden Rabattverträge zwischen Krankenkassen und Pharmafirmen [70], den unterschiedlichen Herstellern und regelmäßigen Preisanpassung anhand der Lauer-Steuer, nur sehr schwer möglich.[71]

Tabelle 11 beinhaltet die Preise der meistverkauften Präparate, entsprechend des dargestellten Therapieschemas, der Ahornapotheke / Mammig mit der Vergütung gemäß der Lauertaxe vom 08.10.2025. Die angegebene Dosierung und gewählten Antibiotika entsprechen der leitliniengerechten Behandlung für unkomplizierte Harnwegsinfektionen von prämenopausalen Frauen[5]. Zudem sind Daten von Amoxicillin/Clavulansäure und Cefaclor aufgeführt, da sich diese im Rahmen der Studie als Präparate mit niedrigem Resistenzniveau herausgestellt haben.

Präparat	Dosis	Gaben/ Tag	Dauer in Tagen	Gesamtpreis In Euro
Fosfomycin	3g	1	1	16,01
Nitroxolin	250mg	3	5	31,30
Nitrofurantoin	50mg	4	7	15,85
Pivmecillinam	400mg	2 bis 3	3	21,88
Trimethoprim	200mg	2	3	18,46
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	160/800mg	2	3	17,39
Cefpodoxim	100mg	2	3	18,62
Ciprofloxacin	250mg	2	3	12,53
Levofloxacin	250mg	1	3	12,46
Amoxicillin/ Clavulansäure	500/125 mg	3	7	32,05
Cefaclor	500 mg	2 bis 3	7	20,85

Tabelle 11: Verkaufspreise in Euro der genannten Antibiotika nach der Lauertaxe vom 8.10.2025

Das Nitrofurantoin besitzt nicht nur eine geringe Resistenzrate, sondern weist im Gegensatz zu Nitroxolin, dem zweit teuersten Präparat, auch noch einen verhältnismäßig günstigen Preis auf. Abgesehen von den Nitroxolin, Amoxicillin/Clavulansäure und Cefaclor bewegen sich alle anderen Antibiosen um einem Verkaufspreis von 16 bis 22 Euro, in einem ähnlichen preislichen Rahmen, für die empfohlene Behandlungsdauer.

Therapieempfehlungen für die kalkulierte Antibiose bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen für den ländlichen ostbayerischen Raum

Die Resistenzsituation zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterscheidet sich im untersuchten Gebiet deutlich. Im Folgenden werden geschlechter- sowie altersspezifische Empfehlungen geben.

Therapieempfehlung bei weiblichen Patienten

Für die kalkulierte Antibiose im ländlich ostbayerischen Raum bei weiblichen Patienten kann man anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie folgende Empfehlungen formulieren:

Kalkulierte Antibiose, 1. Wahl	Kalkulierte Antibiose, 2. Wahl
Nitrofurantoin	Amoxicillin/Clavulansäure
Nitroxolin	Cefaclor
	Cefpodoxim***
	Ciprofloxacin

Tabelle 12: Therapieempfehlungen für weibliche Patienten im ländlich ostbayerischen Raum.

*** bis zum 75. Lebensjahr

Hinsichtlich dem in der Leitlinie empfohlenen Fosfomycin wurden im untersuchten Kollektiv je nach Subgruppe zwischen 26,6% und 55,4% resistente Isolate nachgewiesen, aufgrund dessen kann Fosfomycin nicht als kalkulierte Antibiose im Einzugsgebiet empfohlen werden.

Auch die Folsäure-Antagonisten Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol wiesen in allen Kollektiven, außer bei den geriatrischen Frauen, Werte größer oder gleich 33,5% bzw. 30,0% auf und können deshalb für eine leitliniengerechte kalkulierte Antibiose nicht mehr empfohlen werden. Allenfalls bei den weiblichen Patienten über 75 Jahren können die Substanzen Anwendung finden. Nitrofurantoin und Nitroxolin sind beide auf einem vergleichbar niedrigem Resistenzniveau. Im ländlich ostbayerischen Raum wurde für beide Antibiotika in keinem Kollektiv die Grenze von 20% resistenten Isolaten überschritten, somit können sie uneingeschränkt empfohlen werden. Levofloxacin ist Ciprofloxacin in allen Kollektiven deutlich unterlegen und weist Resistenzen zwischen 26,3% und 41,7% auf und ist ebenfalls nicht mehr zu empfehlen. Ciprofloxacin weist in den weiblichen Kollektiven stets, außer im Alter von 50-74 Jahren (22,8%), Resistenzen von unter 20 % auf und kann somit unter

Berücksichtigung seiner möglichen Komplikationen als Antibiose der zweiten Wahl empfohlen werden. Cefpodoxim kann uneingeschränkt als Mittel der zweiten Wahl bei weiblichen Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren empfohlen werden. 47,8% aller Kulturen wiesen jedoch beim geriatrischen Kollektiv Resistenzen gegenüber Cefpodoxim auf, somit kann es in fortgeschrittenem Alter nicht mehr empfohlen werden.

Des Weiteren hat sich im Zuge der Arbeit Amoxicillin/Clavulansäure als Therapeutikum mit einer guten Resistenzlage herausgestellt, lediglich bei den weiblichen Patienten über dem 75. Lebensjahr überschreitet es die 20% Marke. Bei jungen Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr konnten lediglich 6,7% resistente Isolate isoliert werden, dies macht es zu einer ausgezeichneten Wahl in dieser Altersklasse. Auch das Cephalosporin Cefaclor zeichnet sich durch eine geringe Resistenzlage aus. In keinem Kollektiv konnten mehr als 15,6% resistente Isolate isoliert werden. Gerade deshalb sollte es bei der Therapieentscheidung nicht außer Acht gelassen werden. Pivmecillinam ist ein leitliniengerechtes Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden keine Daten zu diesem Antibiotikum erfasst, weshalb keine negativen Anhaltspunkte, welche einen Verzicht rechtfertigen würden, vorliegen.

Therapieempfehlung bei männlichen Patienten

Die gewonnen Keime aus den Urinkulturen der männlichen Patienten weisen eine höhere Rate an Resistenzen im Vergleich zu den weiblichen Patienten auf. Bei Betrachtung des männlichen Gesamtkollektivs ist jedes der ausgetesteten Antibiotika, welches in oraler Darreichungsform verfügbar ist, auf einem Resistenzniveau von über 20%. Lediglich eine oral verabreichbare Substanz konnte bei den männlichen Patienten ab 75 Jahren ermittelt werden. Nitrofurantoin weist in diesem Subkollektiv 15,4% resistente Isolate auf.

Ein statistischer Fehler, aufgrund zu kleiner Kollektive, scheint bei 323 Isolaten im männlichen Gesamtkollektiv, bzw. 65 Isolaten im männlich-geriatrischen Subkollektiv ab einem Alter von 75 Jahren unwahrscheinlich. Bei Betrachtung der Daten stellt man fest, dass einige Antibiotika geringfügig niedrigere Resistenzen im Vergleich zum Gesamtkollektiv aufweisen. Nichtsdestotrotz lässt sich aufgrund des hohen Resistenzniveaus keine kalkulierte Therapieempfehlung für männliche Patienten aussprechen. Diese könnte gegebenenfalls im Zuge weiterer Untersuchungen mit zusätzlichen oral verabreichbaren Antibiotika erarbeitet werden.

Mit am aussichtsreichsten von den getesteten Antibiotika erscheinen bei den männlichen Patienten Ciprofloxacin, Nitroxolin und Nitrofurantoin, insbesondere Letzteres weist bei den älteren Patienten ab dem 75. Lebensjahr ein annehmbares Resistenzniveau auf. Es lässt sich jedoch festhalten, dass eine mikrobiologische Diagnostik bei jedem Harnwegsinfekt bei männlichen Patienten zwingend durchgeführt werden muss.

Limitierungen der Studie

An Limitierungen der durchgeführten Studie sind die teilweise geringen Zahlen an Austestungen für bestimmte Antibiotika zu nennen. Dies ist unter anderem der Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik durch zwei verschiedene Labore geschuldet. Zudem erfolgte in unregelmäßigen Zeitintervallen eine Anpassung der ausgetesteten Antibiotika innerhalb der praxisinternen Labordiagnostik. Dies hatte zur Folge, dass die entsprechenden Fallzahlen einer großen Varianz unterliegen und einige Antibiotika wegen zu geringer Fallzahlen nicht in der Studie berücksichtigt wurden (beispielsweise Amoxicillin).

Eine weitere Limitation ist der retrospektive Charakter der Studie an sich.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Behandlung von Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien stellen eine zunehmende Herausforderung in der Urologie, insbesondere in der ambulanten Patientenversorgung, dar. Für den ländlich ostbayerischen Raum lagen keine suffizienten Daten zur Behandlung von Harnwegsinfektionen im Hinblick auf Keimspektrum und Resistenzlage der Keime vor. In dieser retrospektiven Studie wurde diese Fragestellung mit Patientendaten der inmitten Niederbayerns gelegenen, urologischen Praxis, *Urologie Landau*, aus den Jahren 2017 bis 2019 - repräsentativ für den ländlichen bayerischen Raum - untersucht und insgesamt 800 konsekutive, signifikant keimbesiedelte Urinkulturen ausgewertet. Die Daten wurden im Kontext der aktuellen Literatur und der Leitlinienempfehlung diskutiert.

Neben Ergebnissen der Gesamtkohorte wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen geschlechter- und altersspezifische Ergebnisse mit entsprechenden Resistenzspektrern erarbeitet. Die Patienten-Compliance und die Vermeidung von Nebenwirkungen stellt in der modernen antibiotischen Therapie eine große Herausforderung dar, weshalb die antibiotische Behandlungsdauer - unter Berücksichtigung des Keimspektrums - so kurz, wie möglich, gehalten werden sollte. Eine reine ökonomische Betrachtung der oralen Antibiose ist nicht zielführend, da sich die Preise der oral verfügbaren Therapeutika kaum unterscheiden. Darüber hinaus belasten die Kosten für weitere Diagnostik und Therapie im Falle einer frustranen Initialtherapie das Gesundheitssystem wesentlich mehr als der reine Arzneimittelpreis. Anhand der Daten konnte erstmalig eine an das lokale Resistenzspektrum angepasste Therapieempfehlung zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekts bei weiblichen Patienten formuliert werden. Im ländlich ostbayerischen Raum bieten sich Nitroxolin und Nitrofurantoin als Antibiotikum der ersten Wahl an. Gerade das gern verwendete Fosfomycin weist bei den weiblichen Patienten hohe Resistenzen auf. Für Nitroxolin konnten im weiblichen Gesamtkollektiv, bei den Patientinnen bis einschließlich 49 Jahren, von 50 bis einschließlich bis 74 Jahren und im Alter ab 75 Jahren folgende Resistenzen erarbeitet werden: 16,7%, 19,7%, 15,5% und 15,4%. Für Nitrofurantoin lagen diese bei 17,7%, 16,5%, 19,5% und 16,2% und für Fosfomycin bei 29,1%, 34,5%, 26,6% und 29,5%.

Als geeignete Therapeutika der zweiten Wahl bei Frauen in allen Altersklassen haben sich Amoxicillin/Clavulansäure, Cefaclor und Ciprofloxacin herausgestellt. Die entsprechenden Resistenzen lagen hier für Amoxicillin/Clavulansäure bei 18,6%, 6,7%, 19,4% und 25,5%, für Cefaclor bei 12,8%, 13,0%, 11,9% und 25,5% sowie für Ciprofloxacin bei 19,3%, 16,0%, 22,8%, und 16,4%.

Im weiblich geriatrischen Kollektiv steigen die Resistenzen gegenüber Cefpodoxim sprunghaft an (Resistenzen für Cefpodoxim: 18,2%, 16,7%, 10,0% und 47,8%). Somit kann dieses Antibiotikum ab einem Alter von 75 Jahren nicht mehr zur kalkulierten Antibiose im Einzugsgebiet empfohlen werden.

Bei den männlichen Patienten zeigten sich im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen insgesamt höhere Resistenzen. Im männlichen Gesamtkollektiv wiesen alle untersuchten oral verabreichbaren Substanzen Resistenzen von über 20% auf. Aufgrund dessen kann keine konkrete Empfehlung gegeben werden. Am aussichtsreichsten zeigten sich die Substanzen Nitroxolin, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin. Diese Antibiotika wiesen im männlichen Gesamtkollektiv Resistenzen von 29,3%, 28,3% und 27,0%, bei den männlichen Patienten ab 75 Jahren 23,6%, 15,4% und 26,2% auf.

Eine mikrobiologische Untersuchung des Urins ist daher bei symptomatischen, männlichen Patienten obligat anzuraten.

Im Rahmen der Optimierung der Patientenversorgung werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit seither in der Praxis *Urologie Landau* umgesetzt, sodass diese Arbeit somit bereits zur Verbesserung der ambulanten Patientenversorgung beiträgt.

7 Quellenverzeichnis

1. Öffentlichkeitsarbeit, B.f.G.R. *DART-Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie*. 2011 [BMG-P-07067]; 112]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf (Zugriff am: 20.11.2020).
2. Union, E., *VERORDNUNG (EU) 2019/6 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG*. EurLex, 2019. **62. Jahrgang**: p. 125.
3. Klingeberg, A., et al., *Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(29-30): p. 494-500.
4. Foxman, B., *The epidemiology of urinary tract infection*. Nat Rev Urol, 2010. **7**(12): p. 653-60.
5. Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, D. *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044*, . Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: 06.03.2022).
6. Noll, I., et al., *Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11): p. 1370-1376.
7. Fleming, A., *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*. 1929. Bull World Health Organ, 2001. **79**(8): p. 780-90.
8. Geisslinger, G., et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen : Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*. 2019, Hirzel Verlag.
9. Tooke, C.L., et al., *β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century*. J Mol Biol, 2019. **431**(18): p. 3472-3500.
10. Mutschler, E., et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen : Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*. 9 ed. 2008.
11. Leung, A.K.C., et al., *Urinary Tract Infection in Children*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2019. **13**(1): p. 2-18.
12. Rianthavorn, P., N. Siripen, and K. Kunnaruk, *Cephalosporins for first febrile urinary tract infection from Enterobacteriaceae with antimicrobial resistance in young children*. Acta Paediatr, 2021. **110**(7): p. 2230-2232.
13. Heudorf, U., M. Weindel, and F. Wagenlehner, *[Antibiotic resistance and antibiotic consumption in a region - using the example of community-acquired urinary tract infections]*. Aktuelle Urol, 2021. **52**(4): p. 345-355.

14. Tolckoff-Rubin, N.E. and R.H. Rubin, *Ciprofloxacin in management of urinary tract infection*. Urology, 1988. **31**(4): p. 359-67.
15. Medizinprodukte, B.f.A.u. *Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolone-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen*. 2019; Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html> (Zugriff am: 11.10.2021).
16. Muller, A.E., et al., *Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 355-362.
17. Xu, N., et al., *Nitroxoline inhibits bladder cancer progression by reversing EMT process and enhancing anti-tumor immunity*. J Cancer, 2020. **11**(22): p. 6633-6641.
18. Dietel, M., N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin* 16 ed. 2005.
19. Groß, U., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, ed. Auflage. 2006.
20. World Health, O., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014, Geneva: World Health Organization.
21. Robert-Koch-Institut: ARS, *E.coli*. Available from: <https://ars.rki.de>, Zugriff am: 24.04.22.
22. Schaffer, J.N., et al., *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. Microbiology Spectrum, 2015. **3**(5): p. 3.5.10.
23. Armbruster, C.E., H.L.T. Mobley, and M.M. Pearson, *Pathogenesis of Proteus mirabilis Infection*. EcoSal Plus, 2018. **8**(1).
24. Shelenkov, A., et al., *Multidrug-Resistant Proteus mirabilis Strain with Cointegrate Plasmid*. Microorganisms, 2020. **8**(11).
25. Robert-Koch-Institut: ARS, *Proteus mirabilis*. Available from: <https://ars.rki.de> (Zugriff am: 25.04.2022).
26. Dong, N., et al., *Klebsiella species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance*. EBioMedicine, 2022. **79**: p. 103998.
27. Holt, K.E., et al., *Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae, an urgent threat to public health*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(27): p. E3574-81.
28. Martin, R.M. and M.A. Bachman, *Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol, 2018. **8**: p. 4.
29. Wang, G., et al., *The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(17).
30. Robert-Koch-Institut: ARS, *Klebsiella*. Available from: <https://ars.rki.de> (Zugriff am: 25.06.2023).

31. Pot, M., et al., *Wide Distribution and Specific Resistance Pattern to Third-Generation Cephalosporins of Enterobacter cloacae Complex Members in Humans and in the Environment in Guadeloupe (French West Indies)*. Front Microbiol, 2021. **12**: p. 628058.
32. Robert-Koch-Institut: ARS, *Enterobacter cloacae*. Available from: <https://ars.rki.de> (Zugriff am: 25.04.2022).
33. Hashem, Y., et al., *Biofilm formation in enterococci: Genotype-phenotype correlations and inhibition by vancomycin*. Scientific Reports, 2017. **7**.
34. Jafarzadeh Samani, R., et al., *Prevalence of Virulence Genes and Antibiotic Resistance Pattern in Enterococcus Faecalis Isolated from Urinary Tract Infection in Shahrekord, Iran*. Rep Biochem Mol Biol, 2021. **10**(1): p. 50-59.
35. Robert-Koch-Institut: ARS, *Enterococcus faecalis*. Available from: <https://ars.rki.de> (Zugriff am: 25.04.2022).
36. Robert-Koch-Institut: ARS, *Enterococcus faecium*. Available from: <https://ars.rki.de> (Zugriff am: 25.04.2022).
37. Jürgen Sökeland, H.R., *Taschenlehrbuch Urologie*, ed. Auflage. 2007: Thieme.
38. Hooton, T.M., P.L. Roberts, and A.E. Stapleton, *Asymptomatic Bacteriuria and Pyuria in Premenopausal Women*. Clinical Infectious Diseases, 2020. **72**(8): p. 1332-1338.
39. Lala, V. and D.A. Minter, *Acute Cystitis*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Treasure Island (FL).
40. Vahlensieck, W.B., Harwig W.; Piechota, Hansjürgen; Ludwig, Martin; Wagenlehner, Florian, *Rezidivierende Harnwegsinfektionen: Wie vermeiden und behandeln?* Deutsches Arzteblatt, 2015.
41. Belyayeva, M. and J.M. Jeong, *Acute Pyelonephritis*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).
42. Gusev, E., et al., *The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(21).
43. Coker, T.J. and D.M. Dierfeldt, *Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician, 2016. **93**(2): p. 114-20.
44. Meares, E.M., Jr., *Acute and chronic prostatitis: diagnosis and treatment*. Infect Dis Clin North Am, 1987. **1**(4): p. 855-73.
45. Thin, R.N., *Prostatitis*. Hosp Med, 1999. **60**(10): p. 710-3.
46. Rupp, T.J. and S.W. Leslie, *Epididymitis*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing
47. Lynch, S., *Acute epididymitis*. Jaapa, 2018. **31**(3): p. 50-51.
48. Beyaert, D.I., *Laborhandbuch*. 2015: Diag. Wiss- Dres. Beyaert.

49. Giske, C.G., et al., *Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. J Clin Microbiol, 2022. **60**(3): p. e0027621.
50. McLendon, A.N. and C.B. Woodis, *A review of osteoporosis management in younger premenopausal women*. Womens Health (Lond), 2014. **10**(1): p. 59-77.
51. Zong, X., et al., *Ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer*. Breast, 2022. **64**: p. 143-150.
52. Heer, E., et al., *Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study*. Lancet Glob Health, 2020. **8**(8): p. e1027-e1037.
53. Zagaglia, C., et al., *Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli Strains-New Strategies for an Old Pathogen*. Microorganisms, 2022. **10**(7).
54. Zamudio, R., et al., *Dynamics of extended-spectrum cephalosporin resistance genes in Escherichia coli from Europe and North America*. Nature Communications, 2022. **13**(1): p. 7490.
55. Baggio, D. and M.R. Ananda-Rajah, *Fluoroquinolone antibiotics and adverse events*. Aust Prescr, 2021. **44**(5): p. 161-164.
56. Kemnic, T.R. and M. Coleman, *Trimethoprim Sulfamethoxazole*, in StatPearls. 2024, StatPearls
57. Zavala-Cerna, M.G., et al., *The Clinical Significance of High Antimicrobial Resistance in Community-Acquired Urinary Tract Infections*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2020. **2020**: p. 2967260.
58. Raz, R. and S. Rozenfeld, *3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women*. Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(9): p. 2200-1.
59. Vogel, T., et al., *Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial*. Cmaj, 2004. **170**(4): p. 469-73.
60. Cortes-Penfield, N.W., B.W. Trautner, and R.L.P. Jump, *Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults*. Infect Dis Clin North Am, 2017. **31**(4): p. 673-688.
61. Nicolle, L.E., *Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients*. Curr Opin Urol, 2002. **12**(1): p. 51-5.
62. Beerepoot, M.A., et al., *Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women*. Arch Intern Med, 2012. **172**(9): p. 704-12.
63. McMurdo, M.E., et al., *Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(2): p. 389-95.

64. Grabe M, B.R., Bjerklund-Johansen TE, Cek HM, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B, *Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines*. 2022.
65. Ludwig, M., U.B. Hoyme, and W. Weidner, *Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau*. Der Urologe, 2006. **45**(4): p. 436-442.
66. Sætre, H., et al., *Acute cystitis in men– a nationwide study from primary care: antibiotic prescriptions, risk factors, and complications*. BJGP Open, 2024: p. BJGPO.2023.0207.
67. Cramer, J.A., et al., *Medication compliance and persistence: terminology and definitions*. Value Health, 2008. **11**(1): p. 44-7.
68. Pristianty, L., V.L. Kurniati, and I.R. Hidayati, *Knowledge and attitude: two fundamental factors that determine patient compliance in antibiotic therapy*. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2020. **30**(6).
69. afp, *Gesetzliche Krankenversicherung: Defizit auf fast sechs Milliarden Euro angewachsen*. Dtsch. Arztebl. International, 2022. **119**(11): p. A-464-A-464.
70. Gesundheit, B.f. *Rabattverträge*. 2016; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rabattvertraege.html> (Zugriff am: 27.04.2022).
71. Lauer-Fischer. *Mit der Philosophie eines mittel-ständischen Unternehmens*. 2010; Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-402010/mit-der-philosophie-eines-mittelstaendischen-unternehmens/> (Zugriff am: 26.04.2022).

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des Kollektivs unterteilt in männliche und weibliche Patienten (n (ges.) = 800; n (weiblich) = 473; n (männlich) = 323).	25
Abbildung 2: Verteilung der zugrundeliegenden Krankheitsbilder - bis auf Epididymitis und Prostatitis geschlechtsübergreifend (n=800).	26
Abbildung 3: Keimspektrum des gesamten Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=800).	27
Abbildung 4: Differenzierung der einzelnen Isolate aller weiblichen Patienten in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=473).	30
Abbildung 5: Differenzierung der Isolate des weiblichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=473).	31
Abbildung 6: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=83).	34
Abbildung 7: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten bis einschließlich 49 Jahre nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=83).	35
Abbildung 8: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten ab 50 bis einschließlich 74 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=158).	38
Abbildung 9: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten ab 50 und einschließlich 74 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=158).	39
Abbildung 10: Unterteilung der einzelnen Isolate der weiblichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=120).	42
Abbildung 11: Differenzierung der Isolate der weiblichen Patienten ab 75 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=120).	43
Abbildung 12: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=89).	46
Abbildung 13: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs im Alter von 18 bis 49 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=22).	48
Abbildung 14: Differenzierung der Isolate der rezidivierenden Zystitis des weiblichen Kollektivs im Alter von 50 bis 87 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=67).	50
Abbildung 15: Unterteilung der einzelnen Isolate der männlichen Patienten in die zugrundeliegenden Krankheitsbilder (n=323).	52
Abbildung 16: Differenzierung der Isolate des gesamten männlichen Kollektivs nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=323).	53
Abbildung 17: Unterteilung der einzelnen Isolate der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren in die entsprechenden Krankheitsbilder (n=65).	56
Abbildung 18: Differenzierung der Isolate der männlichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nach dem jeweiligen Erreger, bzw. der Erregerspezies (n=65).	57

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswertung der Antibiotogramme aller Patienten (n=800).	28
Tabelle 2: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten (n=473).	32
Tabelle 3: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten bis 49 Jahre (n=83).	36
Tabelle 4: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten im Alter von 50 bis einschließlich 74 Jahren (n=158).	40
Tabelle 5: Auswertung der Antibiotogramme aller weiblichen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren (n=120).	44
Tabelle 6: Auswertung der Antibiotogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 18 bis 87 Jahren (n=89).	47
Tabelle 7: Auswertung der Antibiotogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 18 bis 49 Jahren (n=22).	49
Tabelle 8: Auswertung der Antibiotogramme von oral verabreichbaren Antibiotika der Patientinnen mit rezidivierender Zystitis im Alter von 50 bis 87 Jahren (n=67).	51
Tabelle 9: Auswertung der Antibiotogramme aller männlichen Patienten (n=323).	54
Tabelle 10: Auswertung der Antibiotogramme der männlichen Patienten ab 75 Jahren (n=65). ...	58
Tabelle 11: Verkaufspreise in Euro der genannten Antibiotika nach der Lauertaxe vom 8.10.2025	73
Tabelle 12: Therapieempfehlungen für weibliche Patienten im ländlich ostbayerischen Raum. *** bis zum 75. Lebensjahr	74

10 Abkürzungsverzeichnis

ARS	Antibiotika- Resistenz- Surveillance
DART	Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamasen
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HWI	Harnwegsinfekt
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PAP	Pyelonephritis assoziierte Pili (Pap)
PBP	Protein bindendes Protein
UPEC	Uropathogenes Escherichia coli
URMI	Urinmikrobiologie
VRE	Vancomycin-resistente-Enterokokken
WHO	World Health Organization

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen benützt habe. Die Stellen, die anderen Werken (gilt ebenso für Werke aus elektronischen Datenbanken oder aus dem Internet)wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, habe ich unter Angabe der Quelle und Einhaltung der Regeln wissenschaftlichen Zitierens kenntlich gemacht. Diese Versicherung umfasst auch in der Arbeit verwendete bildliche Darstellungen, Tabellen, Kartenskizzen und gelieferte Zeichnungen. Mir ist bewusst, dass Täuschungen nach der für mich gültigen Studien- und Prüfungsordnung geahndet werden.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

12 Lebenslauf

Aus Gründen des Schutzes personenbezogener Daten wurde auf die Veröffentlichung der Inhalte dieser Seite verzichtet.

13 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Daniel Vergho für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas, sowie für die hilfreiche und warmherzige Unterstützung in allen Phasen dieser Promotionsarbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Dr. med. Philipp Julian Spachmann für seine exzellente Mitbetreuung und insbesondere für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Nicht zu vergessen ist das gesamte Praxisteam der Urologie Landau, welches mich mit viel Nachsicht in ihr elektronisches Datenverarbeitungssystem und das mikrobiologische Labor eigewiesen hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern danken. Selbst nach Vollendung des ersten naturwissenschaftlichen Studiums, wurde ich in allen Belangen von ihnen bedingungslos Unterstützt. Ohne sie hätte ich weder meine Studien der Chemie noch die der Medizin realisieren können.