

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Ebert)

Risikofaktoren für Resistenzen bei Harnwegsinfektionen in einer
Zentralen Notaufnahme und Verbesserung der empirischen Antibiotika-
Therapie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Sebastian Günther Adolf Bischoff

aus
Pforzheim
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Roger Vogelmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Situation und Problembeschreibung.....	2
1.2 Risikofaktoren für resistente Erreger	3
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	6
2 MATERIAL UND METHODEN.....	7
2.1 Studienbeschreibung und -ablauf.....	7
2.1.1 Hintergründe	7
2.1.2 Ablauf und Beschreibung.....	7
2.2 Definitionen	8
2.2.1 Unterer und oberer Harnwegsinfekt.....	8
2.2.2 Ergebnisse der Urinkultur	8
2.2.3 Multiresistenz.....	8
2.2.4 Laborgrenzwerte.....	9
2.3 Antibiotika-Auswahl	10
2.4 Patienten-Auswahl und -Daten.....	11
2.5 Software	12
2.6 Deskriptive Statistik der Grundgesamtheit.....	12
2.7 Statistische Auswertung: Resistenzen und Risikofaktoren	13
2.8 Explorative Statistik	15
3 ERGEBNISSE	17
3.1 Allgemeine deskriptive Statistik	17
3.1.1 Korrelationsanalyse	19
3.2 Hauptanalyse	20
3.2.1 Deskriptive Statistik zu Patienten mit positiver Urinkultur	20

3.2.2	Vergleich der Patienten mit positiver Urinkultur	22
3.2.3	Erreger- und Resistenzübersicht	23
3.2.4	Vergleich von Patienten mit und ohne Resistenz	24
3.2.5	Logistische Regression.....	25
3.2.6	Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren	27
3.2.7	Testcharakteristiken allgemein	27
3.2.8	Testcharakteristiken für einzelne Risikofaktoren	29
3.2.9	Testcharakteristiken für Kombinationen aus zwei Risikofaktoren	32
3.2.10	Testcharakteristiken für Kombinationen aus drei Risikofaktoren	35
3.2.11	Antibiotika-spezifische Modelle	35
3.2.12	Zystitis-Antibiotika und korrespondierende Ansprechraten.....	36
3.2.13	Therapiealgorithmus.....	37
3.3	Explorative Statistik zu Versorgungs-relevanten Parametern.....	39
4	DISKUSSION	42
4.1	Einschätzung des Patientenkollektivs und Bewertung der Übertragbarkeit. 42	
4.1.1	Patientencharakteristiken im Vergleich.....	42
4.1.2	Resistenzraten und Erregerspektrum im Vergleich.....	44
4.1.3	Übertragbarkeit.....	45
4.1.4	Weitere Einschränkungen in Bezug auf die deskriptive Statistik	46
4.2	Risikofaktoren und Güte	47
4.2.1	Die Risikofaktoren.....	47
4.2.2	Ansprechraten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	49
4.2.3	Subanalysen.....	51
4.3	Therapiealgorithmus und Evaluation	53
4.3.1	Therapiealgorithmus	53
4.3.2	Evaluation	54
4.4	Evaluation des Konzeptes "healthcare-associated infections"	55
4.5	Exkurs	55
4.5.1	Zystitis-Antibiotika	55
4.5.2	Explorative Statistik	56
4.6	Ausblick und Alternativen	57
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	59

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	61
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	67
7.1 SOP vom April 2014	67
8 LEBENSLAUF	68
9 DANKSAGUNG	69

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Antibiotikum
AUC	area under the curve
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
CA	community-acquired
CRP	C-reaktives Protein
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-spectrum betalactamase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	hospital-acquired
HCA	healthcare-associated
HWI	Harnwegsinfektion
MDR	Multidrug-resistant (nach Definition des European Center of Disease Prevention and Control ¹)
MDRD	Modified Diet for Renal Disease
MRGN	Multiresistent gramnegativ
NLR	negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
NPV	negativer Vorhersagewert
OR	Odds Ratio
PLR	positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
PPV	positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCPC	simultane Resistenz gegenüber Ciprofloxacin, Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim
SOP	Standard Operating Procedure
UK	Urinkultur
UMM	Universitätsklinikum Mannheim
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
XDR	Extensively drug-resistant
ZNA	Zentrale Notaufnahme

1 EINLEITUNG

1.1 Situation und Problembeschreibung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen. Eine umfangreiche Studie aus den USA geht von sieben Millionen Arzt- und einer Million Notaufnahmen-Besuche pro Jahr aus, die zu über 100.000 Hospitalisierungen führen². Frauen sind deutlich häufiger von Harnwegsinfektionen betroffen als Männer³. In der Gruppe der postmenopausalen Frauen ohne Diabetes erkranken im Durchschnitt 6,7 von 100 pro Jahr⁴. Eine epidemiologische Studie aus den Niederlanden erhob bei Frauen über 65 Jahren eine Prävalenz von circa 100 HWI pro 1000 Frauen. Bei Frauen über 75 Jahren stieg diese Zahl auf ca. 140 HWI pro 1000 Frauen an. Aus derselben Studie gibt es auch Maßzahlen zur Verteilung von Zystitis und Pyelonephritis: Unter postmenopausalen Frauen erkranken innerhalb eines Jahres durchschnittlich 106,5 an einer Zystitis und 1,19 an einer Pyelonephritis⁵. Damit gehören HWI zu den häufigsten Infektionen überhaupt.

Auch in Deutschland stellen Harnwegsinfektionen eine epidemiologische Herausforderung dar: Im stationären Bereich wurden 2014 die Hauptdiagnosen aus dem ICD-Bereich N30-N39, zu denen Infektionen der Harnwege gehören, 232.157 Mal vergeben⁶. Für den selben ICD-Komplex bezifferten sich die Krankheitskosten 2008 in Deutschland auf knapp 1,7 Milliarden Euro⁷ beziehungsweise 20 Euro pro Einwohner⁸. In den USA werden die jährlichen Kosten für die Behandlung von HWI auf über 1,6 Milliarden Dollar geschätzt². Zusammenfassend haben HWI weltweit eine hohe Prävalenz und stellen, auch in Deutschland, einen bedeutsamen Anteil an den Krankheitskosten dar.

Erschwert wird die Behandlung dieser häufigen Infektion dadurch, dass sich die Resistenzprofile der typischen Erreger eines Harnwegsinfektes ändern und den Verschreibungsgewohnheiten der jeweiligen Zeit anpassen. Die zum Untersuchungszeitpunkt gültige S3-Leitlinie konnte so zum Beispiel keine empirische Therapie-Empfehlung mehr für Cotrimoxazol bei Zystitis geben, nachdem das Medikament lange Zeit in ambulanten Einrichtungen als Standard galt. Hintergrund für diese Änderung in der Leitlinie waren die niedrigen Ansprechraten, die sich unter 80 % und niedriger bewegten⁹.

Fluorchinolone andererseits können bei einer Pyelonephritis noch als Erstlinien-Therapie angesehen werden, aber nur unter der Voraussetzung, dass die lokale Resistenzrate unter 10 % liegt⁹. Dieser Umstand ist jedoch nicht immer gegeben: In einigen lokalen Settings konnten Studien bereits deutlich höhere Resistenzraten nachweisen. Bereits 2012 wurden beispielsweise Daten aus Chicago veröffentlicht, nach denen die Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen bei HWI in einer Notaufnahme bei 17 % lag¹⁰. Auch in Deutschland ist dieser Grenzwert nicht überall gegeben. Das Antibiotic Resistance Surveillance (ARS) Programm des Robert Koch Instituts berichtet, dass in den Jahren 2008 bis 2015 die Ansprechraten gegenüber Ciprofloxacin bei *Escherichia coli* in Erregerproben aus ambulanten urologischen Einrichtungen konsistent unter 80 % lagen¹¹. Deutsche Daten speziell zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen liegen ebenfalls vor. In einer Studie aus den Jahren 1999 und 2000 lag die Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen lediglich bei 2,2 %⁹. Eine Labor-basierte Studie von Kresken et al. fand dagegen 2014 in

Urinproben Ciprofloxacin-Resistenzen in 19,8 % der Fälle und Cotrimoxazol-Resistenzen in 30,9 % vor¹².

Ein zusätzliches Problem stellen neben einzelnen Resistenzen gegenüber häufig genutzten Antibiotika zunehmend auch multiresistente Erreger dar. Diese sind in der Regel gegenüber mehreren in der Therapie gebräuchlichen Antibiotika-Klassen gleichzeitig resistent und deshalb schwerer zu behandeln. Sie werden in Deutschland unter anderem in der MRGN-Klassifikation als 3 und 4 MRGN (Multiresistente gramnegative) Erreger¹³ und bei HWI mit untergeordneter Rolle als Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bezeichnet. Verschiedene antibiotische Leitsubstanzen bilden hier jeweils die Definitionsgrundlage. Andere Definitionen nutzen einen bestimmten Resistenzmechanismus als Grundlage. Extended-spectrum betalactamase (ESBL) bildende Erreger entsprechen in ihrem Resistenzprofil annähernd den 3 MRGN.

In der oben bereits referenzierten Studie fanden Kresken et al. in 8,0 % der untersuchten deutschen Urinproben von 2014 ESBL bildende gramnegative Erreger¹².

1.2 Risikofaktoren für resistente Erreger

Das Problem sich ändernder Resistenzen gab und gibt es auch bei anderen bakteriellen Infektionen. In der Absicht, Patienten mit hohem Risiko für resistente Erreger früh zu erkennen, wurde schon seit längerer Zeit versucht, Hochrisikogruppen zu definieren und identifizieren.

Eine wichtige Unterteilung, die auch diesem Zweck dient, war die Aufteilung in ambulant erworbene (*community-acquired*; CA) und nosokomiale (*hospital-acquired*; HA) Infektionen. Zur weiteren Differenzierung gab es aus dem Bereich der Blutbahn-Infektionen den Vorschlag, eine Untergruppe der ambulant erworbenen Infektionen zu unterscheiden, die *healthcare-associated* infection (HCA), die auch im deutschsprachigen Bereich immer häufiger Verwendung findet¹⁴. Diese stellen Infektionen dar, die im Zusammenhang oder im Kontakt mit dem Gesundheitssystem, wie beispielsweise einer ambulanten medizinischen Maßnahme, erworben wurden.

Das Konzept hat 2005 auch Eingang in die Leitlinien zur Pneumonie der American Thoracic Society gefunden. Dort wird eine *healthcare-associated pneumonia* (HCAP) angenommen, wenn der Patient innerhalb von 90 Tagen vor der Infektion für zwei oder mehr Tage hospitalisiert war, in einem Pflegeheim oder eine Langzeit-Pflege-Einrichtung lebt, innerhalb von 30 Tagen vor der Infektion intravenöse Anwendungen, Chemotherapie oder Wundpflege erhalten hat, oder ambulant ein Krankenhaus oder eine Dialyseklinik besucht hat¹⁵.

Auch im Bereich der HWI gab es Studien, die das Konzept der HCAP und anderer HCA Infektionen übernahmen und, meist in einer angepassten Version, auf HWI anwandten.

In einer Punktprävalenz-Studie berichteten Gardner et al., dass 1,4 % aller untersuchten Patienten in australischen Krankenhäuser mit einem HCA-HWI diagnostiziert werden konnten¹⁶. Die meisten Studien vergleichen jedoch HCA-HWI mit anderen Formen, sodass das genaue epidemiologische Ausmaß nicht klar beziffert werden kann.

Aguilar-Duran et al. stellten fest, dass HCA-HWI im Gegensatz zu CA-HWI häufiger *Pseudomonas aeruginosa* und ESBL bildende *E. coli* als Erreger, sowie eine erhöhte Mortalität aufweisen. Insgesamt präsentierten sie sich näher zu den HA-HWI als zu den CA-HWI¹⁷. Ha et al. berichteten ähnliche Ergebnisse. Die Autoren stellten längere

Liegedauern, niedrigere Therapie-Ansprechraten und höhere Raten an Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, sowie vermehrt Infektionen mit ESBL-bildenden Erregern bei HCA-Pyelonephritis im Vergleich zu herkömmlichen CA-Pyelonephritiden fest¹⁸. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch 2013 von den Autoren um Horcajada veröffentlicht. Sie kamen zu dem Erkenntnis, dass HCA-HWI im Vergleich zu CA-HWI seltener weibliche Patienten, vermehrt ESBL-produzierende Enterobakterien, längere Krankenhausaufenthalte, seltener ausreichende empirische Therapien und eine erhöhte Mortalität aufweisen¹⁹.

Trotz dieser Studien gab es von den für HWI zuständigen Fachgesellschaften bisher keine eigene Definition für HCA-Infektionen, die in die Leitlinien aufgenommen wurde. Und während das Konzept der HCA bei HWI erst langsam Fuß fasst, gibt es in Bereichen, in denen das Konzept schon länger besteht, bereits Gegenstimmen. Chalmers et al. überprüften in einer Meta-Analyse Studien zur Pneumonie, in denen HCAP mit CAP verglichen wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Vorhersagekraft des Konzepts „HCAP“ für resistente Erreger insgesamt niedrig sei, und bei qualitativ hochwertigeren Studien schlechter ausfalle. Außerdem konnten sie keine erhöhte Mortalität feststellen²⁰.

Aguilar-Duran, Ha, Horcajada und Andere untersuchten den Unterschied zwischen HCA- und CA-HWI. Dazu benutzten sie jeweils eine ähnliche, aber keine identische Definition für HCA. In Bezug auf HWI gibt es jedoch auch viele andere Autoren, die keinen Komplex aus Risikofaktoren, wie HCA ihn im Grunde darstellt, überprüfen. Stattdessen wurden Risikofaktoren für bestimmte Antibiotika-Resistenzen oder bestimmte Formen von Multiresistenz (z.B. ESBL-bildende Erreger) bestimmt. Die Merkmale, die dabei auf Korrelation untersucht wurden, orientierten sich oft an den Kriterien für HCA, schlossen oft aber auch andere Faktoren mit ein, die keine Beachtung in den verschiedenen HCA-Definitionen finden.

In Bezug auf bestimmte, einzelne Antibiotika-Resistenzen wurden häufig Erstlinien-Therapeutika untersucht.

Bereits 2008 identifizierten Talan et al. in amerikanischen Notaufnahmen Cotrimoxazol-Einnahme innerhalb der letzten zwei Tage und hispanische Ethnizität als Risikofaktoren für eine Cotrimoxazol-Resistenz. Einen Zusammenhang zu Alter, sonstiger Antibiotika-Einnahme, rezidivierenden HWI und Kontakt zum Gesundheitssystem konnte dort nicht hergestellt werden²¹. Gangcuangco et al. stellten 2015 bei Frauen eine Cotrimoxazol-Resistenzrate von 41,3 % fest und identifizierten die Anzahl an HWI-Episoden innerhalb des letzten Jahres als signifikanten Risikofaktor²².

Auch Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen wurden häufig untersucht.

2012 identifizierten Khawcharoenporn in einer Notaufnahme mit 17 % Resistenzrate Risikofaktoren. Sie stellten fest, dass Langzeit-Erkrankungen, Chinolon-Einnahme innerhalb der letzten vier Wochen und HCA-HWI signifikant mit Levofloxacin-Resistenzen assoziiert waren¹⁰.

Ebenfalls 2012 fanden Smithson et al. HCA-HWI und Antibiotika-Einnahme im letzten Monat (insbesondere von Fluorchinolonen) als Risikofaktoren für eine Ciprofloxacin-Resistenz, die dort zu 34 % auftrat²³.

In den Folgejahren beschrieben Seija et al. in einer chilenischen Notaufnahme eine Korrelation von Alter über 60 Jahre, obstruktive Uropathie, rezidivierende HWI und Einnahme von Fluorchinolonen innerhalb der letzten 30 Tage mit einer solchen Resistenz²⁴.

In einer Studie unter Rotterdamer Senioren mit 10,2 % Ciprofloxacin-Resistenz identifizierten Mulder et al. neben höherem Alter und Fluorchinolon-Einnahme innerhalb des letzten Jahres (nicht jedoch davor), hohen Schweinefleisch- und Hühnchen-Konsum, sowie die Einnahme von Kalzium-Präparaten oder Protonenpumpeninhibitoren als unabhängige Risikofaktoren²⁵.

Studien die mehrere Antibiotika vergleichend untersuchten, sind selten. Sotto et al. identifizierten 2001 in Urinproben von akuten, hospitalisierten HWI mit *E. coli* als Erreger aus 1998 / 99 HWI innerhalb des letzten Jahres, Harnwegskatheter innerhalb des letzten Jahres und Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 6 Monate als Risikofaktoren für eine Resistenz gegenüber Amoxicillin mit Clavulansäure. Gleichzeitig beschrieben sie männliches Geschlecht, HWI innerhalb des letzten Jahres und mit $p = 0,06$ Alter über 65 Jahre als Risikofaktor für eine Fluorchinolon-Resistenz. Für Cotrimoxazol-Resistenzen zeigten männliches Geschlecht, HWI innerhalb des letzten Jahres und Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen eine signifikante Assoziation²⁶. 2012 fanden Filtraut et al. in einer Notaufnahme bei einer Resistenzrate von 19,5 % für Ciprofloxacin und 36,8 % für Cotrimoxazol Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten drei Monate als gemeinsamen Risikofaktor für beide Resistenzen. Zusätzlich identifizierten sie Alter über 65 Jahre und HWI innerhalb des letzten Jahres als Risikofaktoren für eine Ciprofloxacin-Resistenz²⁷. Zusammenfassend beschreiben diese Studie gemeinsame Risikofaktoren für alle Resistenzen, sowie weitere, unterschiedliche Risikofaktoren für einzelne Resistenzen.

Ein zentrales Ziel vieler weiterer Studien ist das Auffinden von Risikofaktoren für das Auftreten von ESBL-bildenden Erregern oder Multiresistenten Erregern im Allgemeinen.

Bereits 2004 untersuchten sowohl Colodner et al. als auch Rodriguez-Bano et al. ESBL-positive HWI bei nicht-hospitalisierten Patienten. Erstere fanden Hospitalisierungen oder eine Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten drei Monate, Alter über 60 Jahre, Diabetes, männliches Geschlecht, *Klebsiella pneumoniae* Infektionen, sowie den vorherigen Gebrauch von Zweit- und Dritt-Generations-Cephalosporinen, sowie Fluorchinolonen und Penicillinen als Risikofaktoren für einen ESBL Erreger²⁸. Letztere identifizierten in ihrer Studie in Spanien Diabetes, Fluorchinolon-Einnahme, rezidivierende HWI, vorherige Hospitalisierungen und ältere, männliche Patienten als Risikofaktoren für ESBL²⁹. Vardi et al. stellten 2012 eine Korrelation zwischen Hospitalisierungen innerhalb der letzten drei Monate, Leben in Langzeit-Pflegeeinrichtungen und das Tragen eines Dauerkatheters mit ESBL-HWI her³⁰.

Bei einer Krankheitswelle mit multiresistenten *E. coli* beschrieben Ikram et al. 2015 weibliches Geschlecht, hohes Niveau an Pflegebedürftigkeit und Antibiotika-Gabe im Krankenhaus als prädisponierende Faktoren³¹.

Im selben Jahr untersuchten Rossignol et al. multiresistente Erreger bei HWI in der ambulanten Versorgung: Einnahme von Penicillinen innerhalb der letzten drei Monate, Behbergen eines Menschen aus einem Land mit hohen Resistenzraten innerhalb des letzten Jahres und Konsum von rohem Fleisch innerhalb der letzten drei Monate zeigten sich signifikant assoziiert³². Faine et al. befassten sich mit multiresistenten Erregern bei HWI in einer amerikanischen Notaufnahme. Sie zählten MRSA, ESBL, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) als multiresistent. Bei einer Multiresistenz-Rate von 6,7 % fanden

sie männliches Geschlecht, chronische Hämodialyse und Pflegeheim-Herkunft als Risikofaktoren³³.

Alle diese Studien identifizierten Risikofaktoren für Resistenzen. Dabei gab es Faktoren die gehäuft auftraten und ebenso Ausreißer, die nur in einzelnen Studien Signifikanz zeigen. Manche dieser Faktoren, wie beispielsweise der Fleischkonsum, wurden jedoch nicht in allen Studien untersucht. Ebenso erschweren unterschiedliche Definitionen, beispielsweise in Bezug auf multiresistente Erreger, die Vergleichbarkeit. Der Großteil der Studien befasste sich entweder mit einzelnen Resistenzen (vorrangig gegenüber Cotrimoxazol und Fluorchinolonen) oder ESBL bzw. anderen Definitionen der Multiresistenz. Daten zu Risikofaktoren für Resistenzen bei HWI in Deutschland liegen insgesamt keine vor. Studien, die mehrere Antibiotika-Klassen betrachten sind selten, legen jedoch ebenso wie die Gesamtbetrachtung aller Studien nahe, dass es unterschiedliche Risikofaktoren für bestimmten Antibiotika-Klassen gibt.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das erste Ziel dieser Studie besteht darin, für HWI in der zentralen Notaufnahme (ZNA) der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) Resistenzprofile zu erstellen und Risikofaktoren für Resistenzen gegenüber in der Praxis relevanten Antibiotika bei Pyelonephritis, sowie Risikofaktoren für multiresistente Erreger zu ermitteln. Dadurch soll ein umfassendes Bild über die Resistenz- und Risikokonstellation in der ZNA entstehen.

Unsere Hypothese lautet, dass in der ZNA der UMM aus Patienten mit HWI anhand ihrer Risikofaktoren Risikopatienten für Resistenzen erkannt werden können.

Unser zweites Ziel befasst sich mit der Hypothese, dass diese Risikofaktoren, beziehungsweise die Identifizierung einer Risikogruppe, zu einer Verbesserung der empirischen Therapie der Patienten mit HWI führen können.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienbeschreibung und -ablauf

2.1.1 Hintergründe

Die Universitätsmedizin Mannheim (UMM) ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung, das mit rund 52000 stationär und 210000 ambulant behandelten Patienten jährlich einen der größten Versorger in der Rhein-Neckar-Region darstellt. Ein wichtiger Bestandteil der Notfallversorgung Mannheims stellt die ZNA dar. Auch Harnwegsinfektionen werden hier zahlreich behandelt.

Aus der klinischen Praxis in der ZNA der UMM ergaben sich dabei Anhaltspunkte, dass einige bei HWI regelhaft verordnete Antibiotika in zu hohem Maße nicht ansprechen. Urinkulturen wurden außerdem nur für einen Teil der Patienten angelegt.

Im Diskurs entwickelte sich hieraus ein Projekt, bei dem die Ergebnisse der Urinkulturen, sowie die Resistenzprofile und ihre Einflussfaktoren, beziehungsweise Risikofaktoren betrachtet werden sollten. Ziel war es die empirische Therapie zu verbessern.

Im März 2014 wurde in Zusammenarbeit mit PD Dr. Vogelmann eine neue Standard Operating Procedure (SOP) für die ZNA erstellt. Diese stellte Leitlinien gerecht Diagnose und Therapie bei HWI, sowie die korrekte Durchführung einer Urinkultur dar. Die SOP wurde im Vorfeld der Studie in der ZNA eingeführt mit dem Ziel die Anzahl an Urinkulturen, die möglichst frühzeitig angelegt werden, zu erhöhen. Dadurch sollten mehr Antibiotogramme zur Auswertung zur Verfügung stehen. Die SOP ist im Anhang unter 7.1 angefügt.

2.1.2 Ablauf und Beschreibung

Der Ethikantrag wurde im Mai 2014 eingereicht und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim als unbedenklich eingestuft. Die Anmeldung zum Start der Promotion fand im Juni 2014 statt.

Der ursprüngliche Projektplan stellte Urinkulturen als Diagnostikum in den Mittelpunkt der Auswertung. Im Verlauf verlagerte sich der Schwerpunkt auf Resistenzprofile und die damit assoziierten Risikofaktoren. Diese Anpassung erfolgte, da Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen den wichtigsten Einflussfaktor auf die Versorgungsqualität bei HWI in der ZNA darzustellen schienen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datensammlung. Diese erfolgte von Juni 2014 bis Juli 2015, sodass Daten ab Januar 2013 bis einschließlich Juni 2015 in die Analyse aufgenommen werden konnten. 2015 begann die Auswertung in Hinblick auf die eingangs formulierten Hypothesen.

Neben einer deskriptiven Statistik ergaben sich dadurch als primäre Zielgrößen:

- Rate an Resistenzen gegenüber ausgewählten Leitlinien-gerechten Antibiotika
- Risikofaktoren mit Assoziation zu Resistenzen und verschiedenen Definitionen von Multiresistenz

- Testcharakteristiken zur Vorhersagekraft von Resistenzen
- Ansprechraten auf Antibiotika in Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren

2.2 Definitionen

2.2.1 Unterer und oberer Harnwegsinfekt

Unterer und oberer Harnwegsinfekt

Gemäß den S3-Leitlinien (Leitlinie höchster Qualitäts- und Evidenzstufe) zu unkomplizierten Harnwegsinfekten (gültig von 2010 bis 2015) werden untere Harnwegsinfekte (Zystitis) definiert als das Vorkommen mindestens eines der folgenden Symptome: Pollakisurie, Algurie, Dysurie oder getrübler Urin. Zusätzlich wird bei Frauen vorausgesetzt, dass kein vaginaler Ausfluss / Fluor vaginalis besteht. Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Anamnese erhoben werden kann, kann zusätzlich ein Urin-Stix zur Diagnose eingesetzt werden. Ein Harnwegsinfekt wird dann angenommen, wenn der Urin Leukozyten- und Nitrit-positiv oder Nitrit-positiv ist.

Ein oberer Harnwegsinfekt (Pyelonephritis) ist weiterhin definiert als zusätzliches Auftreten von Fieber ($< 35,5^{\circ}\text{C}$ oder $> 38,0^{\circ}\text{C}$) und/oder Flanken- beziehungsweise Nierenlager-Klopfschmerz und/oder sonografischer Nachweis eines nephritischen oder perinephritischen Abszesses.

Insbesondere in Bezug auf Sonographie und Flankenschmerz besteht jedoch der Verdacht auf eine unzureichend erhobene Datenlage bei der retrospektiven Datenauswertung. In der Auswertung wurde daher eine erweiterte Definition angewandt, die außerdem systemische Entzündungszeichen im Labor (erhöhtes C-reaktives Protein, auffällige Leukozyten-Zahl im Blut) einbezieht. Darüber hinaus wurden Patienten, deren Gesundheitszustand eine stationäre Aufnahme indizierte, in diesem Rahmen ebenfalls den Pyelonephritiden zugeteilt.

2.2.2 Ergebnisse der Urinkultur

Eine Urinkultur wird als positiv gewertet, wenn die Erregerzahl $> 10^4$ für Mittelstrahl- und Katheter-Urin, oder $> 10^3$ für Einmalkatheter beträgt. Kulturen mit dem Ergebnis „Kontamination wahrscheinlich“ oder „Mischflora“ wurden für die weitere Analyse als negativ gewertet.

2.2.3 Multiresistenz

Internationale Definition des Europäischen Zentrums für Krankheitsprävention und -kontrolle (nach Magiorakos 2012): Ein Multiresistenter Erreger (MDR) ist gegen mindestens eine Substanz aus drei oder mehr Antibiotika-Klassen nicht sensibel. Als Extensively-drug resistant (XDR) gilt ein Erreger, wenn er gegen mindestens eine Substanz in allen Antibiotika-Klassen bis auf zwei oder weniger resistent ist. Die Antibiotika-Klassen und dazugehörigen Substanzen sind Erreger-spezifisch. Während MDR allgemein auch als unspezifische Abkürzung für Multiresistente Erreger verwendet wird, ist der Gebrauch in dieser Studie speziell auf die international

einheitliche Definition des Europäischen Zentrums für Krankheitsprävention und -kontrolle bezogen¹. Alle zur Verfügung stehenden Resistenzdaten der Antibiogramme wurden für diese Definition mit einbezogen, nicht nur die der fünf im Fokus der tiefgehenden Analyse stehenden Substanzen.

Simultane Resistenz gegenüber Ceftazidim, Piperacillin mit Tazobactam und Ciprofloxacin (SCPC): SCPC ist eine Abkürzung, die für diese Studie eingeführt wurde. Sie bezieht sich auf die in dieser Studie im Fokus stehenden Leitsubstanzen Piperacillin mit Tazobactam, Ceftazidim und Ciprofloxacin. In unserer Studie untersuchten wir, welche Patienten gegen alle drei der oben genannten Antibiotika Resistenzen aufweisen oder gegenüber dem Reservemedikament Imipenem und zwei der oben genannten Antibiotika resistent sind. Sie lehnt sich somit an die MRGN-Definition an, berücksichtigt jedoch statt Piperacillin das potentere Piperacillin mit Tazobactam.

In einigen Studien, die als Referenz in dieser Arbeit verwendet wurden, werden die folgenden Definitionen verwendet, weswegen sie zur Vollständigkeit hier aufgeführt sind:

MRGN: MRGN steht für Multiresistente gramnegative Erreger. Diese Klassifikation betrachtet vier für die klinische Praxis relevante Antibiotika-Klassen mit ihren jeweiligen Leitsubstanzen: Piperacillin als Acylureidopenicillin, Ceftazidim und/oder Cefotaxim als Cephalosporin der dritten Generation, Imipenem und/oder Meropenem als Carbapeneme und Ciprofloxacin als Vertreter der Fluorchinolone. Bei 4MRGN handelt es sich um gramnegative Stäbchen (z.B. Enterobakterien, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), die gegen alle Leitsubstanzen resistent sind. 3MRGN Erreger sind weiterhin gegenüber einem dieser Antibiotika sensibel¹³.

ESBL: Extended-Spektrum Betalaktamase bildende Erreger sind aufgrund dieses Enzyms gegenüber den meisten Betalaktam-Antibiotika resistent. Sie haben weniger Resistenzen als ein 3MRGN Erreger.

2.2.4 Laborgrenzwerte

C-reaktives Protein (CRP): Bezüglich des CRP wurden Werte von > 100 mg/l als auffällig im Sinne einer systemischen Reaktion auf eine bakterielle Infektion gewertet.

Leukozytenzahl im Blut: Leukozytenzahlen im peripheren Blut von < 4 /nl und > 12 /nl wurden als auffällig im Sinne einer systemischen Reaktion auf eine bakterielle Infektion gewertet.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) errechnet nach Modified Diet in Renal Disease (MDRD): Die Formel nach MDRD ist nicht für die Differenzierung von GFR-Werten ≥ 60 validiert. Werte der GFR < 15 ml/min wurden hervorgehoben, sie entsprechen einem Stadium V der Niereninsuffizienz nach der CGA-Klassifikation.

2.3 Antibiotika-Auswahl

Für die geplante Resistenzen- und Resistenzfaktorenanalyse wurden repräsentative antibiotische Substanzen ausgewählt. Die Auswahl richtete sich dabei einerseits nach den Therapie-Empfehlungen zu Pyelonephritis der zum Studienzeitpunkt aktuellen deutschen Leitlinien⁹. Andererseits wurde berücksichtigt, welche Daten vollständig zur Verfügung stehen, sodass aus den Antibiogrammen möglichst Werte zu jedem Patienten vorliegen.

Angesichts der Leitlinien-Empfehlungen galt es Fluorchinolone, Penicillinderivate mit Betalactamase-Hemmer und Cephalosporine als Medikamente der ersten und zweiten Wahl zu berücksichtigen. Ebenso werden darin Carbapeneme als Reservermedikamente aufgeführt.

Ciprofloxacin wurde als Leitsubstanz für die Gruppe der Fluorchinolone ausgewählt. Fluorchinolone bildeten zum Zeitpunkt des Studienzeitraums in der Leitlinie die erste Wahl zur Behandlung einer Pyelonephritis. Levofloxacin wies gleichartige Antibiogrammbefunde wie Ciprofloxacin auf, jedoch eine deutlich kleinere Zahl von Testungen. Aus diesem Grund wurde Ciprofloxacin für die weitere Auswertung als repräsentative Substanz für die Gruppe der Fluorchinolone gewählt.

Ein weiterer Grundbaustein der empirischen Antibiotikatherapie von HWI bilden die Cephalosporine. Die Gruppe der Dritt-Generations-Cephalosporine stellt laut Leitlinie eine Alternative zu Fluorchinolonen dar. Für die weitere Analyse wurden Cefpodoxim und Ceftazidim ausgewertet. Cefuroxim als Cephalosporin der zweiten Generation hat beim unkomplizierten HWI ebenso einen Stellenwert in der Leitlinie. Zur Auswertung wurde es darüber hinaus ausgewählt, da es in der ZNA der UMM zu den meist empfohlenen und verordneten Antibiotika bei HWI gehörte.

Piperacillin mit Tazobactam (Tazobac®) ist Teil der Empfehlung zur empirischen Therapie und wurde zum Zeitpunkt der Auswertung außerdem klinikintern bei Verdacht auf einen komplizierten Krankheitsverlauf empfohlen.

Sultamicillin bzw. Ampicillin mit Sulbactam (Unacid®) stellte im ausgewerteten Zeitraum das meistverordnete Antibiotikum bei HWI in der ZNA dar. Für Pyelonephritiden und komplizierte HWI spielt es laut Leitlinie keine Rolle und auch lokal ergab sich der Verdacht auf eine ungünstige Resistenzlage. Aus diesem Grund wurden für Ampicillin mit Sulbactam lediglich die Ansprechraten ausgewertet. Für die Risikofaktorenanalyse wurde Ampicillin mit Sulbactam nicht verwendet, da Resistenzen im Kollektiv zu weit verbreitet sind, um differenzierte Aussagen treffen zu können und eine Anwendung bei HWI auch laut Leitlinie nicht zu erwägen ist.

Für die Gruppe der Aminoglykoside wurden Ansprechraten für Gentamicin analysiert. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils, u.a. Innenohr- und Nierenschädigung, und der daraus folgenden Überwachungsnotwendigkeit dieser Substanz besteht jedoch an der UMM keine primäre Behandlungsempfehlung von HWI mit Gentamicin, sodass es in die weitere Auswertung in Bezug auf Risikofaktoren nicht eingeschlossen wurde.

Carbapeneme gelten als Reserveantibiotika. Deshalb und aufgrund sehr niedriger Resistenzraten wurde Imipenem, das am meisten getestete Carbapenem, in Hinblick

auf die lokalen Ansprechraten ausgewertet, jedoch nicht in die Risikofaktorenanalyse einbezogen.

Der Antibiogrammbefund „intermediär“ wurde für die Analyse zur Gruppe der Resistenzen gezählt. Eine Gabe des entsprechenden Antibiotikums wird in diesem Fall nicht empfohlen. Daraus ergeben sich für die Auswertung die Befunde sensibel und nicht-sensibel (entspricht intermediär oder resistent).

Zur Übersicht wurden zusätzlich die Ansprechraten für die häufig eingesetzten Zystitis-Antibiotika Fosfomycin, Nitrofurantoin und Cotrimoxazol ausgewertet.

2.4 Patienten-Auswahl und -Daten

Alle Patienten wurden retrospektiv über die elektronisch zu Verfügung stehenden Notfallscheine der ZNA der UMM rekrutiert. Patientendaten wurden für die weitere Auswertung aufgenommen, wenn sie im Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2015 mit einem unteren oder oberen Harnwegsinfekt in der ZNA der UMM vorstellig wurden. Entscheidend für eine weitere Betrachtung war die initiale Diagnose eines HWI in der ZNA (z.B. „Pyelonephritis“, „Harnwegsinfekt o.n.A.“ etc.).

Alle in der Studie ausgewerteten Patientendaten wurden aus dem Notfallschein, dem zugehörigen Laborbefund, Antibiogrammen und Ergebnissen der Urinkultur, sowie Arztbriefen erhoben und anonymisiert dokumentiert. Bei Patienten, bei denen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes mehrere Laborbefunde und Urinkultur-Ergebnisse zur Verfügung standen, wurde der jeweils Erste ausgewertet. Fast alle Dokumente waren digital verfügbar. Einige Arztbriefe, z.B. der III. Medizinischen Klinik, stehen nur in lokalen Verzeichnissen zur Verfügung und wurden für die Analyse ebenfalls ausgewertet.

Aus dem Notfallschein konnten Daten zu Geschlecht, Alter, Exsikkose, Körpertemperatur, Unterbauchschmerzen, Flankenschmerzen/Flanken-Klopfschmerz, Pollakisurie, Dysurie / Algurie, sowie Leukozyten- und Nitrit-Befund des Urin-Stix erhoben werden.

Pflegeheim-Herkunft und Daten zur medizinischen Vorgeschichte (antibiotische Vorbehandlungen, rezidivierende HWI, Diabetes, Nierentransplantation, Dauerkatheter, Harnleiterschiene, Hämodialyse und Niereninsuffizienz) wurden, wenn möglich, aus dem Notfallschein erhoben. Bei Bedarf wurde mithilfe von Arztbriefen, bei einem stationären Aufenthalt insbesondere dem zugehörigen Arztbrief, ergänzt. Vorherige Krankenhausaufenthalte wurden anhand des Notfallscheines, Arztbriefen und der elektronisch hinterlegten Daten zu vorherigen Kontakten mit Einrichtungen der UMM erfasst.

Sämtliche Laborwerte (Leukozyten-Zahl, CRP, Serum-Kreatinin und GFR) wurden aus dem ersten Laborbefund der Behandlung bzw. Aufnahme erhoben.

Zentrales Element für die nachgehende Auswertung war das Vorhandensein eines positiven Urinkulturbefundes. Für die weitere Auswertung wurden die Ergebnisse und das Antibiogramm der ersten Urinkultur der Behandlung bzw. des stationären

Aufenthaltes herangezogen. Auf Grundlage der Urinkulturen lassen sich die Patienten in drei Gruppe aufteilen: mit positiver Urinkultur, mit negativer Urinkultur, und ohne Urinkultur. Für die allgemeine Auswertung wurden Patienten ohne Urinkultur und mit negativer Urinkultur zusammengefasst, da bei beiden keine mikrobiologischen Informationen vorliegen.

Bei einigen Patienten ließ sich im Verlauf der stationären Behandlung die initiale Diagnose eines HWI nicht bestätigen. Entscheidend dafür waren die im zugehörigen Arztbrief aufgeführten Diagnosen bei Entlassung. Diese Patienten wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Einige Patienten wurden in dem zweieinhalb Jahre langen Beobachtungszeitraum mehrmals in der ZNA der UMM wegen eines HWI behandelt. Nur in zwei Fällen bekam ein Patient bei beiden Besuchen eine Urinkultur, die ein positives Ergebnis lieferte. Für die nachfolgenden Auswertungen zur Risikofaktor-Analyse mit Patienten mit positiver Urinkultur wurde bei mehreren Besuchen nur ein Besuch ausgewertet, um Verzerrungen in Bezug auf Risikofaktoren zu verhindern. Für die allgemeine deskriptive Statistik wurden die Patienten, die mehrmals die ZNA der UMM im ausgewerteten Zeitraum aufgrund eines HWI besuchten, unverändert aufgenommen, um eine realistische Einschätzung des Patientenguts zu erhalten.

2.5 Software

Die Datenerfassung wurde in Microsoft® Excel 2007-2010 in Windows 7 durchgeführt (Microsoft Corp., Redmont, Washington State, USA).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS Version 9.4. für Windows 7 und Windows 10 durchgeführt (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

2.6 Deskriptive Statistik der Grundgesamtheit

Für die Grundgesamtheit, bestehend aus allen Patienten mit Harnwegsinfektion, wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Wie erläutert, wurden alle Besuche von Patienten mit HWI ausgewertet, um eine realistische Einschätzung des Patientenaufkommens der ZNA zu erhalten.

Untersucht wurden in der deskriptiven Statistik die demographische Parameter Alter, Geschlecht, Pflegeheim-Herkunft und Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage. Bestimmt wurden des Weiteren anamnestische Daten und Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Blasen-Dauerkatheter, einliegende Harnleiterschleife, Nierentransplantation, Dialysepflichtigkeit, Niereninsuffizienz, rezidivierende HWI, und Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage.

Zusätzlich wurde der Gesundheitszustand der Patienten bei Vorstellung in der ZNA anhand von Faktoren wie Körpertemperatur, Exsikkose und HWI-relevanten Symptomen, wie Unterbauchschmerz, Flankenschmerz, Pollakisurie und Dysurie / Algurie ausgewertet.

Initiale Laborbefunde zu Leukozytenzahl im Blut, CRP, GFR nach MDRD anhand des Serums-Kreatinins und Leukozyten- und Nitrit-Nachweis qualitativ im Urin wurden ebenfalls analysiert.

Nominale Parameter wurden als Prozentsatz von der Grundgesamtheit und mit Angabe der absoluten Anzahl dokumentiert. Kontinuierliche Messwerte, wie Temperatur, Alter und Laborwerte, wurden mit den statistischen Maßzahlen Mittelwert und Standardabweichung präsentiert. Klinisch relevante Grenzwerte wie ein CRP-Wert > 100 mg/l, auffällige Leukozyten-Werte im Blut (< 4 /nl oder > 12 /nl), GFR-Werte < 60 und < 15 ml/min oder der qualitative Nachweis von Leukozyten oder Nitrit im Urin wurden ebenfalls betrachtet.

Die kontinuierlichen Messwerte Alter, Körpertemperatur, Blut-Leukozyten, GFR und Serum-Kreatinin sowie CRP wurden zusätzlich mittels Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Die Ergebnisse wurden mit Korrelationskoeffizient und zugehörigem p-Wert tabellarisch dargestellt.

2.7 Statistische Auswertung: Resistenzen und Risikofaktoren

Zur Risikofaktoranalyse wurden nur Patienten mit positiver Urinkultur in die Auswertung einbezogen.

Zuerst wurden analog zur allgemeinen Statistik deskriptive Parameter für alle Patienten mit positiver Urinkultur erhoben. Untersucht wurden auch hier die demographischen Parameter, relevante anamnestische Daten und Komorbiditäten, der Zustand der Patienten bei Sichtung in der ZNA und initiale Laborbefunde. Der Anteil an Pyelonephritiden wurden in einem erweiterten Ansatz erhoben.

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse bewerten zu können, wurde eine vergleichende Statistik zwischen den oben dargestellten Patienten mit positiver Urinkultur und allen anderen Patienten bezüglich der genannten Parameter erstellt. Sämtliche oben genannten deskriptiven Parameter wurden auch für die Gruppe der Patienten ohne positives Ergebnis einer Urinkultur erhoben.

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mittels statistischer Tests auf Signifikanz geprüft. Für nominale Parameter wurden in Vierfeldertafeln exakte Tests nach Fisher mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Für nominale Variablen anderer Darstellung wurde ein χ^2 -Test mit Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ gewählt. Für kontinuierliche Variablen wurde ein zweiseitiger t-Test mit Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik beider Gruppen sowie die p-Werte der Unterschiede wurden in einer Tabelle dargestellt.

Zu Beginn wurden für jedes Antibiotikum Unterschiede zwischen der Gruppe mit Resistenz gegenüber der Gruppe ohne Resistenz ausgewertet. Dazu wurden die Patienten für jedes zur weiteren Auswertung bestimmte Antibiotikum entsprechend ihrer Resistenzlage unterteilt. Es wurden jeweils Unterschiede bezüglich der demographischen Parameter, Patientengeschichte, initialem Befund und Laborergebnissen, wie oben bereits dargestellt, untersucht. Für diese Analyse wurde Fisher's exakter Test angewendet.

Die folgenden Analysen beziehen sich nicht nur auf die Antibiotika Ciprofloxacin, Cefuroxim, Cefpodoxim, Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam, sondern wurden zusätzlich für MDR und SCPC durchgeführt.

Für jedes der oben genannten Antibiotika, sowie MDR und SCPC wurde eine logistische Regression mit ‚step by step modelling‘ durchgeführt. Alle Faktoren, die bereits zuvor in die Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit Resistenz und ohne Resistenz eingeflossen sind, wurden auch für die logistische Regression verwendet. Die Ergebnisse wurden tabellarisch als Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall und Signifikanzniveau präsentiert. Mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) wurden AUC-Werte (Area under the curve; synonym: c-statistic) für jedes logistische Regressionsmodell, also für jedes Antibiotikum, MDR und SCPC, errechnet. Die AUC ist ein Qualitätsmaß für die Vorhersagekraft des Modells. Sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 den besten und 0,5 den schlechtesten Wert darstellt.

Anschließend erfolgte die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, sowie das positive und das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (positive und negative likelihood ratio - PLR und NLR) für jede Antibiotikaresistenz, MDR und SCPC.

Die Sensitivität beschreibt den Prozentsatz der Menschen mit einem bestimmten Merkmal (z.B. einem Risikofaktor), die auch ein anderes Merkmal (z.B. eine bestimmte Resistenz) haben. Die Spezifität beschreibt den Prozentsatz der Menschen die ein bestimmtes Merkmal nicht haben und auch das andere Merkmal nicht besitzen.

Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses einer betroffenen Person zur Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses einer nicht-betroffenen Person. Das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses einer betroffenen Person zur Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses einer nicht-betroffenen Person.

Zur Beurteilung eines diagnostischen Tests gilt eine $PLR > 5$ beziehungsweise eine $NLR < 0,2$ als Maß einer hohen diagnostischen Evidenz. Eine PLR zwischen 2 und 5 beziehungsweise eine NLR zwischen 0,2 und 0,5 gilt als Maß einer schwächeren diagnostischen Evidenz³⁴. Zum besseren praktischen Verständnis und zur besseren Beurteilbarkeit in Bezug auf die hier relevanten Ansprechraten werden die PLR- und NLR-Werte außerdem als der Wert der veränderten Wahrscheinlichkeit in Prozent bewertet. Hierzu wird das vereinfachte Verfahren nach McGee genutzt³⁵. So lässt sich beispielsweise eine PLR von 2 nach McGee in einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von 15 % ausdrücken. Eine PLR von 5 entspricht Erhöhung um 30 %, eine PLR von 10 entspricht 45 %.

Die genannten Parameter wurden zusätzlich für die Vorhersage einer beliebigen Resistenz errechnet. Unter dem Auftreten einer beliebigen Resistenz ist zu verstehen, dass mindestens einer der fünf ausgewerteten Resistenzen (Ciprofloxacin, Cefuroxim, Cefpodoxim, Ceftazidim, Piperacillin mit Tazobactam) bei einem Patienten auftritt.

Diese Testcharakteristiken wurden zunächst für das Vorhandensein von genau einem, mindestens einem oder mehr, genau zwei, mindestens zwei oder mehr und mindestens drei oder mehr Risikofaktoren errechnet. Kombinationen aus mehr als drei Risikofaktoren waren zu selten ($n = 8$), um gesondert betrachtet zu werden. Es hatte keinen Einfluss, um welche spezifischen Risikofaktoren es sich handelt, solange die entsprechende Anzahl gegeben war – alle Risikofaktoren galten für diese Analyse als gleichwertig. Diese Kombinationen wurden berechnet, um zu unterscheiden, wie viele Risikofaktoren für ein klinisch relevantes Ergebnis nötig sind. Für diese Analysen wurde teilweise außerdem der positive Vorhersagewert (PPV) und der negative Vorhersagewert (NPV) errechnet.

Da bei der logistischen Regression unterschiedliche Ergebnisse für unterschiedliche Antibiotika zu erwarten sind, wurden weiterhin Subanalysen durchgeführt, bei denen Sensitivität, Spezifität, PLR und NLR noch einmal in Bezug auf alle Antibiotika, MDR, MRGN und das Auftreten einer beliebigen Resistenz einzeln für jeden ermittelten Risikofaktor, sowie für spezifische Kombinationen aus zwei und drei Risikofaktoren errechnet wurden.

Für sämtliche Antibiotika inklusive Ampicillin mit Sultabactam, Gentamicin und Imipenem wurden die Ansprechraten errechnet. Die Ansprechrate entspricht dem Prozentsatz der Erreger die sensibel auf das entsprechende Antibiotikum reagieren. Die Ansprechraten wurden Erregerübergreifend errechnet, da ein Erregernachweis bei einer initialen Therapie in der ZNA in der Regel nicht vorliegt. Die Ansprechraten wurden für jedes Antibiotikum außerdem in Abhängigkeit der Anzahl der beim Patienten vorhandenen Risikofaktoren errechnet: null Risikofaktoren, genau ein Risikofaktor, genau zwei, mindestens zwei oder mehr Risikofaktoren und mindestens drei oder mehr Risikofaktoren. Zur Information und als Vergleichsgrundlage wurden die allgemeinen Ansprechraten außerdem noch für *E. coli* und nicht *E. coli*-Erreger getrennt errechnet.

Auch Ansprechraten für die Zystitis-Antibiotika Fosfomycin, Nitrofurantoin und Cotrimoxazol wurden ebenfalls in Abhängigkeit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren errechnet. Dazu wurden die oben identifizierten Risikofaktoren herangezogen. Dies dient als Überblick über die Resistenzlage bei Zystitis, da die Therapie der Zystitis nicht im Fokus der Studie steht.

Aus diesen Informationen wurde ein Therapiealgorithmus generiert, der zum Ziel hat abhängig von den Risikofaktoren eines Patienten ein Standardantibiotikum mit hoher Ansprechrate zu empfehlen.

Die potenziell erreichbare, antibiotische Abdeckung, die mit diesem Algorithmus in dem als Untersuchungsgruppe zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv erreicht werden könnte, wurde mit der real erreichten antibiotischen Abdeckung verglichen, sowie mit der Abdeckung, die mit Erstlinientherapie nach Leitlinie (Ciprofloxacin) erreichbar gewesen wäre.

2.8 Explorative Statistik

In einer abschließenden explorativen Statistik wurden Versorgungs-Parameter und deren Einflussgrößen untersucht. Speziell wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Analysiert wurde die Rate an positiven Urinkulturen bei allen Patienten, die eine Urinkultur erhalten haben. Weiterhin wurde der Anteil der Urinkulturen errechnet, in denen Hemmstoffe nachgewiesen wurden. Hemmstoffe sind in der Regel Antibiotika. Es wurde ausgewertet, ob Patienten die erste Dosis eines Antibiotikums vor oder nach der Abnahme der Urinkultur erhielten. Ebenso, ob die Urinkultur bereits in der ZNA abgenommen wurde oder erst auf Station. Zusätzlich werteten wir aus, ob Patienten die erste Gabe eines Antibiotikums bereits in der ZNA erhielten oder erst auf Station. Nicht alle Patienten konnten bei diesen drei Parametern einer Ausprägung eindeutig zugeordnet werden. Es wurden daher nur Patienten ausgewertet, bei denen die Datenlage eindeutig war. Zuletzt wurde die Rate der Patienten errechnet, die stationär

aufgenommen wurden. Bei diesen konnte weiterhin ausgewertet werden, ob eine Umstellung des Antibiotikums erfolgte.

Zu allen Parametern wurde der Anteil als absolute Zahl und als Prozentsatz angegeben. Beides wurde sowohl für die positive als auch die negative Ausprägung angegeben, da nicht für alle Patientin eindeutige Daten vorlagen und somit die Gesamtzahl der Patienten variiert.

Ein wichtiger Bestandteil dieser Studie waren positive Urinkulturen. Wir werteten aus, welche Faktoren einen Einfluss auf die Rate an positiven Urinkulturen haben. Konkret wurde dazu die durchschnittliche Zeit bis zur Abnahme der Urinkultur, nachgewiesene Hemmstoffe in der Urinkultur, sowie gesicherte Antibiotika-Gabe vor Abnahme der Urinkultur ausgewertet. Die Unterschiede der Parameter zwischen Patienten mit positiver und negativer Urinkultur wurden mit einem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ gewählt.

In einem letzten Schritt werteten wir bei Patienten mit stationärem Aufenthalt die Liegedauer aus. Zusätzlich analysierten wir Einflussfaktoren auf die Liegedauer. Dazu wurden zweiseitige t-Test mit Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ angewandt. Wir untersuchten positive Urinkulturergebnisse und Umstellung der antibiotischen Therapie als Einflussfaktoren. Weiterhin untersuchten wir verschiedene Aufnahmebefunde, wie auffällige Leukozytenwerte im Blut, auffällige Körpertemperatur und eine GFR < 15 ml/min. Auch Daten aus der Krankheitsgeschichte wurde eingeschlossen: Niereninsuffizienz, Dauerkatheter, rezidivierende HWI, Diabetes, Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage, Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage und Pflegeheim-Herkunft.

Das Verhältnis der Faktoren Alter, Serum-Kreatinin, GFR, Leukozyten im Blut und CRP zur Liegedauer wurden mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson analysiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine deskriptive Statistik

Zwischen Januar 2013 und Juni 2015 wurden in der ZNA der UMM 471 Patienten unter der Diagnose eines HWI behandelt. Bei 11 Patienten konnte die Aufnahmediagnose eines HWI während des folgenden stationären Aufenthaltes nicht bestätigt werden. Weiterhin besuchten 11 Patienten die ZNA innerhalb dieses Zeitraumes zweimal und 3 Patienten dreimal auf Grund eines HWI.

Die verbleibenden 460 Patienten sind zu 37,2 % (n = 171) männlich und mit 62,8 % (n = 289) mehrheitlich weiblich. Die Patienten sind zwischen 16 und 102 Jahre und es ergibt sich ein Mittelwert von 68,3 +/- 21,3 Jahren. Das mediane Alter beträgt 75 Jahre, das erste Quartil endet bei 57,5 Jahren, das vierte Quartil besteht aus Patienten über 84 Jahren.

62 Patienten (13,5 %) lebten zum Zeitpunkt der Behandlung dauerhaft in Pflegeheimen. 75 Patienten (16,3 %) wiesen im Zeitraum der letzten 30 Tage einen stationären Krankenhausaufenthalt von mindestens einer Nacht beziehungsweise zwei Tagen auf.

115 von 460 (25,0 %) Patienten stellten sich mit einem manifesten Diabetes mellitus vor. 6 (1,3 %) der behandelten Patienten sind Empfänger einer Nierentransplantation. Bei 5 (1,1 %) Patienten wurde die Durchführung von Hämodialyse notiert. Bei 63 (13,7 %) wurde anamnestisch eine Niereninsuffizienz erfasst. 46 (10,0 %) Patienten sind in ihrem häuslichen Umfeld mit einem Dauerkatheter versorgt. Weitere 7 (1,5 %) Patienten haben eine einliegende Harnleiterschleife. Bei 69 (15,0 %) Patienten ist ein Harnwegsinfekt innerhalb des letzten Jahres bekannt. Ebenfalls ist bei 67 (14,6 %) Patienten bekannt, dass sie in den 30 Tagen vor der Vorstellung bereits Antibiotika eingenommen haben.

Bei der initialen Beurteilung der Patienten durch den diensthabenden Arzt in der ZNA wurde deren gesundheitlicher Zustand und Symptomatik erfasst. 189 (41,1 %) hatten eine auffällige Temperatur (< 35,5 °C oder > 38,0 °C). Die Durchschnittstemperatur lag bei 37,3 +/- 1,1 °C, der Median bei 37,1 °C. 114 Patienten (25,0 %) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung exsikkiert.

Mit Blick auf mögliche Symptome stellten sich 112 (24,4 %) Patienten mit Bauchschmerzen vor. Weiterhin gab es 31 (6,7 %) Patienten mit Flankenschmerzen beziehungsweise Klopfeschmerzen der Nierenregion, 41 (8,9 %) Patienten mit Pollakisurie und 63 (13,7 %) Patienten mit Dysurie oder Algurie. 36 (7,8 %) Patienten hatten eine wahrnehmbare Veränderung des Urins, vor allem Trübungen, ungewöhnliche Verfärbungen und einen Infektions-typischen Geruch.

Der initiale Laborbefund der ZNA wurde mit Hinblick auf Serum-Kreatinin, GFR nach MDRD, Leukozyten-Zahl im Blut und C-reaktives Protein ausgewertet. Die Serum-Kreatinin Werte bewegten sich zwischen 0,3 mg/dl und 7,0 mg/dl. Im Mittel hatten die Patienten einen Wert von 1,4 +/- 0,9 mg/dl. Im Median betrug das Serum-Kreatinin 1,1 mg/dl. Die GFR errechnet nach MDRD ergab bei 11 Patienten (2,4 %) eine GFR < 15 ml/min und bei 195 Patienten (42,4 %) eine GFR < 60 ml/min.

Tabelle 1 Demografische Parameter aller Patienten

		aus allen (n = 460)	
		n	in Prozent
Demografie	Alter		
	Durchschnitt (SD)	68,3	21,3 (SD)
	1. Quartil	57,5	
	4. Quartil	84,0	
	Geschlecht		
	weiblich	289	62,8
	Pflegeheim-Herkunft		
	ja	62	13,5
	Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage		
	ja	75	16,3
Medizinische Vorgeschichte	Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 30 Tage		
	ja	67	17,0
	Rezidivierende HWI		
	ja	69	15,0
	Diabetes mellitus		
	ja	115	25,0
	Nierentransplantation		
	ja	6	1,3
	Dauerkatheter		
	ja	46	10,0
	Harnleiterschiene einliegend		
	ja	7	1,5
	Niereninsuffizienz (anamnestisch)		
	Ja	63	13,7
	Hämodialyse		
	ja	5	1,1
Klinische Befunde (sofern dokumentiert)	Exsikkose		
	ja	114	24,8
	Fieber		
	Temperatur > 38 °C oder < 35,5 °C	189	41,1
	Unterbauchschmerzen		
	Ja	112	24,4
	Flankenschmerz/-klopfschmerz		
	Ja	31	6,7
	Pollakisurie		
	Ja	41	8,9
Dysurie/Algurie			
Ja	63	13,7	
Klinische Chemie	Leukozyten-Zahl		
	> 12 /nl oder < 4 /nl	246	53,5
	Durchschnitt (SD)	11,9	5,0 (SD)
	GFR (anhand des Serum-Kreatinin)		
	< 15 ml/min	11	2,4
	< 60 ml/min	195	42,4
	C-reaktives Protein		
	> 100 mg/l	161	35,0
	Durchschnitt (SD)	89,5	77,2 (SD)
	U-Stix: Leukozyten (n = 377)		
mind. einfach positiv	329	87,2	
U-Stix: Nitrit (n = 373)			
mind. einfach positiv	215	57,6	

GFR = glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach MDRD)

Die Leukozytenzahl im Blut betrug im Mittel 11,9 +/- 5,0 /nl und im Median 11,0 /nl. 53,5% (n = 246) der Patienten hatten einen auffälligen Leukozytenwert (Leukozytenzahl < 4 /nl oder > 12 /nl).

Das CRP lag bei durchschnittlich 89,5 +/- 77,2 mg/l. 161 Patienten (35,0 %) hatten einen CRP-Wert > 100 mg/dl.

Bei einem Großteil der Patienten wurde in der ZNA eine U-Stix zur Untersuchung des Urins angewandt. Bei 377 Patienten wurde die Leukozytenzahl im Urin auf diese Weise qualitativ bestimmt. Nur bei 48 (12,8 %) wurden keine Leukozyten im Urin gefunden. Am häufigsten wurde die qualitative Ausprägung +++ (dreifach positiv) vom auswertenden Personal bescheinigt. 142 Patienten (37,7 %) haben diese Ausprägung. Nitrit im Urin wurde in 373 Proben bestimmt. Bei 158 (42,4 %) gab es keinen qualitativen Nachweis von Nitrit. Mit 23,9 % (n = 89) wurde die Ausprägung + (einfach positiv) am häufigsten bestimmt.

Nach obenstehender Definition und unter Berücksichtigung von systemischen Entzündungszeichen und der stationären Aufnahme, die vorrangig bei einer Pyelonephritis, nicht jedoch bei einer Zystitis indiziert sind, kann bei 393 von 460 Patienten mit HWI in der ZNA von einer Pyelonephritis ausgegangen werden (85,4 %). Entsprechend gab es 67 Patienten (14,6 %) mit Zystitis. Unter einer strengeren Definitionsauslegung, die lediglich Flankenschmerzen und Fieber berücksichtigt, haben 210 Patienten (45,7 %) eine Pyelonephritis (Tabelle 1).

3.1.1 Korrelationsanalyse

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer Korrelationsanalyse nach Pearson für die kontinuierlichen Variablen dargestellt.

Temperatur, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl im Blut korrelieren signifikant und positiv untereinander. Höheres Alter korreliert mit schlechterer Nierenfunktion (hohes Serum-Kreatinin beziehungsweise niedrige GFR) und höheren Entzündungswerten im Labor.

		Alter	Blut-Leukozyten	Temperatur	GFR	Serum-Kreatinin	CRP
Alter	<i>Koeffizient</i>	1	0,1199	0,02522	- 0,38612	0,23407	0,22906
	<i>p-Wert</i>	-	0,0159	0,6305	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Blut-Leukozyten	<i>Koeffizient</i>	0,1199	1	0,1268	- 0,22634	0,17839	0,30405
	<i>p-Wert</i>	0,0159	-	0,0158	< 0,0001	0,0003	< 0,0001
Temperatur	<i>Koeffizient</i>	0,02522	0,1268	1	- 0,11337	0,0088	0,19309
	<i>p-Wert</i>	0,6305	0,0158	-	0,0301	0,8672	0,0002
Glomeruläre Filtrationsrate	<i>Koeffizient</i>	- 0,38612	- 0,22634	- 0,11337	1	- 0,66828	- 0,41081
	<i>p-Wert</i>	< 0,0001	< 0,0001	0,0301	-	< 0,0001	< 0,0001
Serum-Kreatinin	<i>Koeffizient</i>	0,23407	0,17839	0,0088	- 0,66828	1	0,36608
	<i>p-Wert</i>	< 0,0001	0,0003	0,8672	< 0,0001	-	< 0,0001
C-reaktives Protein	<i>Koeffizient</i>	0,22906	0,30405	0,19309	- 0,41081	0,36608	1
	<i>p-Wert</i>	< 0,0001	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	-

3.2 Hauptanalyse

3.2.1 Deskriptive Statistik zu Patienten mit positiver Urinkultur

137 der 469 in die Studie eingeschlossenen Patienten präsentierten sich mit der Diagnose einer Harnwegsinfektion und hatten einen positiven Erregernachweis in der Urinkultur mit einem uropathogenen Keim. 130 von 137 Patienten (94,9 %) erfüllten die Kriterien zur Diagnose einer Pyelonephritis, 7 von 137 zur Diagnose einer Zystitis. Es handelt sich überwiegend um ambulant erworbene Infektionen (CA).

Diese 137 Patienten waren mehrheitlich weiblich (80 von 137; 58,4 %) und durchschnittlich 72,1 Jahre alt. 27 Patienten (19,7 %) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in einem Alterspflegeheim wohnhaft. 33 Patienten (24,1 %) hatten bereits einen stationären Aufenthalt im Verlauf der letzten 30 Tage, 22 (16,1 %) waren mit einem Blasen-Dauerkatheter versorgt, weitere 6 mit einer Harnleiterschleife. 20 Patienten (14,6 %) gaben an, innerhalb der letzten 30 Tage eine Therapie mit Antibiotika erhalten zu haben.

4 (2,9 %) der Patienten waren nierentransplantiert, 29 (21,2 %) berichteten anamnestisch von einer bestehenden Niereninsuffizienz und 4 (2,9 %) erhielten anamnestisch Hämodialyse. Im Labor zeigte sich dabei bei 11 Patienten (8 %) eine GFR unter 15 ml/min und bei 85 (62 %) eine GFR unter 60 ml/min (entsprechend einer Niereninsuffizienz Stadium III oder höher). Von 127 Patienten gaben 30 (21,9 %) an, unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu leiden, bei 47 (34,3 %) lag eine manifeste Diabetes-Erkrankung vor.

Auffällige Körpertemperaturen über 38 °C oder unter 35,5 °C konnten bei 50 (36,5 %) Patienten gemessen werden. Bei 28 (20,4 %) der Patienten wurden Unterbauchschmerzen dokumentiert und Flankenschmerzen bei weiteren 13 (9,5 %) Patienten. Weiterhin wurde bei 16 Patienten (11,7 %) Pollakisurie und bei 27 (19,7 %) Dysurie/Algurie erhoben.

Entzündungszeichen konnten in Form einer erhöhten CRP > 100 mg/l bei 64 Patienten (46,7 %), sowie in Form auffälliger Leukozytenwerte (> 12 /nl oder < 4 /nl) bei 56 Patienten (40,9 %) gezeigt werden. Ein mindestens einfach positives Ergebnis im U-Stix gab es zur Leukozytenzahl in 112 Proben (88,9% von 126 getesteten Patienten) und zu Nitrit in 87 Proben (69,6 % von 125 getesteten Personen). Bei 11 beziehungsweise 12 Patienten wurde kein U-Stix-Ergebnis dokumentiert (siehe Tabelle 3).

Ergebnisse

Tabelle 3 Vergleich demografischer Parameter von Patienten mit und ohne Urinkultur-Ergebnis mit Chi²- und t-Tests. P-Werte <0,05 in blau hervorgehoben. n bei einigen Werten abweichend.

		Urinkultur-Ergebnis vorhanden				p-Wert	
		Ja (n = 137)		Nein (n = 323)			
		n	%	n	%		
Demografie	Alter						
		Durchschnitt (SD)	72,1	18,2 (SD)	66,6	22,4 (SD)	0,0061
		< 65 Jahre	30	21,9	112	34,7	0,0079
		65-80 Jahre	55	40,2	99	30,7	0,0523
		> 80 Jahre	52	38,0	112	34,7	0,5240
		Geschlecht					
		weiblich	80	58,4	209	64,7	0,2071
		Pflegeheim-Herkunft					
		ja	27	19,7	35	10,8	0,0162
		Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage					
	ja	33	24,1	42	13,0	0,0054	
Medizinische Vorgeschichte	Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 30 Tage						
		ja	20	16,4	47	17,3	0,8854
	Rezidivierende HWI						
		ja	30	21,9	39	12,1	0,0098
	Diabetes mellitus						
		ja	47	34,3	68	21,1	0,0033
	Nierentransplantation						
		ja	4	2,9	2	0,6	0,0675
	Dauerkatheter						
		ja	22	16,1	24	7,4	0,0065
	Harnleiterschleimhautentzündung						
	ja	6	4,4	1	0,3	0,0034	
	Niereninsuffizienz (anamnestisch)						
	Ja	29	21,2	34	10,5	0,0044	
	Hämodialyse						
	ja	4	2,9	1	0,3	0,0292	
Klinische Befunde	Exsikkose						
		ja	40	29,2	74	22,9	0,1582
	Fieber						
		Temperatur > 38 °C oder < 35,5 °C	50	36,5	139	43,0	0,2141
	Unterbauchschmerzen						
		Ja	28	20,4	84	26,0	0,2352
	Flankenschmerzen/Klopfeschmerz						
		Ja	13	9,5	18	5,6	0,1536
	Pollakisurie						
		Ja	16	11,7	25	7,7	0,2098
	Dysurie/Algurie						
	Ja	27	19,7	36	11,2	0,0177	
Klinische Chemie	Leukozyten-Zahl						
		> 12 /nl oder < 4 /nl	56	40,9	156	38,3	0,1532
		Durchschnitt (SD)	12,2	4,7 (SD)	11,8	5,1 (SD)	0,3682
	GFR (anhand des Serum-Kreatinin)						
		< 15 ml/min	5	3,7	6	1,9	0,3161
		< 60 ml/min	79	57,7	116	35,9	< 0,0001
	C-reaktives Protein						
		> 100 mg/l	64	46,7	97	30,0	0,0009
		Durchschnitt (SD)	103,4	83,5 (SD)	82,5	73,0 (SD)	0,0138
	U-Stix: Leukozyten						
	mind. einfach positiv	112	88,9	217	86,5	0,6235	
U-Stix: Nitrit							
	mind. einfach positiv	87	69,6	128	51,6	0,0009	
Diagnose							
		Pyelonephritis	130	94,9	263	81,4	< 0,0001
		Zystitis	7	5,1	60	18,6	-

GFR = glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach Modification of Diet in Renal Disease)

3.2.2 Vergleich der Patienten mit positiver Urinkultur

Tabelle 3 zeigt auch die Parameter zur Gruppe der Patienten ohne Urinkultur oder mit negativem Ergebnis der Urinkultur, sowie den p-Wert der Signifikanz des Unterschiedes zwischen beiden Gruppen.

Es ergeben sich einige Unterschiede zwischen der Gruppe mit positivem Urinkulturergebnis und den restlichen Patienten der Grundgesamtheit. Patienten mit positivem Urinkulturergebnis sind mit 72,1 Jahren durchschnittlich älter (gegenüber 66,6 Jahren; $p = 0,0061$). Aufgeschlüsselt nach Altersgruppen sind jedoch nur Patienten unter 65 Jahren signifikant seltener vertreten ($p = 0,0079$).

Der Anteil weiblicher Patienten ist mit 58,4 % gegenüber 64,7 % erniedrigt, jedoch nicht signifikant ($p = 0,2071$). Jedoch ist mit 19,7 % gegenüber 10,8 % der Anteil der Pflegeheim-Bewohner ($p = 0,0162$), sowie mit 24,1 % gegenüber 13,0 % der Anteil der Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage signifikant erhöht ($p = 0,0054$).

Patienten, die ein positives Urinkulturergebnis hatten, berichteten signifikant häufiger von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen (21,9 % gegenüber 12,1 %; $p = 0,0098$), Diabetes mellitus (34,3 % gegenüber 21,2 %; $p = 0,0033$), Niereninsuffizienz (21,2 % gegenüber 10,5 %; $p = 0,0044$) und Hämodialyse (2,9 % gegenüber 0,3 %; $p = 0,0292$). Ebenso hatten signifikant mehr Patienten einen einliegenden Dauerkatheter mit 16,1% gegenüber 7,4% ($p=0,0065$) oder eine einliegende Harnleiterschleife mit 4,4% gegenüber 0,3% ($p=0,0034$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Nierentransplantationen ($p = 0,0675$) und Therapie mit Antibiotika innerhalb der letzten 30 Tage ($p = 0,8854$).

Es gab kaum Unterschiede in Bezug auf klinische Befunde bei der ersten Untersuchung. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Exsikkose ($p = 0,1582$), auffälligen Temperaturen ($p = 0,2141$), Unterbauch- oder Flankenschmerzen ($p = 0,2352$ und $p = 0,1536$), sowie Pollakisurie ($p = 0,2098$) festgestellt werden. Lediglich die Rate an Patienten mit Dysurie war mit 19,7 % gegenüber 11,2 % signifikant erhöht ($p = 0,0177$).

Bei den im initialen Labor erhobenen Leukozyten-Werten im Blut gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Durchschnittswert ($p = 0,3682$), sowie in Bezug auf auffällige Leukozytenwerte ($p = 0,1532$). Es gab mit 57,7 % gegenüber 35,9 % deutlich mehr Patienten mit positiver Urinkultur, die eine GFR < 60 ml/min aufwiesen ($p < 0,0001$), jedoch keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit GFR < 15 ml/min ($p = 0,3161$). Die CRP-Werte waren bei Patienten mit positiver Urinkultur sowohl im Durchschnitt (83,5 mg/l gegenüber 73,0 mg/l; $p = 0,0138$), als auch in Bezug auf die Rate der Patienten mit Werten > 100 mg/l erhöht (46,7 % gegenüber 30,0 %; $p = 0,0009$). Leukozyten im Urin zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,5325$), während Nitrit im Urin sich mit 69,5 % gegenüber 51,6 % bei Patienten mit positiver Urinkultur häufiger positiv zeigte ($p = 0,0009$).

Zuletzt unterschied sich die Rate der Pyelonephritiden im Vergleich zu den Zystitiden signifikant. 94,9 % der Patienten mit positiver Urinkultur hatten eine Pyelonephritis, während 81,4 % der Patienten ohne Urinkulturergebnis mit einer Pyelonephritis diagnostiziert wurden ($p < 0,0001$).

Alle signifikanten Unterschiede sind in Tabelle 3 blau hervorgehoben.

3.2.3 Erreger- und Resistenzübersicht

Die 137 positiven Urinkulturen erfassten *Escherichia coli* in 64,2 % (n = 88) und *Klebsiella pneumoniae* oder *oxytoca* in 12,4 % (n = 17) der Fälle als Erreger. Weiterhin wurden *Enterococcus spp.* in 5,1 % (n = 7), *Pseudomonas aeruginosa* in 5,1 % (n = 7), *Proteus mirabilis* in 4,4 % (n = 6), *Staphylococcus aureus* in 3,7 % (n = 5), *Citrobacter spp.* in 2,2 % (n = 3), *Streptococcus spp.* in 0,7 % (n = 1), Koagulase-negative Staphylokokken in 0,7 % (n = 1) und andere *Enterobacteriae* in 1,5 % (n = 2) als Erreger identifiziert. Die Erregerverteilung ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Erregerübersicht

Erreger	Anzahl	Anteil in Prozent
<i>Escherichia coli</i>	88	64,2
<i>Klebsiella spp.</i>	17	12,4
<i>Enterococcus spp.</i>	7	5,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5,1
<i>Proteus mirabilis</i>	6	4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	3,7
<i>Citrobacter spp.</i>	3	2,2
andere <i>Enterobacteriae</i>	2	1,5
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0,7
Koagulase-negative <i>Staphylococci</i>	1	0,7

Bei allen Erregernachweisen wurde ein Antibiogramm erstellt. Aus diesen Daten wurde die Rate an MDR und XDR errechnet.

Nach Definition des Europäischen Zentrums für Krankheitsprävention und -kontrolle hatten 36,5 % (n = 50) der Patienten einen MDR. Die Erregerverteilung unter den MDR ist in Tabelle 5 dargestellt. Der häufigste Erreger war *Escherichia coli* mit 62,7 %, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* mit 13,7 %. Ein XDR war in 3,7 % (n = 5) der Fälle präsent.

Zusätzlich wurde die eigene Definition SCPC erhoben. 5,8% (n=8) der Patienten hatten einen SCPC Erreger, der sich simultan gegenüber Ciprofloxacin, Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim oder Imipenem und zwei der Genannten resistent zeigte. Erreger, die gegen alle vier der genannten Antibiotika resistent waren, gab es nicht.

Tabelle 5 Erregerübersicht MDR

Erreger	Anzahl	Anteil in Prozent
<i>Escherichia coli</i>	32	64
<i>Klebsiella spp.</i>	7	14
<i>Proteus mirabilis</i>	4	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	6
andere <i>Enterobacteriae</i>	2	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2
<i>Citrobacter spp.</i>	1	2

Weiterhin wurden Resistenzdaten zu Ciprofloxacin, Piperacillin mit Tazobactam, Ampicillin mit Sultabactam, Cefuroxim, Cefpodoxim, Ceftazidim, Gentamicin, Imipenem, Fosfomycin, Nitrofurantoin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol aus den Antibiogrammen erhoben.

In Tabelle 6 sind die allgemeinen Ansprechraten gegenüber den getesteten Antibiotika dargestellt. Ciprofloxacin zeigte sich in 71,5 %, Piperacillin mit Tazobactam in 80,3 %, Ampicillin mit Sultabactam in 54,7 %, Cefuroxim in 73,7 %, Cefpodoxim in 76,6 %, Ceftazidim in 85,4 %, Gentamicin in 84,7 %, und Imipenem in 96,4 % der Proben sensibel.

Da Ampicillin mit Sultabactam laut Leitlinie nicht mehr zur Therapie empfohlen werden kann und die allgemeine Ansprechrate bereits sehr niedrig war, wurde keine Risikofaktorenanalyse für diese Substanz durchgeführt. Aufgrund der hohen Ansprechrate gegenüber Imipenem (n = 5 nicht sensibel) wurden auch für Imipenem-Resistenzen keine Risikofaktoren ermittelt.

Tabelle 6 allgemeine Ansprechraten

Antibiotikum	Anzahl getestet	Ansprechrate in Prozent
Ciprofloxacin	137	71,5
Piperacillin mit Tazobactam	137	80,3
Ampicillin mit Sulbactam	137	54,7
Cefuroxim	137	73,7
Cefpodoxim	137	76,6
Ceftazidim	137	85,4
Gentamicin	137	84,7
Imipenem	137	96,4
Fosfomycin	69	88,4
Nitrofurantoin	68	76,5
Trimethoprim-Sulfamethxazol	137	63,2

Tabelle 7 allgemeine Ansprechraten *E. coli* gegenüber anderen Erregern

	Ansprechraten in Prozent	
	<i>E. coli</i> (n = 88)	andere Erreger (n = 49)
Ciprofloxacin	75	65,3
Piperacillin mit Tazobactam	79,6	81,6
Cefuroxim	87,5	49
Cefpodoxim	89,8	53,1
Ceftazidim	90,9	75,5
Gentamicin	92,1	71,4
Imipenem	100	89,8

Da *E. coli* mit 64 % den häufigsten Erregern darstellt wurden die Ansprechraten außerdem für *E. coli* und alle anderen Erreger getrennt errechnet (Tabelle 7). Es zeigt sich mit Ausnahme von Piperacillin mit Tazobactam höhere Ansprechraten für Ciprofloxacin, alle Cephalosporine, Gentamicin und Imipenem bei *E. coli*. Lediglich Piperacillin mit Tazobactam liegt knapp unter dem Wert der übrigen Erreger, in etwa jedoch auf gleicher Höhe.

3.2.4 Vergleich von Patienten mit und ohne Resistenz

Vorausgehend zur logistische Regression wurden unter den Patienten mit positiver Urinkultur für jede Antibiotikasubstanz, die weiter analysiert wurde, sowie für die o.g. Formen der Multiresistenz Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer Resistenz und ohne Resistenz analysiert.

Die Ergebnisse sind als p-Werte in Tabelle 8 dargestellt.

Folgende Parameter zeigten mindestens einmal einen p-Wert < 0,25: Alter, männliches Geschlecht, Herkunft aus einem Pflegeheim, stationäre

Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage, berichtete Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 30 Tage, rezidivierende HWI, Nierentransplantation, Dauerkatheter, einliegende Harnleiterschleife, anamnestisch berichtete Niereninsuffizienz, Fieber (Temperatur > 38 °C oder < 35,5 °C) und Leukozytenzahl im Blut (> 12 /nl oder < 4 /nl).

Tabelle 8 Fishers exakter Test p-Werte < 0,25 in blau hervorgehoben

	Piperacillin mit Tazobactam	Cefuroxim	Ciprofloxacin	Ceftazidim	Cefpodoxim	MDR	SCPC
Alter	0,42	0,51	0,81	0,45	0,46	0,14	0,72
Männliches Geschlecht	0,28	0,00	0,08	0,01	0,00	0,07	0,07
Pflegeheim-Herkunft	0,06	1,00	0,06	1,00	0,62	0,38	0,01
Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage	0,00	0,07	0,00	0,26	0,06	0,00	0,10
Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 30 Tage	0,12	0,00	0,28	0,17	0,01	0,08	0,60
Rezidivierende HWI	0,61	0,02	0,02	0,38	0,15	0,00	1,00
Diabetes mellitus	1,00	0,54	0,84	0,61	0,68	0,85	1,00
Nierentransplantation	0,02	0,06	0,32	0,01	0,04	0,14	0,22
Dauerkatheter	0,77	0,01	0,00	0,32	0,17	0,09	0,61
Harnleiterschleife einliegend	0,34	0,65	0,35	0,59	0,14	0,67	1,00
Niereninsuffizienz (anamnestisch)	1,00	1,00	0,11	0,24	1,00	0,19	0,68
Hämodialyse	1,00	0,57	1,00	1,00	0,57	0,62	1,00
Exsikkose	0,48	0,66	0,68	0,79	0,82	0,55	0,68
Fieber	0,82	0,84	0,56	0,62	0,84	0,20	1,00
Auffällige Blut-Leukozyten	0,67	0,02	0,45	0,08	0,06	0,21	0,06
GFR < 15 ml/min	1,00	0,73	0,73	1,00	0,46	1,00	0,50
CRP > 100 mg/l	0,83	0,85	0,26	0,33	0,54	0,48	0,47

3.2.5 Logistische Regression

Die logistische Regression wurde mit sämtlichen in Tabelle 8 aufgeführten Parametern für die oben genannten Antibiotika, sowie für MDR und SCPC durchgeführt. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Insgesamt zeigten sieben verschiedene Faktoren eine signifikante Assoziation zu mindestens einem Antibiotikum oder Multiresistenz: Herkunft aus einem Pflegeheim (OR = 22,8 für SCPC), Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage (OR = 3,6 für MDR; OR = 3,7 für Piperacillin mit Tazobactam; OR = 4,4 für Ciprofloxacin), rezidivierende Harnwegsinfektionen (OR = 4,0 für MDR), männliches Geschlecht (OR = 6,5 für Cefpodoxim; OR = 3,7 für Ceftazidim; OR = 7,3 für Cefuroxim; OR = 9,5 für SCPC), Nierentransplantation (OR = 15,4 für Piperacillin mit Tazobactam; OR = 16,4 für Ceftazidim), Blasen-Dauerkatheter (OR = 5,2 für Ciprofloxacin) und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (OR = 5,3 für Cefpodoxim; OR = 5,7 für Cefuroxim). ROC-Analysen lieferten AUC-Werte zwischen 0,699 und 0,868.

Tabelle 9 Logistische Regression präsentiert als Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall.

Zielsubstanz	Pflegeheim-Herkunft	Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage	Männliches Geschlecht	Nierentransplantation	Dauerkatheter	Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten 30 Tage	Rezidivierende HWI	AUC
Piperacillin mit Tazobactam	n.s.	3,7 (1,4-9,5)**	n.s.	15,4 (1,4-172,1)*	n.s.	n.s.	n.s.	0,699
Ciprofloxacin	n.s.	4,4 (1,8-10,6)**	n.s.	n.s.	5,2 (1,8-14,7)**	n.s.	n.s.	0,749
Cefuroxim	n.s.	n.s.	7,3 (2,9-18,5)***	n.s.	n.s.	5,7 (1,8-17,7)**	n.s.	0,792
Cefpodoxim	n.s.	n.s.	6,5 (2,5-17,0)***	n.s.	n.s.	5,3 (1,7-16,3)**	n.s.	0,788
Ceftazidim	n.s.	n.s.	3,7 (1,3-10,6)*	16,4 (1,5-182,1)*	n.s.	n.s.	n.s.	0,715
MDR	n.s.	3,6 (1,5-8,5)**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,0 (1,7-9,8)**	0,707
SCPC	22,8 (3,4-151,2)**	n.s.	9,5 (1,4-62,6)*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,868

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; n.s. = nicht signifikant; HWI: Harnwegsinfektion, AUC: Area under the curve

3.2.6 Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren

Diese sieben Risikofaktoren wurden genutzt, um die Patienten anhand der Anzahl ihrer Risikofaktoren zu stratifizieren. Für diese Untergruppen wurden erneut Antibiotika-Sensibilitätswerte errechnet.

In Tabelle 10 sind die Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren dargestellt.

Tabelle 10 Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren (RF)

	allgemein (n = 137)	0 RF (n = 41)	1 RF (n = 40)	>= 2 RF (n = 56)	2 RF (n = 26)	>= 3 RF (n = 30)
Ciprofloxacin	71,5 %	90,2 %	80,0 %	51,8 %	65,4 %	40,0 %
Piperacillin/Tazobactam	80,3 %	87,8 %	80,0 %	75,0 %	92,3 %	60,0 %
Ceftazidim	85,4 %	100 %	82,5 %	76,8 %	88,5 %	66,7 %
Cefpodoxim	76,6 %	97,6 %	77,5 %	60,7 %	76,9 %	46,7 %
Cefuroxim	73,7 %	97,6 %	77,5 %	53,7 %	73,1 %	36,7 %
Gentamicin	84,7 %	95,1 %	87,5 %	75,0 %	80,8 %	70,0 %
Imipenem	96,4 %	100 %	100 %	91,1 %	96,2 %	86,7 %

Für Patienten, die keinerlei Risikofaktoren präsentierten (n = 41; 29,9 %), hatte Ciprofloxacin eine Empfindlichkeit von 90,2 %, Piperacillin mit Tazobactam von 87,8 %, Cefuroxim und Cefpodoxim von jeweils 97,6 %, Gentamicin von 95,1 %, Ceftazidim und Imipenem von jeweils 100,0 %.

Patienten die genau einen der o.g. Risikofaktoren präsentierten (n = 40), sprachen laut Antibiotogramm zu 80,0 % auf Ciprofloxacin und Piperacillin mit Tazobactam, zu 77,5 % auf Cefuroxim und Cefpodoxim, zu 82,5 % auf Ceftazidim, zu 87,5 % auf Gentamicin und zu 100,0 % auf Imipenem an.

Bei zwei oder mehr Risikofaktoren (n = 56) fällt die Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin auf 51,8 %, für Piperacillin mit Tazobactam auf 75,0 %, für Cefuroxim auf 53,7 %, für Cefpodoxim auf 60,7 %, für Ceftazidim auf 76,8 %, für Gentamicin auf 75,0 % und für Imipenem auf 91,1 %.

Im Vergleich dazu zeigte sich für Patienten mit genau zwei Risikofaktoren (n = 26) höhere Ansprechraten. Mit 92,3 % und 88,5 % liegen die Ansprechraten für Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim sogar über den Werten für genau einen Risikofaktor. Ciprofloxacin, Cefpodoxim und Cefuroxim haben dagegen niedrigere Ansprechraten. Für drei oder mehr Risikofaktoren (n = 30) sinken die Ansprechraten stark: Ciprofloxacin auf 40,0 %, Piperacillin mit Tazobactam auf 60,0 %, Ceftazidim auf 66,7 %, Cefpodoxim auf 46,7 %, Cefuroxim auf 36,7 %, Gentamicin auf 70,0 % und Imipenem auf 86,7 %.

3.2.7 Testcharakteristiken allgemein

Für diese Untergruppen stratifiziert nach Risikofaktoren wurden statistische Parameter errechnet. In Tabelle 11 sind Sensitivität, Spezifität, NLR, PLR, PPV und NPV für mindestens einen, genau einen und mindestens zwei, sowie Sensitivität, Spezifität, PLR und NLR für genau zwei und mindestens drei Risikofaktoren aufgeführt. Sie wurden für die oben genannten Antibiotika, MDR, SCPC, sowie das Vorhersagen mindestens einer beliebigen Resistenz der fünf genannten Antibiotika errechnet. In Bezug auf einen diagnostischen Test gilt eine PLR > 5 beziehungsweise eine NLR < 0,2 als Maß einer hohen diagnostischen Evidenz. Eine PLR zwischen 2 und 5

beziehungsweise eine NLR zwischen 0,2 und 0,5 gilt als Maß einer schwächeren diagnostischen Evidenz³⁴. In Bezug auf Ansprechraten bietet sich insbesondere außerdem eine Bewertung in Form von Prozentwerten an, die die veränderte Wahrscheinlichkeit ausdrücken.

Es ergibt sich bei Fehlen sämtlicher Risikofaktoren eine NLR von 0,07 für Cefuroxim und 0,08 für Cefpodoxim. Das entspricht einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Resistenz um circa 45 %. Für Ciprofloxacin ergab sich eine NLR von 0,27 und für Piperacillin mit Tazobactam von 0,56, entsprechend einer Risikoreduktion von 25 % und 15 %. Für Ceftazidim und SCPC liegt die NLR bei null, da es bei Patienten mit null Risikofaktoren keine SCPC-Erreger beziehungsweise Resistenzen gegenüber Ceftazidim gab. Die PLR bewegt sich für einen oder mehr Risikofaktoren nur zwischen 1,2 und 1,6.

Für genau einen Risikofaktor bewegen sich PLR und NLR bei Werten von $1 \pm 0,2$, da Patienten mit null, als auch mit mindestens zwei oder mehr Risikofaktoren die Gegengruppe darstellen. Die Rechnung für Patienten mit genau zwei Risikofaktoren liefert aus diesem Grund ähnliche Ergebnisse.

Bei zwei oder mehr Risikofaktoren liegt die PLR für Cefpodoxim bei 2,1, für Cefuroxim bei 2,4, für Ciprofloxacin bei 2,3 und für MDR bei 2,3, entsprechend einer Erhöhung der Chance einer Resistenz um circa 15 %. Für die Vorhersage mindestens einer beliebigen Resistenz liegt die PLR bei 3,1, entsprechend einer Risikoerhöhung um 20 %. Für Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim liegt sie dagegen unter 2. Dies geht konform mit den Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren. Da diese für diese beiden Antibiotika höher sind ist die Chance einer Resistenz niedriger.

Umgekehrt liegt die NLR für die Gruppe mit zwei oder mehr Risikofaktoren nur bei Werten zwischen 0,4 und 0,78. Da die Negativ-Gruppe auch Patienten mit einem Risikofaktor umfasst und Resistenzen allgemein häufig sind, haben Patienten, die weniger als zwei Risikofaktoren haben eine maximale Reduktion der Chance einer Resistenz von 20 %.

Bei mindestens drei oder mehr Risikofaktoren liegt die PLR für die Vorhersage einer beliebigen Resistenz bei 9,4. Dementsprechend erhöht sich das Risiko mindestens einer Resistenz um circa 45 %. Für die einzelnen antibiotischen Substanzen bewegt sich die PLR für mindestens drei oder mehr Risikofaktoren zwischen 2,7 für Piperacillin mit Tazobactam und 4,8 für Cefuroxim, entsprechend einer Risikoerhöhung von 20 bis 30 %. 30 Patienten (21,9 %) weisen drei oder mehr Risikofaktoren auf. Die NLR-Werte sind im Durchschnitt dagegen schlechter, als bei zwei oder mehr Risikofaktoren, da die Gruppe der Patienten mit genau zwei Risikofaktoren nun auch zur Gegengruppe gehört.

Tabelle 11 Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, PLR und NLR für 1+, genau 1, 2+ und 3+ Risikofaktoren Werte < 0,2 gelb und Werte > 5 grün hervorgehoben.								
	Piperacillin mit Tazobactam	Ceftazidim	Cefpodoxim	Cefuroxim	Ciprofloxacin	MDR	SCPC	beliebige Resistenz
Ein oder mehr Risikofaktoren (n = 96)								
Sensitivität 1+ RF	0,81	1,00	0,97	0,97	0,90	0,84	1,00	0,87
Spezifität 1+ RF	0,33	0,35	0,38	0,40	0,38	0,38	0,32	0,46
PPV 1+ RF	0,23	0,21	0,32	0,36	0,36	0,44	0,08	0,60
NPV 1+ RF	0,88	1,00	0,98	0,98	0,90	0,80	1,00	0,78
PLR	1,21	1,54	1,57	1,61	1,44	1,35	1,47	1,59
NLR	0,57	0,00	0,08	0,07	0,27	0,42	0,00	0,29
Genau ein Risikofaktor (n = 40)								
Sensitivität 1 RF	0,30	0,35	0,28	0,25	0,21	0,20	0,38	0,24
Spezifität 1 RF	0,71	0,72	0,70	0,69	0,67	0,66	0,71	0,66
PPV 1 RF	0,20	0,18	0,23	0,23	0,20	0,25	0,08	0,40
NPV 1 RF	0,80	0,87	0,76	0,72	0,68	0,59	0,95	0,47
PLR	1,02	1,24	0,95	0,81	0,63	0,58	1,31	0,70
NLR	0,99	0,91	1,02	1,08	1,18	1,22	0,88	1,16
Zwei oder mehr Risikofaktoren (n = 56)								
Sensitivität 2+ RF	0,52	0,65	0,69	0,72	0,69	0,64	0,63	0,63
Spezifität 2+ RF	0,62	0,63	0,68	0,70	0,70	0,72	0,60	0,80
PPV 2+ RF	0,25	0,23	0,39	0,46	0,48	0,57	0,09	0,75
NPV 2+ RF	0,84	0,91	0,88	0,88	0,85	0,78	0,96	0,69
PLR	1,36	1,77	2,12	2,43	2,34	2,32	1,58	3,13
NLR	0,78	0,55	0,46	0,40	0,44	0,50	0,62	0,47
Genau zwei Risikofaktoren (n = 26)								
Sensitivität 2 RF	0,07	0,15	0,19	0,19	0,23	0,24	0,00	0,22
Spezifität 2 RF	0,78	0,80	0,81	0,81	0,83	0,84	0,80	0,84
PLR	0,34	0,76	0,98	1,03	1,33	1,49	0,00	1,43
NLR	1,18	1,06	1,00	0,99	0,93	0,91	1,25	0,92
Drei oder mehr Risikofaktoren (n = 30)								
Sensitivität 3+ RF	0,44	0,50	0,50	0,53	0,46	0,40	0,63	0,40
Spezifität 3+ RF	0,84	0,83	0,87	0,89	0,88	0,89	0,81	0,96
PLR	2,72	2,93	3,75	4,85	3,77	3,48	3,22	9,39
NLR	0,66	0,60	0,58	0,53	0,61	0,68	0,47	0,62

3.2.8 Testcharakteristiken für einzelne Risikofaktoren

Da bei der logistischen Regression nicht jede Antibiotika-Resistenz beziehungsweise MDR und SCPC mit jedem Risikofaktor assoziiert war, wurden Subanalysen durchgeführt. Folgend sind für sämtliche Risikofaktoren, sowie für einige Kombinationen repräsentativ das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis aufgeführt. Herausstechende Ergebnisse werden im Text aufgegriffen. Ansprechraten sind aufgrund des Umfangs nur für herausstechende Unterschiede nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 12 Sensitivität, Spezifität, PLR und NLR für einzelne Risikofaktoren PLR > 5 grün markiert								
	Piperacillin mit Tazobactam	Ceftazidim	Cefpodoxim	Cefuroxim	Ciprofloxacin	MDR	SCPC	Beliebige Resistenz
Männliches Geschlecht (n = 57)								
Sensitivität	0,52	0,70	0,75	0,75	0,54	0,52	0,75	0,58
Spezifität	0,61	0,63	0,69	0,70	0,63	0,64	0,60	0,74
PLR	1,33	1,90	2,39	2,53	1,47	1,46	1,90	2,26
NLR	0,79	0,47	0,36	0,36	0,73	0,75	0,41	0,56
Krankenhausaufenthalt in den letzten 30 Tagen (n = 33)								
Sensitivität	0,48	0,35	0,38	0,36	0,46	0,40	0,50	0,40
Spezifität	0,82	0,78	0,80	0,80	0,85	0,85	0,78	0,91
PLR	2,65	1,58	1,88	1,82	3,01	2,68	2,22	4,70
NLR	0,63	0,84	0,78	0,80	0,64	0,71	0,64	0,65
Pflegeheim-Herkunft (n = 27)								
Sensitivität	0,33	0,20	0,16	0,19	0,31	0,24	0,63	0,21
Spezifität	0,84	0,80	0,79	0,80	0,85	0,83	0,83	0,81
PLR	2,04	1,02	0,75	0,98	2,01	1,39	3,67	1,13
NLR	0,80	1,00	1,07	1,00	0,82	0,92	0,45	0,97
Rezidivierende HWI (n = 30)								
Sensitivität	0,26	0,30	0,31	0,36	0,36	0,38	0,25	0,33
Spezifität	0,79	0,79	0,81	0,83	0,84	0,87	0,78	0,89
PLR	1,24	1,46	1,64	2,15	2,20	3,01	1,15	2,87
NLR	0,94	0,88	0,85	0,77	0,77	0,71	0,96	0,76
Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 20)								
Sensitivität	0,04	0,25	0,31	0,31	0,21	0,22	0,00	0,19
Spezifität	0,83	0,87	0,90	0,91	0,88	0,90	0,85	0,90
PLR	0,21	1,95	3,28	3,43	1,68	2,13	0,00	1,94
NLR	1,16	0,86	0,76	0,76	0,91	0,87	1,18	0,90
Dauerkatheter (n = 22)								
Sensitivität	0,19	0,25	0,25	0,31	0,33	0,24	0,25	0,28
Spezifität	0,85	0,85	0,87	0,89	0,91	0,89	0,85	0,96
PLR	1,20	1,72	1,88	2,81	3,63	2,09	1,61	6,61
NLR	0,96	0,88	0,87	0,78	0,73	0,86	0,89	0,75
Nierentransplantation (n = 4)								
Sensitivität	0,11	0,15	0,09	0,08	0,05	0,06	0,13	0,06
Spezifität	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,98	1,00
PLR	12,21	17,65	9,87	8,41	2,51	5,22	5,36	-
NLR	0,90	0,86	0,91	0,93	0,97	0,95	0,90	0,94

Die Subanalyse für einzelne Risikofaktoren ist in Tabelle 12 dargestellt.

Das Tragen eines Dauerkatheters (n = 22) zeigt für die Vorhersage von mindestens einer Resistenz eine PLR von 6,6, entsprechend einer Risikoerhöhung von 35 %. Besondere Vorhersagekraft zeigt auch eine vorherige Nierentransplantation (n = 4): Die PLR für Cefpodoxim liegt bei 9,8, für Cefuroxim bei 8,4, für Ceftazidim bei 17,6 und für Piperacillin mit Tazobactam bei 12,2. Dies entspricht einer Risikoerhöhung von 40 bis über 50 %. Die PLR für MDR und SCPC liegt bei 5,2 und 5,4. Lediglich für Ciprofloxacin liegt die PLR bei nur 2,5. Insgesamt ist Niereninsuffizienz ein sehr starker Prädiktor mit jedoch geringer Fallzahl.

Allgemein zeigen alle Einzelfaktoren die höchste PLR analog zu den Ergebnissen der logistischen Regression. Bis auf Pflegeheim-Herkunft und vorherige Antibiotika-Therapie haben außerdem alle Faktoren auf alle fünf untersuchten Antibiotika einen positiven Vorhersageeffekt in Bezug auf Resistenzen, wenn auch mit stark unterschiedlichen Wahrscheinlichkeitsverhältnissen.

Hervorgehoben werden kann in diesem Kontext der Risikofaktor Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 20). Im Gegensatz zu allen anderen Einzelfaktoranalysen erhält man bezüglich Piperacillin mit Tazobactam eine PLR von 0,21. Entsprechend ist bei Vorliegen dieses Risikofaktors die Ansprechrate für

Piperacillin mit Tazobactam im Vergleich zum Rest-Kollektiv erhöht. So ergibt sich bei Patienten, die zuvor eine Antibiotika-Therapie erhielten und unabhängig von weiteren Risikofaktoren, eine Ansprechrate gegenüber Piperacillin mit Tazobactam von 95,0 %. Für Imipenem ist die Ansprechrate bei 90,0 %, für Ceftazidim bei 75 %, für Ciprofloxacin bei 60 %, für Cefpodoxim bei 50 % und für Cefuroxim bei 45 % (Tabelle 13). Analog ist im Verhältnis die PLR für Cefpodoxim und Cefuroxim mit 3,3 und 3,4 höher als bei anderen Risikofaktoren.

Tabelle 13 Ansprechraten in Abhängigkeit von vorheriger Antibiotika-Therapie

	Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage		PLR
	Ja (n = 20)	Nein (n = 117)	
Ciprofloxacin	60,0 %	73,5 %	1,7
Piperacillin mit Tazobactam	95,0 %	77,8 %	0,2
Ceftazidim	75,0 %	87,2 %	2,0
Cefpodoxim	50,0 %	81,2 %	3,3
Cefuroxim	45,0 %	78,6 %	3,4
Imipenem	90,0 %	97,4 %	2,9

Bei Antibiotika können bereits Unterschiede in den Ansprechraten von 15 bis 20 % einen großen Unterschied in der praktischen Anwendbarkeit machen. Insofern sind PLRs mit Werten zwischen 1,5 und 3 unter Umständen irreführend, da dies trotzdem nur schwacher diagnostischer Evidenz einen relevanten Einfluss auf die Ansprechraten haben kann.

Tabelle 14 stellt daher beispielhaft die Unterschiede der Ansprechraten zwischen Männern (Patienten mit dem Risikofaktor männliches Geschlecht) und Frauen (ohne diesen Risikofaktor) zur Übersicht dar. Begleitende Risikofaktoren wurden nicht berücksichtigt. Männliches Geschlecht wurde vorher bereits als Risikofaktor für eine Cephalosporin-Resistenz identifiziert, dies zeigt sich in deutlich verringerten Ansprechraten aller Cephalosporine bei Männern. Analog dazu, dass sämtliche PLR-Werte > 1 sind, ergibt sich bei Männern jedoch für alle Antibiotika eine reduzierte Ansprechrate. Das männliche Geschlecht eine starke Differenzierung bezüglich der Cephalosporin-Ansprechraten ermöglicht, zeigt sich auch an den im Vergleich zu anderen Einzelfaktoren niedrigen NLR-Werten für Cephalosporine zwischen 0,36 und 0,47.

Tabelle 14 Ansprechraten von Männern und Frauen ohne Berücksichtigung anderer Risikofaktoren

	Männer (n = 57)	Frauen (n = 80)
Ciprofloxacin	63,2 %	77,5 %
Piperacillin mit Tazobactam	75,4 %	83,8 %
Ceftazidim	75,4 %	92,5 %
Cefpodoxim	57,9 %	90,0 %
Cefuroxim	52,6 %	88,8 %
Imipenem	93,0 %	98,8 %

Zur Vollständigkeit wird außerdem aufgezeigt, wie sich die Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren entwickelt, wenn männliches Geschlecht als Risikofaktor ignoriert wird, und stattdessen eine Trennung nach Geschlecht erfolgt (Tabelle 15).

Tabelle 15 Ansprechraten in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren getrennt nach Geschlecht in Prozent

	Männer			Frauen		
	0 RF	1 RF	2+ RF	0 RF	1 RF	2+ RF
Ciprofloxacin	80,0 %	75,0 %	46,2 %	90,2 %	80,0 %	35,7 %
Piperacillin mit Tazobactam	73,3 %	100 %	61,5 %	87,8 %	84,0 %	71,4 %
Cefuroxim	66,7 %	75,0 %	30,8 %	97,6 %	84,0 %	71,4 %
Cefpodoxim	66,7 %	75,0 %	42,3 %	97,6 %	84,0 %	78,6 %
Ceftazidim	80,0 %	93,8 %	61,5 %	100 %	84,0 %	85,7 %
Imipenem	100%	93,8 %	88,5 %	100 %	100 %	92,9 %

Es zeigt sich erwartungsgemäß für beide Gruppen ein Abfall der Ansprechraten mit steigender Anzahl der Risikofaktoren. Die Werte für Männern sind allesamt niedriger, wobei Männern insgesamt betrachtet von vorneherein schon einen weiteren Risikofaktor innehaben. Bei Frauen sind Cephalosporine der Alternative Piperacillin mit Tazobactam knapp überlegen bis gleich auf. Bei Männern können ebenfalls erwartungsgemäß bei Berücksichtigung der vorhergehenden Ergebnisse nur Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim gleichwertige Werte liefern.

3.2.9 Testcharakteristiken für Kombinationen aus zwei Risikofaktoren

Unter den Kombinationen aus zwei Risikofaktoren (Tabelle 16; Kombinationen mit Nierentransplantation ausgenommen, da zu geringe Anzahl) sind Kombinationen mit männlichem Geschlecht als einer der Risikofaktoren im Durchschnitt am häufigsten. Dieser stellt auch alleine den häufigsten Risikofaktor dar.

Generell zeigt sich analog zu den Ergebnissen der Ansprechraten in Abhängigkeit der vorhandenen Risikofaktoren bei den Kombinationen aus zwei Risikofaktoren höhere PLR für Ciprofloxacin, Cefpodoxim und Cefuroxim im Vergleich zu Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim. Die Chance einer Resistenz gegenüber diesen Antibiotika mit einer höheren PLR steigt entsprechend.

Besonders stark zeigt sich dies bei der Kombination aus männlichem Geschlecht und vorheriger Antibiotika-Therapie (n = 10) mit einer PLR von 13,2 für Cefpodoxim und 25,3 für Cefuroxim, entsprechend einer Erhöhung der Resistenzrate um über 50 %. Auch die Kombination aus Krankenhausaufenthalt und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 7) hat eine PLR von 8,2 für Cefpodoxim und von 16,8 für Cefuroxim, entsprechend einer Erhöhung der Resistenzrate um 40 und über 50 %. Ebenso zeigt die Kombination aus Antibiotikatherapie und Dauerkatheter (n = 6) hohe Werte für Cefpodoxim und Cefuroxim mit 6,6 und 14,0. Auch hier erhöht sich die Chance einer Resistenz entsprechend stark.

Kombinationen des Risikofaktors Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage mit anderen Risikofaktoren zeigen zusätzlich, wenn auch in schwächerem Ausmaß, was sich bereits in der Analyse der Einzelfaktoren gezeigt hat: Relativ hohe Ansprechraten auf Piperacillin mit Tazobactam, die sich in niedrigen PLR Werten zwischen 0 und 0,6 zeigen.

	Piperacillin mit Tazobactam	Ceftazidim	Cefpodoxim	Cefuroxim	Ciprofloxacin	MDR	SCPC	Beliebige Resistenz
Kombination: männliches Geschlecht und Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage (n = 22)								
Sensitivität	0,30	0,35	0,38	0,36	0,28	0,26	0,50	0,28
Spezifität	0,87	0,87	0,90	0,91	0,89	0,90	0,86	0,96
PLR	2,33	2,73	3,94	4,05	2,51	2,51	3,58	6,61
NLR	0,81	0,75	0,69	0,70	0,81	0,83	0,58	0,75
Kombination: männliches Geschlecht und Pflegeheim-Herkunft (n = 7)								
Sensitivität	0,11	0,10	0,06	0,08	0,10	0,08	0,38	0,07
Spezifität	0,96	0,96	0,95	0,96	0,97	0,97	0,97	0,97
PLR	3,05	2,34	1,31	2,10	3,35	2,32	12,10	2,61
NLR	0,92	0,94	0,98	0,95	0,93	0,95	0,64	0,95
Kombination: männliches Geschlecht und rezidivierende HWI (n = 17)								
Sensitivität	0,15	0,15	0,19	0,22	0,21	0,24	0,25	0,18
Spezifität	0,88	0,88	0,90	0,91	0,91	0,94	0,88	0,93
PLR	1,25	1,25	1,79	2,49	2,23	4,17	2,15	2,51
NLR	0,97	0,97	0,91	0,85	0,88	0,81	0,85	0,88
Kombination: männliches Geschlecht und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 10)								
Sensitivität	0,04	0,20	0,25	0,25	0,10	0,12	0,00	0,13
Spezifität	0,92	0,95	0,98	0,99	0,94	0,95	0,92	0,99
PLR	0,45	3,90	13,16	25,25	1,68	2,61	0,00	9,39
NLR	1,05	0,84	0,76	0,76	0,96	0,92	1,08	0,88
Kombination: männliches Geschlecht und Dauerkatheter (n = 18)								
Sensitivität	0,15	0,20	0,22	0,28	0,23	0,18	0,25	0,22
Spezifität	0,87	0,88	0,90	0,92	0,91	0,90	0,88	0,96
PLR	1,16	1,67	2,09	3,51	2,51	1,74	2,02	5,22
NLR	0,98	0,91	0,87	0,78	0,85	0,91	0,86	0,81
Kombination: Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage und Pflegeheim-Herkunft (n = 9)								
Sensitivität	0,22	0,10	0,06	0,06	0,21	0,16	0,38	0,12
Spezifität	0,97	0,94	0,93	0,93	0,99	0,99	0,95	0,99
PLR	8,14	1,67	0,94	0,80	20,11	13,91	8,06	8,35
NLR	0,80	0,96	1,00	1,01	0,80	0,85	0,66	0,89
Kombination: Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage und rezidivierende HWI (n = 10)								
Sensitivität	0,15	0,05	0,06	0,11	0,18	0,14	0,13	0,13
Spezifität	0,95	0,92	0,92	0,94	0,97	0,97	0,93	0,99
PLR	2,72	0,65	0,82	1,87	5,87	4,06	1,79	9,39
NLR	0,90	1,03	1,01	0,95	0,85	0,89	0,94	0,88
Kombination: Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage und Dauerkatheter (n = 8)								
Sensitivität	0,15	0,00	0,03	0,06	0,15	0,10	0,13	0,12
Spezifität	0,96	0,93	0,93	0,94	0,98	0,97	0,95	1,00
PLR	4,07	0,00	0,47	0,94	7,54	2,90	2,30	-
NLR	0,88	1,07	1,04	1,00	0,86	0,93	0,93	0,88
Kombination: Krankenhausaufenthalt und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 7)								
Sensitivität	0,04	0,15	0,16	0,17	0,10	0,08	0,00	0,10
Spezifität	0,95	0,97	0,98	0,99	0,97	0,97	0,95	1,00
PLR	0,68	4,39	8,23	16,84	3,35	2,32	0,00	-
NLR	1,02	0,88	0,86	0,84	0,93	0,95	1,06	0,90
Kombination: Pflegeheim-Herkunft und rezidivierende HWI (n = 6)								
Sensitivität	0,15	0,00	0,03	0,06	0,13	0,12	0,13	0,09
Spezifität	0,98	0,95	0,95	0,96	0,99	1,00	0,96	1,00
PLR	8,14	0,00	0,66	1,40	12,57	-	3,22	-
NLR	0,87	1,05	1,02	0,98	0,88	0,88	0,91	0,91
Kombination: Pflegeheim-Herkunft und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 3)								
Sensitivität	0,00	0,00	0,03	0,03	0,03	0,02	0,00	0,01
Spezifität	0,97	0,97	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,97
PLR	0,00	0,00	1,65	1,40	1,25	0,87	0,00	0,52
NLR	1,03	1,03	0,99	0,99	0,99	1,00	1,02	1,01
Kombination: Pflegeheim-Herkunft und Dauerkatheter (n = 4)								
Sensitivität	0,07	0,00	0,00	0,03	0,08	0,06	0,13	0,06
Spezifität	0,98	0,97	0,96	0,97	0,99	0,99	0,98	1,00
PLR	4,07	0,00	0,00	0,94	7,54	5,22	5,36	-
NLR	0,94	1,04	1,04	1,00	0,93	0,95	0,90	0,94
Kombination: Rezidivierende HWI und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (n = 8)								
Sensitivität	0,04	0,05	0,13	0,14	0,10	0,12	0,00	0,10
Spezifität	0,94	0,94	0,96	0,97	0,96	0,98	0,94	0,99
PLR	0,58	0,84	3,28	4,68	2,51	5,22	0,00	7,31
NLR	1,03	1,01	0,91	0,89	0,94	0,90	1,07	0,91
Kombination: Rezidivierende HWI und Dauerkatheter (n = 10)								
Sensitivität	0,11	0,10	0,09	0,11	0,21	0,16	0,25	0,13
Spezifität	0,94	0,93	0,93	0,94	0,98	0,98	0,94	0,99
PLR	1,75	1,46	1,41	1,87	10,05	6,96	4,03	9,39
NLR	0,95	0,97	0,97	0,95	0,81	0,86	0,80	0,88
Kombination: Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage und Dauerkatheter (n = 6)								
Sensitivität	0,00	0,10	0,13	0,14	0,10	0,08	0,00	0,09
Spezifität	0,95	0,97	0,98	0,99	0,98	0,98	0,95	1,00
PLR	0,00	2,92	6,58	14,03	5,03	3,48	0,00	-
NLR	1,06	0,93	0,89	0,87	0,92	0,94	1,05	0,91

Im Hinblick auf den allgemeinen Trend kann auch die Kombination aus Pflegeheim-Herkunft und Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage (n = 9) hervorgehoben werden. In diesem Fall liegt die PLR für eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin bei 20,1 und für Piperacillin mit Tazobactam bei 8,2. Entsprechend erhöht sich die Chance eines Nicht-Ansprechens auf Ciprofloxacin und Piperacillin mit Tazobactam um 45 % beziehungsweise um 40 %. Die PLR für Ceftazidim, Cefpodoxim und Cefuroxim lag dagegen bei 1,7, beziehungsweise 0,9 und 0,8. Damit bewegen sie sich insgesamt gegenläufig zu vielen anderen Kombinationen, die tendenziell im Verhältnis zu Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam höhere PLR für Cefpodoxim, Cefuroxim und Ciprofloxacin haben. Daraus ergeben sich für die Kombination aus Pflegeheim-Herkunft und Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage Empfindlichkeiten von 77,8 % für alle Cephalosporine, 33 % für Piperacillin mit Tazobactam, 11 % für Ciprofloxacin und 77,8 % für Imipenem (Tabelle 17). Insofern ist hier entgegen des allgemeinen Trends Piperacillin mit Tazobactam eine deutlich schlechtere Wahl gegenüber Ceftazidim.

Tabelle 17 Ansprechraten für die Kombination Pflegeheim-Herkunft und Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage

	Kombination vorhanden		PLR
	ja (n = 9)	nein (n = 128)	
Ciprofloxacin	11,1 %	75,8 %	20,1
Piperacillin mit Tazobactam	33,3 %	83,6 %	8,1
Ceftazidim	77,8 %	85,9 %	1,7
Cefpodoxim	77,8 %	76,6 %	0,9
Cefuroxim	77,8 %	73,4 %	0,8
Imipenem	77,8 %	97,7 %	7,5

Ein ähnlicher Trend mit vergleichsweise hohen PLR für Piperacillin mit Tazobactam und Ciprofloxacin im Verhältnis zu den anderen Antibiotika ergibt sich auch für folgende Kombinationen mit dem Risikofaktor Pflegeheim-Herkunft: die Kombinationen mit rezidivierenden HWI, Dauerkatheter und männlichem Geschlecht liefern ähnliche Ergebnisse, jedoch absteigend in schwächerer Ausprägung. Lediglich die Kombination mit vorheriger Antibiotika-Therapie fügt sich nicht in diesen Trend ein.

Die Vorhersage eines MDR Erreger liefert für fast alle Kombinationen PLR-Werte > 2. Besonders hoch präsentieren sich dabei die Kombinationen aus Pflegeheim-Herkunft mit Dauerkatheter und aus rezidivierenden HWI mit vorheriger Antibiose mit einer PLR von jeweils 5,2. Weiterhin liefern rezidivierende HWI mit Dauerkatheter gemeinsam eine PLR von 7,0 und Pflegeheim-Herkunft mit vorherigem Krankenhausaufenthalt eine PLR von 13,9. Noch höher sind die Vorhersage-Werte für SCPC. 5 von 15 Kombinationen liefern eine PLR > 5. Männliches Geschlecht und Pflegeheim-Herkunft liefern mit 12,1 den höchsten Wert. Allerdings gibt es auch fünf Kombinationen mit einer PLR von 0, da einige Kombinationen nicht bei Patienten mit SCPC (n = 8) vorkommen.

Auch die Vorhersage einer beliebigen Resistenz liefert hohe PLR-Werte: 7 von 15 Kombinationen haben eine PLR > 5, entsprechend einer Risikoerhöhung von mindestens 30 %. Den höchsten Wert von 9,4 (ca. 45 % Risikoerhöhung) präsentieren dabei drei Kombinationen: männliches Geschlecht mit vorheriger Antibiotika-Therapie, vorherige Krankenhausaufenthalte mit rezidivierenden HWI, sowie rezidivierende HWI mit Dauerkatheter. Weitere fünf liefern keinen Wert, da die Risikokonstellation unter Patienten ohne eine der fünf Resistenzen nicht vorkommt.

Aufgrund der teilweise sehr niedrigen Fallzahlen der einzelnen Subanalysen müssen diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht betrachtet werden.

3.2.10 Testcharakteristiken für Kombinationen aus drei Risikofaktoren

Spezifische Dreierkombinationen sind selten und nicht jede potenziell mögliche Kombination kam tatsächlich vor. Die Verwertbarkeit dieser Ergebnisse ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen insgesamt begrenzt. Beispielhaft werden hier dennoch die häufigsten aufgezeigt (Tabelle 18).

Tabelle 18 Sensitivität, Spezifität, PLR und NLR für ausgewählte Kombinationen aus drei Risikofaktoren PLR Werte > 5 grün hervorgehoben.								
	Piperacillin mit Tazobactam	Ceftazidim	Cefpodoxim	Cefuroxim	Ciprofloxacin	MDR	SCPC	Beliebige Resistenz
Kombination: männliches Geschlecht, Pflegeheim-Herkunft und Krankenhausaufenthalt (n = 5)								
Sensitivität	0,11	0,10	0,06	0,06	0,10	0,08	0,38	0,06
Spezifität	0,98	0,97	0,97	0,97	0,99	0,99	0,98	0,99
PLR	6,10	3,91	2,19	1,87	10,06	6,96	24,19	4,17
NLR	0,91	0,92	0,97	0,97	0,91	0,93	0,63	0,95
Kombination: männliches Geschlecht, rezidivierende HWI und Antibiotika-Therapie (n = 4)								
Sensitivität	0,04	0,05	0,09	0,11	0,03	0,06	0,00	0,06
Spezifität	0,97	0,97	0,99	1,00	0,97	0,99	0,97	1,00
PLR	1,36	1,95	9,87	-	0,84	5,22	0,00	-
NLR	0,99	0,97	0,91	0,89	1,01	0,95	1,03	0,94
Kombination: männliches Geschlecht, Dauerkatheter, Pflegeheim-Herkunft (n = 3)								
Sensitivität	0,04	0,00	0,00	0,03	0,05	0,04	0,13	0,04
Spezifität	0,98	0,97	0,97	0,98	0,99	0,99	0,98	1,00
PLR	2,03	0,00	0,00	1,40	5,03	3,48	8,06	-
NLR	0,98	1,03	1,03	0,99	0,96	0,97	0,89	0,96

Die Kombination aus Pflegeheim-Herkunft, Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage und männlichem Geschlecht (n = 5) zeigt u.a. eine PLR von 6,1 für Piperacillin mit Tazobactam, sowie 10,1 für Ciprofloxacin. Für SCPC liegt die PLR bei 24,2 und für MDR bei 7,0. Die Kombination aus männlichem Geschlecht, vorheriger Antibiotikatherapie und rezidivierenden HWI (n = 4) liefert eine PLR 9,9 für Cefpodoxim und 5,2 für MDR. Die Kombination aus männlichem Geschlecht, Pflegeheim-Herkunft und Dauerkatheterisierung (n = 3) liefert eine PLR von 5,0 für Ciprofloxacin und 8,1 für SCPC.

Allgemein zeigen spezifische Dreierkombinationen gute Vorhersagekraft für Resistenzen und Multiresistenz, aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist dieses Wissen jedoch nur begrenzt nutzbar. Außerdem bieten sie wenig Ausschlusspotenzial im Sinne einer aussagekräftigen NLR.

3.2.11 Antibiotika-spezifische Modelle

Zuletzt bleibt die Frage, ob ein spezifisches Modell für jedes Antibiotikum einem allgemeinen Modell in Bezug auf Testcharakteristiken und Ansprechraten überlegen

wäre. Dazu wurden Sensitivität, Spezifität, PLR und NLR für jedes Einzelmodell errechnet (Tabelle 19). Da es per logistischer Regression für jedes Antibiotikum zwei signifikante Risikofaktoren gibt, besteht das Modell in der Gegenüberstellung aller Patienten mit mindestens einem dieser Risikofaktoren gegenüber den restlichen Patienten. Die korrespondierenden Ansprechraten wurden für diese Gruppen ebenfalls errechnet (Tabelle 20). Die Werte für die jeweilige Zweierkombination finden sich bereits unter Punkt 3.2.9 und die Fallzahlen für spezifische Kombinationen sind zu selten, um ein eigenes Modell zu rechtfertigen.

	Ciprofloxacin	Piperacillin mit Tazobactam	Cefuroxim	Cefpodoxim	Ceftazidim
Sensitivität	0,52	0,64	0,81	0,81	0,75
Spezifität	0,81	0,78	0,62	0,61	0,63
PLR	2,72	2,86	2,14	2,08	2,04
NLR	0,60	0,46	0,31	0,31	0,40

Für das allgemeine Modell haben sich zwei Risikofaktoren als Trennpunkt für eine Niedrig- und Hochrisikosituation bezüglich der Resistenzlage gezeigt, ein Vergleich mit diesen Werten ist daher gerechtfertigt. Es zeigt sich hierbei, dass die PLR und NLR Werte der Antibiotika-spezifischen Modelle allesamt etwas besser sind als die korrespondierenden Werte des allgemeinen Modelles für zwei oder mehr Risikofaktoren. Allerdings ist der Unterschied gering. Lediglich für Piperacillin mit gibt es mit 2,72 gegenüber 1,36 für die PLR einen deutlicheren Unterschied.

Tabelle 20 Ansprechraten für die Antibiotika-spezifischen Modelle mit und ohne Risikokonstellation

	1+ AB-spez. RF		Keine AB-spezifischen RF	
	%	n	%	n
Ciprofloxacin	46,8	47	84,4	90
Piperacillin mit Tazobactam	60,0	35	87,0	102
Cefuroxim	56,7	67	90,0	70
Cefpodoxim	61,2	67	91,4	70
Ceftazidim	74,1	58	93,7	79

Es zeigt sich beim Vergleich der Ansprechraten in Tabelle 20 mit denen der Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren im allgemeinen Modell gegenüber solche mit keinem oder einem Risikofaktor, dass die Ansprechraten vergleichbar sind. Sie unterscheiden sich nur im niedrigen einstelligen Bereich. Lediglich Piperacillin mit Tazobactam hat aufgrund der höheren PLR mit 60 % gegenüber 75 % eine niedrigere Ansprechraten in der Risikogruppe des spezifischen Modells. Aufgrund der Fallzahlen sind die Ansprechraten in der Gegengruppe (0 oder 1 Risikofaktor im allgemeinen Modell, kein Risikofaktor im spezifischen Modell) in beiden Modellen mit 83,9 % gegenüber 87 % jedoch wieder ähnlich.

3.2.12 Zystitis-Antibiotika und korrespondierende Ansprechraten

Zur Vollständigkeit wurden in Tabelle 16 auch für die typischen Zystitis-Antibiotika, soweit im Antibiogramm getestet, Empfindlichkeiten allgemein und in Abhängigkeit der oben genannten Risikofaktoren bestimmt.

Aus 137 Antibiogrammen wurden 69 auf Fosfomycin und 68 auf Nitrofurantoin getestet. Alle wurden auf Cotrimoxazol getestet. Für Fosfomycin lag die allgemeine Ansprechrate bei 88,4 %, für Nitrofurantoin bei 76,5 % und für Cotrimoxazol bei 63,2 % (siehe Tabelle 6).

Die Empfindlichkeit entwickelte sich in Abhängigkeit der Risikofaktoren analog zum Trend der Pyelonephritis-Antibiotika. Bei null Risikofaktoren hatte Fosfomycin eine Ansprechrate von 100,0 %, Nitrofurantoin von 80,0 % und Cotrimoxazol von 78,1 %. Bei Patienten mit genau einem Risikofaktor aus den oben genannten sieben hatte Fosfomycin eine Ansprechrate von 90,0 %, Nitrofurantoin von 76,2 % und Cotrimoxazol von 72,5 %. Bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren ist die Ansprechrate von Fosfomycin bei 82,4 %, für Nitrofurantoin bei 75,0 % und für Cotrimoxazol bei 45,5 %. Bei drei oder mehr Risikofaktoren sinkt Fosfomycin auf 80,0 %, Nitrofurantoin auf 56,3 % und Cotrimoxazol auf 40,0 % (Tabelle 21).

Tabelle 21 Ansprechraten in Abhängigkeit von Risikofaktoren (RF) bei Antibiotika zur Anwendung bei Zystitis

	allgemein	0 RF	1 RF	>= 2 RF	>= 3 RF
Fosfomycin (n = 69)	88,4 %	100,0 %	90,0 %	82,4 %	80,0 %
Nitrofurantoin (n = 68)	76,5 %	80,0 %	76,2 %	75,0 %	56,3 %
Cotrimoxazol (n = 137)	63,2 %	78,1 %	72,5 %	45,5 %	40,0 %

3.2.13 Therapiealgorithmus

Aus den oben erhobenen Ergebnissen wurde ein Therapiealgorithmus erstellt. Vorrangig orientiert sich dieser an den allgemeinen risikofaktorabhängigen Ansprechraten auf die verschiedenen Antibiotika.

Ergebnisse der Einzelfaktor- und Kombinationsanalysen, die stark vom allgemeinen Trend abweichen, wurden ebenfalls berücksichtigt. Imipenem als reine Reserve-Substanz wurde primär nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden auch Patienten mit drei Risikofaktoren nicht gesondert einbezogen, da bei sparsamem Einsatz von Imipenem keine Unterschiede in der Therapie zu Patienten mit zwei Risikofaktoren entstehen.

In Bezug auf Patienten mit keinerlei Risikofaktoren bewegen sich alle Antibiotika um 90 % Ansprechrate oder höher, jedoch liegen die Cephalosporine mit 97,7 % bis 100 % am höchsten. Bei Patienten die einen der sieben Risikofaktoren präsentieren, weisen alle Standard-Antibiotika Ansprechraten um 80% auf. Bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren sinken die Ansprechraten aller Antibiotika stark, mit Ausnahme von Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim, die sich beide um 75 % halten. Bei der differenzierten Betrachtung dieser Patienten zeigt sich, dass bei Patienten mit genau zwei Risikofaktoren sowohl Piperacillin mit Tazobactam als auch Ceftazidim eine Ansprechrate um 90 % zeigen, während für Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren diese stark sinkt.

Um den Algorithmus einfach zu halten, wählten wir für Patienten die einen beziehungsweise zwei oder mehr Risikofaktoren präsentierten dieselbe

Substanzklasse, da sich die Ansprechraten für beide Gruppen zwischen den Antibiotika jeweils als vergleichbar erwiesen. Da die Resistenzentwicklung bei Cephalosporinen und Ciprofloxacin höher ist und das Risiko einer *Clostridium difficile* Infektion steigt^{36, 37}, wurde aus Antibiotic Stewardship Gründen Piperacillin mit Tazobactam bevorzugt. Aus diesem Grund muss das besonders gute Ansprechen dieser Substanz bei Patienten mit vorheriger Antibiotika-Behandlung keine gesonderte Berücksichtigung finden. Dafür muss jedoch das schlechte Ansprechen bei Patienten aus Pflegeheimen, die kürzlich hospitalisiert waren, erwähnt werden.

Aus diesen Gründen empfehlen wir für Patienten mit einer Pyelonephritis in der lokalen ZNA:

- ein Cephalosporin (z.B. Cefuroxim oder Cefpodoxim) für Patienten ohne Risikofaktoren
- Piperacillin mit Tazobactam für Patienten mit mindestens einem Risikofaktor
- ein Cephalosporin der dritten Generation (Ceftazidim oder Cefpodoxim) bei Patienten aus Pflegeheimen, die innerhalb der letzten 30 Tage im Krankenhaus stationär waren.

Der Algorithmus ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

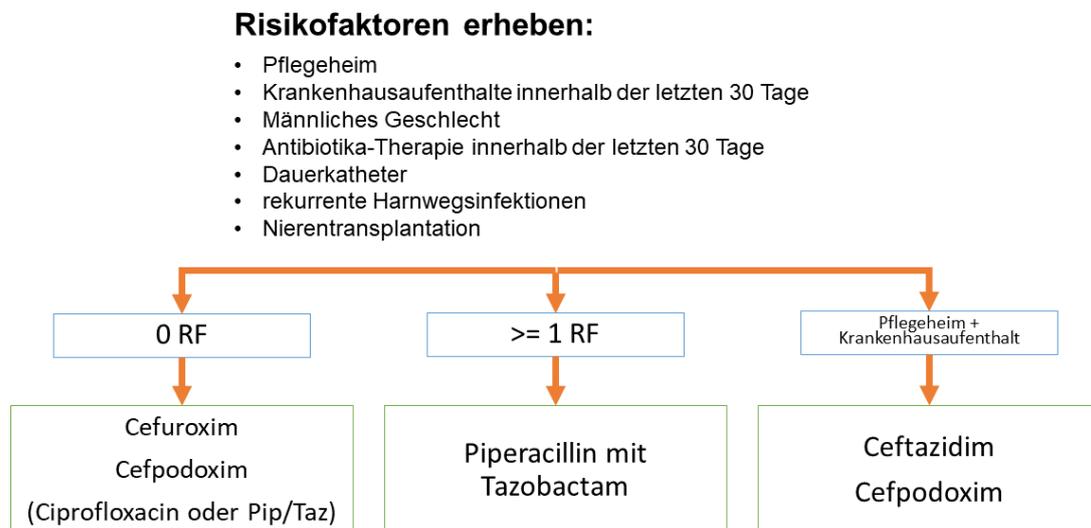
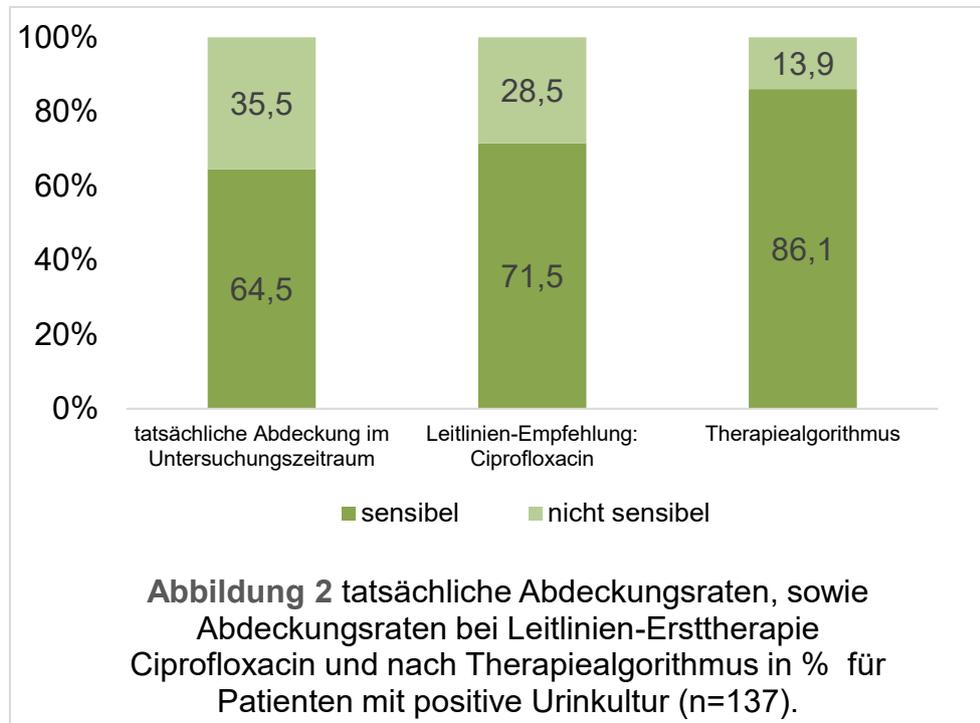


Abbildung 1 Therapiealgorithmus für die Zentrale Notaufnahme

Abkürzungen Pip/Taz = Piperacillin mit Tazobactam, RF = Risikofaktor

Die 137 Patienten mit positiver Urinkultur und Antibiogramm wurden in Bezug auf die erhaltene Therapie analysiert, um das Potenzial des Algorithmus bewerten zu können. Bei 124 Patienten wurde in der ZNA ein Antibiotikum angesetzt, dabei erhielten 33 Patienten ein Cephalosporin, 10 erhielten Piperacillin mit Tazobactam, 15 erhielten Ciprofloxacin und 54 erhielten Ampicillin mit Sultabactam. 80 Patienten (64,5 %) aus diesen 124 erhielten ein Antibiotikum, auf das sie (nachträglich) laut Antibiogramm empfindlich waren.

Wären alle Patienten mit der Erstlinien-Therapie der damals aktuellen Leitlinie, also Ciprofloxacin, behandelt worden, hätten 71,5% eine adäquate empirische Therapie erhalten. Bei Behandlung nach dem oben erläuterten Algorithmus hätten 107 von 124 (86,1 %) eine adäquate empirische Therapie erhalten (Abbildung 2).



3.3 Explorative Statistik zu Versorgungs-relevanten Parametern

Insgesamt wurden bei 460 Patienten 281 Urinkulturen abgenommen, das entspricht 61,0 %. Von diesen 281 Urinkulturen erbrachten 137 (48,8 % aller abgenommenen Urinkulturen) ein positives Ergebnis. In 106 Urinkulturen (38,3 %) konnten im Labor Hemmstoffe beziehungsweise Antibiotika nachgewiesen werden.

In 128 Fällen konnte rekonstruiert werden, zu welchem Zeitpunkt in der UMM die erste Dosis eines Antibiotikums verabreicht wurde. In 78,9 % dieser Fälle (n = 101) geschah dies vor Abnahme der Urinkultur und in lediglich 21,1 % (n = 27) nach der Abnahme. Über die restlichen Patienten lässt sich keine Aussage treffen.

Bei 240 Urinkulturen liegen Daten zum Abnahme-Ort vor. 71 von diesen (29,6 %) wurden bereits in der ZNA abgenommen, weitere 169 (70,4 %) erst kurz danach auf Station. Bei 123 Patienten (26,8 % aller Patienten) wurde nachweislich die erste Dosis eines Antibiotikums bereits in der ZNA verabreicht.

Bei 284 (69,1 %) Patienten erfolgte eine stationäre Aufnahme. Nur 116 (28,2 %) wurden nach Behandlung in der ZNA nach Hause entlassen, weitere 11 Patienten (2,7 %) verließen die ZNA gegen ärztlichen Rat.

Bei den stationär behandelten Patienten erfolgte in 106 Fällen (37,3 %) mindestens eine Umstellung der antibiotischen Therapie des HWI im Vergleich zur initialen Empfehlung der ZNA.

Im nächsten Schritt wurden die Patienten mit positiver Urinkultur mit Patienten verglichen, deren Urinkultur ein negatives Ergebnis lieferte.

Die Übersicht ist in Tabelle 22 dargestellt.

	Urinkultur positiv		Urinkultur negativ		p-Wert	N Daten
	N	%	N	%		
Durchschnittliche Zeit bis UK-Abnahme	0,55 Tage	0,9 (SD)	0,97 Tage	1,3 (SD)	0,0022	281
Hemmstoff in UK nachgewiesen	27	19,7	79	56,8	< 0,0001	276
AB erst nach UK-Abnahme	25	55,6	2	6,5	< 0,0001	76

UK: Urinkultur; AB: Antibiotikum, ZNA: Zentrale Notaufnahme

Alle untersuchten Faktoren haben eine signifikante Korrelation zu der Rate an positiven Urinkulturen. Bei Patienten mit einer positiven Urinkultur wurde diese im Durchschnitt nach 0,55 Tagen beziehungsweise etwa 13 Stunden abgenommen, bei Patienten mit negativer Urinkultur nach durchschnittlich 0,97 Tage beziehungsweise etwa 23 Stunden. Dies entspricht beinahe einem halben Tag früher.

Mit 19,7 % gegenüber 56,8 % waren Hemmstoffe signifikant seltener in positiven Urinkulturen nachweisbar. Ein ähnliches Bild liefert der Blick auf den Zeitpunkt der Antibiotika-Gabe bei Patienten mit Urinkultur. 55,6 % der Patienten mit positiver Urinkultur, jedoch nur 6,5 % der Patienten mit negativer Urinkultur erhielten nachweislich ihr Antibiotikum erst nach erfolgreicher Abnahme der Urinkultur.

Die Liegedauer bei stationären Patienten bewegte sich um durchschnittlich 9,7 +/- 6,6 Tage. Der Median lag bei 8 Tagen. Das erste Quartil endet bei 5 Tagen, das vierte Quartil beginnt bei 12 Tagen.

Wir untersuchten welche Faktoren die Liegedauer beeinflussen. Eine Übersicht ist in Tabelle 23 dargestellt.

	Liegedauer in Tagen		p-Wert
	ja	nein	
Positive Urinkultur	9,5	9,8	0,7304
Antibiotika-Umstellung erfolgt	11,0	8,8	0,0075
Leukozyten im Blut bei Aufnahme auffällig (< 4 /nl oder > 12 /nl)	9,6	9,7	0,9246
Auffällige Körpertemperatur bei Aufnahme (< 35,5 °C oder > 38 °C)	9,4	9,8	0,5629
GFR < 15 ml/min (nach MDRD)	16,3	9,5	0,0040
anamnestisch Niereninsuffizienz	11,6	9,2	0,0506
Dauerkatheter	8,9	9,8	0,4691
rezidivierende HWI	9,1	9,8	0,3757
Diabetes	9,9	9,5	0,7134
Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage	8,5	9,1	0,1744
Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage	10,7	9,3	0,1719
Pflegeheim-Herkunft	8,6	9,9	0,2169

Nur zwei der Faktoren zeigten eine signifikante Korrelation. Eine im Verlauf des stationären Aufenthaltes erfolgte Umstellung der antibiotischen Therapie führte zu einer erhöhten Liegedauer von 11,0 Tagen gegenüber 8,8 Tagen ($p = 0,0075$).

Patienten mit einer GFR < 15 ml/min hatten ebenfalls eine signifikant erhöhte Liegedauer mit 16,3 Tagen gegenüber 9,5 Tagen ($p = 0,0040$). Patienten, die anamnestisch von einer Niereninsuffizienz berichteten, hatten ebenfalls eine längere Liegedauer mit 11,6 Tagen gegenüber 9,2 Tagen. Dieser Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,0506$).

Alle weiteren untersuchten Faktoren, auch die zuvor als Risikofaktoren für Resistenzen herausgestellten Parameter, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes.

Kontinuierliche Parameter wurden mithilfe einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht (Tabelle 24). Analog zu den Ergebnissen der t-Tests zeigt die Nierenfunktion eine signifikante Assoziation zur Liegedauer. Das Serum-Kreatinin korreliert positiv ($r = 0,15883$; $p = 0,0111$) und die GFR negativ ($r = -0,13472$; $p = 0,0296$) mit der Liegedauer.

Das CRP korreliert ebenfalls positiv mit der Liegedauer mit $r = 0,20910$ ($p = 0,0008$). Alter und die Leukozytenzahl im Blut korrelieren nicht signifikant mit der Liegedauer.

		Alter	Leukozyten	GFR	Serum-Kreatinin	CRP
Liegedauer	Pearson r	0,05747	-0,02646	-0,13472	0,15883	0,20910
	p-Wert	0,3551	0,6747	0,0296	0,0111	0,0008

4 DISKUSSION

4.1 Einschätzung des Patientenkollektivs und Bewertung der Übertragbarkeit

Bevor die Ergebnisse der Studie im Einzelnen diskutiert werden, wird zunächst das Patientenkollektiv mit seinen Charakteristiken näher beleuchtet. In diesem Kontext wird ebenso die Übertragbarkeit der Ergebnisse exploriert.

4.1.1 Patientencharakteristiken im Vergleich

Bei Betrachtung der allgemeinen deskriptiven Statistik gibt es einige Auffälligkeiten. So ergibt sich bei Betrachtung der demographische Parameter der Grundgesamtheit ($n = 460$) wie auch der Patienten mit positiver Urinkultur ($n = 137$) der Verdacht, dass der Anteil an Pflegeheim-Bewohnern, vorherigen Krankenhausaufenthalten, Dauerkatheter-Versorgung, Nierentransplantationen, wiederkehrenden HWI und antibiotischer Vorbehandlungen im Patientenkollektiv hoch ist. Ebenso scheint das mediane Alter sehr hoch, und der Anteil weiblicher Patienten verhältnismäßig niedrig zu liegen. Daher ergibt sich so bereits der Verdacht, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv nicht nur eine ungewöhnliche Demographie aufweist, sondern auch überdurchschnittlich kranke Patienten mit vielen Risikofaktoren enthält. Um diese Vermutung näher zu ergründen und gleichzeitig die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu bewerten, bietet sich ein Vergleich dieser Patientencharakteristiken innerhalb der Studie, sowie mit ähnlichen Studien an.

Im Vergleich zwischen der Patientengruppe mit positivem Urinkultur-Ergebnis und den 323 übrigen Patienten ohne Ergebnis (entweder in Form einer negativen Urinkultur oder fehlender Anlage einer Urinkultur) zeigen sich signifikante Unterschiede. In der Gruppe mit positiver Urinkultur gibt es verhältnismäßig mehr ältere Patienten. Ebenso stammten die Patienten mit positiver Urinkultur signifikant häufiger aus Pflegeheimen oder waren kürzlich hospitalisiert. Alle erhobenen Daten zur medizinischen Vorgeschichte, wie Dauerkatheter, Diabetes und rezidivierenden HWI, zeigten sich bei den untersuchten Patienten mit positiver Urinkultur ebenfalls signifikant häufiger. Lediglich in Bezug auf vorherige Antibiotika-Therapie konnte kein Unterschied festgestellt werden. Der Unterschied bezüglich des Anteils an Nierentransplantations-Patienten zeigte sich nicht signifikant.

Möglicherweise erklärt sich der Unterschied damit, dass in der ZNA Urinkulturen von vorneherein bevorzugt bei Patienten mit mehr Komorbiditäten oder Symptomen angelegt wurden. Patienten mit einem unkomplizierten HWI sollen laut Leitlinie keine Resistenztestung erhalten³⁸. Nachträglich kann jedoch nicht bewertet werden, ob es sich um Leitlinien-adhärentes Handeln oder eine unbewusste Vorselektion nach subjektiver Einschätzung des Behandelnden handelte. Zur Beurteilung der Resistenzsituation wären vollständige Resistenzdaten zu bevorzugen gewesen. Insgesamt 184 Patienten erhielten im Untersuchungszeitraum keine Urinkultur in der ZNA.

Unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Risikoprofils ist auch nicht gegeben, dass die Resistenzsituation bei Patienten, die kein Urinkulturergebnis haben, komplett den hier präsentierten Ergebnissen entspricht.

So könnten sich bereits im Studiensetting Einschränkungen der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf alle Patienten der ZNA ergeben.

Andererseits kann argumentiert werden, dass aufgrund der niedrigeren Rate an Pyelonephritiden in der Gruppe ohne Urinkulturen eine Übertragung der Ergebnisse von vorneherein in weniger Fällen indiziert ist. Möglicherweise würden sich bei einem reinen Vergleich der Patienten mit Pyelonephritis ein Teil der Unterschiede bezüglich der deskriptiven Parameter wieder reduzieren.

Im Vergleich zu ähnlichen Studien, die Patienten mit Harnwegsinfektionen in Notaufnahmen untersuchen, zeigen sich ebenfalls Unterschiede.

Faine et al. untersuchten Patienten die zwischen Juli 2011 und Juli 2012 die Notaufnahme eines amerikanischen Krankenhauses wegen eines HWI aufsuchten. Diese Patienten hatten ebenfalls alle eine positive Urinkultur. Auch wenn keine Aussage über die Signifikanz von Unterschieden getroffen werden kann, fällt auf, dass die Patienten dieser Studie mit durchschnittlich 46,1 gegenüber 72,1 Jahren deutlich jünger waren. Ebenso betrug der Anteil an Männern mit 16,4 % weniger als die Hälfte von 41,6 % in unserer Studie. Bei Faine et al. stammten 5,6 % der Patienten aus einem Pflegeheim, in unserem Kollektiv 19,7 %. Auch in Bezug auf Diabetes (18,1 % gegenüber 34,3 %) und Dauerkatheter (4,2 % gegenüber 16,1 %) zeigen sich niedrigere Zahlen bei Faine. Lediglich die Werte für Hämodialyse (2,8 % gegenüber 2,9 %) und vorherige Hospitalisierungen (18,6 % gegenüber 24,1 %) sind vergleichbar. Jedoch schlossen Faine et al. alle Hospitalisierungen in einem 3-Monatszeitraum anstatt der 30 Tage in unserer Studie ein³³.

Auch Khawcharoenporn et al. untersuchten Patienten mit HWI in einer amerikanischen Notaufnahme. Mit einem medianen Alter von 38 Jahren und einem Frauen-Anteil von 83 % gegenüber 58,4 % sind auch hier die Patienten deutlich jünger und häufiger weiblich. Neben einer halb so hohen Rate an Diabetes (17 % gegenüber 34,3 %) gab es jedoch mit 3 % gegenüber 2,9 % genauso oft Nierentransplantations-Patienten und mit 34 % gegenüber 21,9 % deutlich häufiger HWI in der Vorgeschichte. Außerdem beträgt bei Khawcharoenporn et al. der Anteil an Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung innerhalb der letzten drei Monate 26 %. In dieser Studie betrug der innerhalb der letzten 30 Tage 16,4 %¹⁰.

Filiatrault et al. untersuchten Patientinnen mit HWI in einer kanadischen Notaufnahme. Ihre Pyelonephritis-Patientinnen haben ein Durchschnittsalter von 41 Jahren und nur 11 % Patienten gegenüber 78,1 %, die über 65 Jahre alt sind. 15,6 % haben ein Antibiotikum innerhalb der letzten drei Monate eingenommen (gegenüber 16,4 % in den letzten 30 Tagen), 20,1 % gegenüber 21,9 % hatten eine HWI innerhalb des letzten Jahres. Jedoch haben nur 10,1 % innerhalb der letzten vier Wochen ein Krankenhaus besucht, im Vergleich zu 24,1 % in dieser Studie²⁷.

Als letzter Vergleichswert dient eine Studie von Talan et al., die Pyelonephritis-Patienten in einer kalifornischen Notaufnahme betrachtete. Auch dort lag das mediane Alter bei nur 43 Jahren, 9,5 % der Patienten waren männlich. 10 % erhielten eine Antibiotika-Therapie innerhalb von zwei Tagen vor der Vorstellung, weitere 10 % innerhalb der letzten 2 Monate. 34 % gegenüber 21,9 % in unserer Studie hatten mindestens einen vorhergehenden HWI²¹.

In der Summe zeigen diese Studien, dass die HWI-Patienten der ZNA der UMM im Durchschnitt nicht nur deutlich älter und häufiger männlich sind. Im Vergleich von Vorerkrankungen und Faktoren, die auf Assoziation zu Resistenzen untersucht

wurden, zeigen die Mannheimer Patienten in der Regel gleich oft oder häufiger das jeweilige Merkmal.

Parameter wie vorherige Antibiotika-Therapie und Krankenhausaufenthalte wurden unter Umständen nicht in allen Studien gleich zuverlässig gemessen und es fanden unterschiedliche Zeitkriterien in den Studien Anwendung.

Über die Gründe für das hohe Durchschnittsalter der Patienten in der UMM kann ebenfalls nur gemutmaßt werden. Möglicherweise liegt dem ein kulturell anderes Nutzungsverhalten von Notaufnahmen im Vergleich zu niedergelassenen Ärzten zugrunde, dass dazu führt, dass in Nordamerika jüngere Patienten mit wenigen Komorbiditäten eher eine Notaufnahme besuchen als in Deutschland.

In der Zusammenschau lässt sich jedoch annehmen, dass die in unserer Studie untersuchten Patienten nicht nur älter sind, sondern auch gleich häufig oder sogar häufiger Komorbiditäten und Risikofaktoren aufweisen als vergleichbare Studienpopulationen aus anderen Untersuchungen.

4.1.2 Resistenzraten und Erregerspektrum im Vergleich

Ein weiterer, wichtiger Aspekt zur Bewertung der Übertragbarkeit ist die Resistenz- und Erregersituation. In unserem Patientenkollektiv waren die allgemeinen Ansprechraten insgesamt niedrig. Dies bestätigt sich auch im Vergleich zu anderen Studien. Beispielhaft stehen Daten von Khawcharoenporn et al.¹⁰, Filiatraut et al.²⁷ und Huang et al.³⁹, sowie die der damaligen wie aktuellen deutschen Leitlinie zugrundeliegenden Daten der ARESK Studie⁴⁰, als Vergleich zur Verfügung.

So lag die Ansprechrate gegenüber Ciprofloxacin, einem der wichtigsten Erstlinien-Therapeutika bei HWI, in unserem Kollektiv bei 71,5 %. Dieser Wert liegt über den Werten von Huang et al. aus Südtaiwan, die für Levofloxacin eine Ansprechrate von 44,9 % angaben, jedoch unter dem Wert aus den USA mit 83 % für Levofloxacin und aus Kanada mit 81,5 % für Ciprofloxacin. In der Leitlinie wird eine Ansprechrate von 92,3 % für Ciprofloxacin zugrunde gelegt.

Auch unter den Cephalosporinen zeigen sich Unterschiede. Das Zweit-Generations Cephalosporin Cefuroxim erreichte unter den von uns untersuchten Patienten eine Ansprechrate von 73,7 %, während Khawcharoenporn von 95 %, Huang von 54,7 % und die ARESK Studie von 89,2 % berichten. Bei den Dritt-Generations Cephalosporinen ließ sich für unsere Leitsubstanz Ceftazidim eine Ansprechrate von 85,4 % feststellen. Huang berichtet für dieselbe Substanz 56,8 %. Khawcharoenporn et al. testeten stattdessen Ceftriaxon, und errechneten hierfür eine Ansprechrate von 95 %. Die ARESK Studie liefert keine Daten zu Cephalosporinen der dritten Generation.

Für das nicht mehr zeitgemäße Ampicillin mit Sulbactam konnten wir eine Ansprechrate von 54,7 % feststellen. Diese liegt nahe an der taiwanesischen Ansprechrate von 40,5 %. Khawcharoenporn und die ARESK Studie untersuchten lediglich Amoxicillin mit Clavulansäure, konnten dort jedoch eine Ansprechrate von 92 % beziehungsweise 87 % finden.

Zusammenfassend ergibt sich das Bild einer schwierigen lokalen Resistenzsituation. Die Werte sind nicht so niedrig wie in Hochrisikoländern, wie beispielsweise Taiwan. Jedoch liegen die Ansprechraten deutlich unter denen, die für die deutsche Leitlinie als Grundlage angesetzt werden. In vergleichbaren Studien aus Notaufnahmen der westlichen Welt werden ebenfalls höhere Ansprechraten berichtet. Die

Zusammenschau dieser Daten legt außerdem bereits die Vermutung nahe, dass Leitlinien-konforme Therapie ohne lokale Überwachung und Einbeziehung der Resistenzlage in der ZNA der UMM keinen ausreichenden Erfolg in Bezug auf die empirische Therapie liefert.

Das Erregerspektrum zeigt wenig Überraschungen. Der häufigste Erreger war *Escherichia coli*, danach folgt mit Abstand *Klebsiella pneumoniae*. Im Verhältnis zu den Daten von unkomplizierten Zystitiden bei Frauen der ARESC Studie traten in unserer Studie mit jeweils 5,1 % allerdings Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa* vermehrt auf. Insbesondere letzterer Keim hat bei unkomplizierten Infektionen sonst nur einen geringen Stellenwert, präsentiert jedoch häufig eine ungünstige Resistenzsituation.

Weiterhin ergab unsere Studie einen Erreger-Anteil von 5,8 %, die als SCPC klassifiziert werden können. Das heißt, dass sie simultan gegenüber allen in unserer Studie getesteten Antibiotika-Klassen (Ciprofloxacin, Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim) resistent waren. 36,5 % der Erreger konnten nach der Definition des Europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle als multiresistent bezeichnet werden, wobei diese Definition auch Resistenzen gegenüber Antibiotika einbezieht, die in der Praxis der HWI-Behandlung wenig Anwendung finden.

Da viele Studien jedoch MDR nicht nach dieser Definition klassifizieren, sondern speziell ESBL-Erreger oder die in Deutschland gebräuchliche MRGN Definition identifizieren, existieren nur wenig Vergleichswerte. ESBL-Erreger sind eine Vorstufe zu MRGN-Erregern, es kann geschätzt werden, dass ESBL häufiger ist als 3MRGN. 3MRGN bezieht im Vergleich zu der bei uns erhobenen Definition SCPC statt Piperacillin mit Tazobactam nur Piperacillin ein¹³. Es ist somit durchaus vergleichbar. Kresken et al. fanden in deutschen Urinproben 8,0% ESBL bildende Erreger¹². Faine et al. fand in den USA für ESBL, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* und VRE zusammen einen Anteil von 6,7% bei allen Patienten³³. Das RKI berichtet für das Jahr 2014 für *E. coli* eine ESBL-Rate von 5,4 % im ambulanten Bereich¹³ und 8,9 % im stationären Bereich⁴¹, jedoch nicht auf HWI begrenzt.

Zusammenfassend bewegt sich die Erregerverteilung innerhalb des Erwartungsrahmens. Der Anteil multiresistenter Erreger ist nicht optimal vergleichbar. Es kann jedoch von einer hohen Rate an multiresistenten Erregern ausgegangen werden, sodass die Übertragbarkeit in Bezug auf einige andere Settings leicht einschränkt ist.

4.1.3 Übertragbarkeit

Unter Berücksichtigung der obigen Vergleiche ergibt sich der Verdacht, dass unsere Patientenpopulation überdurchschnittlich viele Risikofaktoren und Komorbiditäten, sowie Resistenzen aufweisen. Die weiteren Ergebnisse müssen vor diesem Hintergrund interpretiert werden.

Es ist unklar, ob die in unserer Studie festgestellten Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Ansprechraten auch in einem Umfeld mit gesünderen Patienten und niedrigen Resistenzraten gelten. Da viele andere Studien, die in der Einleitung bereits referenziert wurden, einen Zusammenhang zwischen ähnlichen Risikofaktoren und Resistenzen wie in unserer Studie herstellen, ist diese Annahme jedoch nicht

unbegründet. Abschließend kann dies allerdings nur in multizentrischen, prospektiven Studien bewertet werden.

Doch auch in einem ähnlichen Setting, wie unserem eigenen, kompletten Patientenkollektiv, muss bei der Übertragung der Ergebnisse auf alle Patienten berücksichtigt werden, dass die Grundgesamtheit prozentual mehr Patienten ohne Risikofaktoren und damit vermutlich auch weniger Resistenzen einschließt.

Eine Übertragbarkeit auf andere Notaufnahmen sollte das dortige lokale Patientenkollektiv und die Resistenzsituation berücksichtigen. Eine Ausweitung der Ergebnisse auf ambulante Settings, wie z.B. Hausärzte mit einem hohen Anteil an unkomplizierten, pan-sensiblen Zystitiden, ist nicht anzuraten.

4.1.4 Weitere Einschränkungen in Bezug auf die deskriptive Statistik

Neben dem bereits genannten Verdacht einer Vorselektion von Patienten in der ZNA in Bezug auf die Abnahme von Urinkulturen, gibt es noch andere Faktoren, die bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

So ergeben sich beispielweise bei der Betrachtung der Laborwerte höhere Anteile an Patienten mit einer niedrigen GFR als Patienten mit anamnestisch bekannter Niereninsuffizienz. Ein Anteil an Erstdiagnosen ist durchaus möglich, jedoch ist ebenso von einer unzureichenden Dokumentation von Vordiagnosen auszugehen.

Ebenso sind HWI-typische Symptome wie Dysurie, Algurie, Pollakisurie, Flankenschmerzen und Unterbauchschmerzen vergleichsweise selten dokumentiert. Stattdessen stützt sich die Diagnose in der klinischen Praxis häufig auf das Ergebnis der Urinuntersuchung. Diese hat insgesamt eine gute diagnostische Aussagekraft. Der diagnostische Wert wäre jedoch unter Einbezug der Klinik höher^{38, 42, 43}.

Für diesen Umstand gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Insgesamt haben die Patienten in dieser Studie ein hohes Durchschnittsalter. Ältere Patienten neigen dazu, seltener typische Symptome bei einem HWI zu zeigen. Stattdessen bilden sie atypische Symptome aus, wie Exsikkose und Verwirrtheit⁴⁴. Dieser Ansatz wird dadurch unterstützt, dass fast 30 % der Patienten dokumentiert exsikkiert waren. Alternativ ist es auch möglich, dass die Symptome zwar aufgetreten sind, aber nicht in jedem Fall vollständig dokumentiert wurden. Das Phänomen, dass Symptome bei HWI nicht vollständig dokumentiert werden, konnten einige Autoren in ihren Häusern bereits in Studien nachweisen⁴⁵.

Alle Daten für diese Studie wurden retrospektiv gesammelt, nachdem sie zuvor von den Ärzten der ZNA erhoben wurden. Es besteht keine Garantie, dass alle ausgewerteten Parameter vollständig erhoben wurden. Dies bewirkt tendenziell jedoch eher eine Verzerrung hin zu gesund wirkenden Patienten, da Daten über Symptome oder Komorbiditäten verloren gehen.

4.2 Risikofaktoren und Güte

4.2.1 Die Risikofaktoren

Unsere Studie ist eine der ersten dieser Art, die Risikofaktoren für Resistenzen bei HWI in Deutschland identifiziert. In den exakten Tests nach Fisher zeigten sich acht Faktoren signifikant. In der folgenden logistischen Regression zeigte sich kein signifikantes Risiko durch auffällige Blut-Leukozyten-Werte, sodass sich insgesamt sieben Risikofaktoren ergaben: Männliches Geschlecht, Pflegeheim-Herkunft, Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage, Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage, rezidivierende HWI, Nierentransplantation und Dauerkatheter.

Über die pathophysiologischen Zusammenhänge einiger Risikofaktoren kann in diesem Zusammenhang nur gemutmaßt werden. Es ist bekannt, dass einige Antibiotika, wie Fluorchinolone und Cephalosporine die Resistenzraten von Bakterien erhöhen³⁷. Ein erhöhtes Risiko bei vorheriger Antibiotika-Einnahme erscheint somit nachvollziehbar.

Bei rezidivierenden HWI besteht möglicherweise auch eine Selektion resistenter Erreger durch wiederholte Therapie mit Antibiotika.

Menschen, die kürzlich hospitalisiert waren oder in einem Pflegeheim leben, können in diesen Einrichtungen vermehrt resistenten Erregern ausgesetzt sein und selbst mit diesen infiziert oder kolonisiert werden. Diese These wird unterstützt durch Studien, die höhere Raten an (asymptomatischen) ESBL-Trägern in Pflegeheimen zeigen^{46, 47}. Außerdem konnte eine Häufung identischer ESBL-Klone in Pflegeheimen nachgewiesen werden⁴⁷. Hierdurch ergibt sich ebenfalls der Verdacht einer gemeinsamen Infektionsquelle oder zwischenmenschlicher Verbreitung in Pflegeheimen.

Eine Nierentransplantation geht mit einer Immunsuppression einher und Dauerkatheter bieten Erregern einen Weg entlang der ableitenden Harnwege in die Blase. Beide sind daher bekannte Risikofaktoren für den Erwerb eines HWI. Im zweiten Fall gibt es sogar den eigenständigen Begriff des Katheter-assoziierten HWI⁴⁸. Der Zusammenhang zu resistenten Erregern offenbart sich jedoch nicht so offensichtlich und bleibt pathophysiologisch unklar. Im Fall der Nierentransplantation könnte der vermehrte Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe mit ursächlich sein (s.u.).

Gründe für die, auch in anderen Studien festgestellte, erhöhte Rate resistenter Erreger bei Männern sind ebenfalls nicht ausreichend erforscht.

Bereits in der Einleitung wurde auf eine Vielzahl von Studien Bezug genommen, die Risikofaktoren für die Entwicklung einer bestimmten Antibiotika-Resistenz, ESBL oder andere Definitionen von Multiresistenz untersuchten. Auch wenn diese Studien in der Regel nur einzelne Resistenzen untersuchten, so lässt sich in ihnen trotzdem Rückhalt für die in unserer Studie identifizierten Risikofaktoren finden.

Eine Ausnahme stellt lediglich der Faktor Nierentransplantation dar, der in diesem Kontext erstmals in dieser Studie als Risikofaktor beschrieben wurde. Patienten nach einer Nierentransplantation werden jedoch häufig in spezialisierten Zentren behandelt, sodass es nicht unerwartet ist, dass viele Studien nicht die Möglichkeit haben, diesen Risikofaktor zu untersuchen.

Studien die sich speziell mit nierentransplantierten Patienten beschäftigen, konnten jedoch Erkenntnisse gewinnen, die eine Risikokonstellation nach einer Nierentransplantation zu unterstützen scheinen. Samanipour et al. fanden hohe MRSA, VRE und Fluorchinolon-Resistenzraten bei Patienten nach einer Nierentransplantation⁴⁹. Origüen et al. zeigten eine deutliche Zunahme der ESBL- und

Multiresistenz-Rate unter Patienten mit Nierentransplantation innerhalb der letzten 15 Jahre⁵⁰. Bodro et al. stellten zusätzlich fest, dass HWI bei Patienten mit Nierentransplantation häufig rezidivieren. Als Risikofaktor dafür identifizierten sie eine Infektion mit multiresistenten Erregern, klassische HWI-Risikofaktoren wie weibliches Geschlecht und Diabetes mellitus zeigten keine Assoziation⁵¹. Pouladfar et al. fanden hohe Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen bei Patienten nach einer Nierentransplantation und diskutierten die postoperative Prophylaxe mit dem Drittgenerations-Cephalosporin Cefixim als Ursache⁵². Rani et al. konnten zeigen, dass das urogenitale Mikrobiom bei Patienten nach einer Nierentransplantation stärker zur Resistenzbildung neigt, unter Umständen im Kontext einer antibiotischen Prophylaxe⁵³.

Es gibt jedoch auch Unterschiede zu anderen Studien. Einige Faktoren, wie Diabetes und Hämodialyse zeigten in unserem Kollektiv keine erhöhte Assoziation zu Resistenzen oder Multiresistenz. Einige Faktoren, die in anderen Studien untersucht wurden, konnten in unserem Setting mangels Daten nicht untersucht werden. Dies umfasst z.B. Art und Umfang des Fleischkonsums, Kontakt zu Menschen aus Risikoländern für resistente Erreger, eine Anstellung im Gesundheitswesen, Kontakt zur Landwirtschaft, Familienmitglieder mit resistenten Erregern, ambulante Chemo- und Infusionstherapien und ambulante Wundtherapie.

Ein Alleinstellungsmerkmal unserer Studie gegenüber anderen Studien ist, dass wir nicht nur ein einzelnes Antibiotikum oder ESBL untersuchten, sondern mehrere Standardantibiotika, sowie Multiresistenz. Dadurch entsteht ein vollständigeres Bild der Risikokonstellation in der ZNA der UMM. Ebenso ergibt sich die Möglichkeit, die Resistenzprofile unterschiedlicher Antibiotika zu vergleichen.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die gleich mehrere Antibiotika in Bezug auf Risikofaktoren untersuchten. Hierbei ergaben sich jedoch bereits sowohl Risikofaktoren, die sich auf mehrere Antibiotika bezogen, wie auch solche, die nur für einzelne Antibiotika resistent sind.

Auch wenn man verschiedene Studien, die sich mit einem einzelnen Antibiotikum befassen, vergleicht, ergeben sich Unterschiede zwischen verschiedenen Antibiotika. Allerdings ergeben sich auch für die selbe antibiotische Substanz sehr verschiedene Ergebnisse zwischen verschiedenen Studien, sodass die Validität eines solchen Vergleiches mit Vorsicht zu betrachten ist.

Für die Ursache der unterschiedlichen Risikofaktoren zwischen verschiedenen Antibiotika und Formen der Multiresistenz in unserer Studie können grundsätzlich Vermutungen angestellt werden. Wie bereits erwähnt, gibt es insbesondere für Fluorchinolone und Cephalosporine Studien, die zeigen, dass der Einsatz solcher Substanzen eine Resistenzentwicklung in Bakterien induziert³⁷. Der Schluss, dass eine Antibiotika-Therapie in der jüngeren Vorgeschichte speziell ein erhöhtes Risiko für eine solche Resistenz darstellt, liegt daher grundsätzlich nahe. Wie bereits dargestellt, besteht grundsätzlich auch für die meisten anderen Risikofaktoren ein Erklärungsansatz, der dessen Risikopotenzial darlegt. Jedoch lässt sich daraus nicht schlussfolgern, warum ein bestimmter Risikofaktor beispielsweise mit einer Cephalosporin-Resistenz, jedoch nicht einer Ciprofloxacin-Resistenz assoziiert ist, oder umgekehrt.

Viele Unterschiede lassen sich nicht abschließend erklären. Außerdem gab es viele Faktoren, die auch in der logistischen Regression eine Assoziation zeigten, die jedoch

knapp nicht das Signifikanzniveau von 5 % erreichte. Schlussendlich ist keine ausreichende Erklärung der Ergebnisse in Hinblick auf die Verteilung möglich.

Relativ sicher scheint jedoch, dass sich die Risikoprofile einzelner Antibiotika untereinander unterscheiden. Es scheint dabei aber auch Faktoren mit einem breiteren und größeren Einfluss, z.B. auf mehrere Antibiotika, zu geben. Es ergibt sich die Frage, ob eine detaillierte Trennung von Risikoprofilen für einzelne Antibiotika sinnvoll ist. Aktuell wird dies beispielsweise in Form des "Fluoroquinolone Resistance Score" umgesetzt. Dieser stammt aus dem Bereich der Blutbahn-Infektionen und berücksichtigt in unterschiedlicher Gewichtung männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Pflegeheim-Unterbringung, ambulante Prozeduren innerhalb des letzten Monats, sowie Fluorchinolone-Einnahme innerhalb der letzten 3 und 6 Monate. In einer modifizierten Form zeigte er außerdem ein gutes Diskriminationsvermögen bei Patienten mit kompliziertem HWI⁵⁴.

Der Frage, ob solche Einzelmodelle einem gemeinsamen Modell überlegen sind, wurde ebenfalls in dieser Studie nachgegangen und wird nachfolgend diskutiert.

4.2.2 Ansprechraten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie stellen die errechneten Ansprechraten in Abhängigkeit der bestehenden Risikofaktoren dar. Sie können als die praktische Umsetzung und Bewertung der Risikofaktoren gesehen werden. Durch sie kann unsere eingangs gestellte Hypothese bewertet werden, ob durch Risikofaktoren die Unterscheidung einer Niedrig- und Hochrisikosituation für Resistenzen möglich ist.

Für diese Übersicht wurden alle in den zuvor durchgeführten logistischen Regressionen erhaltenen Risikofaktoren zusammengenommen und gleichwertig im Hinblick auf die verschiedenen Antibiotika angewandt. Das bedeutet, dass die Ansprechraten nicht für jedes Antibiotikum nur mit den spezifischen Risikofaktoren aus der eigenen logistischen Regression berechnet wurden, sondern dass alle Risikofaktoren für alle Antibiotika zugrunde gelegt wurden. Prinzipiell sind höhere Ansprechraten als besser anzusehen, wenn möglich sollte außerdem ein Wert über 90 % bei der Wahl einer empirischen Therapie zur Behandlung einer Pyelonephritis angestrebt werden⁹.

Es ergibt sich, dass für Patienten ohne Risikofaktoren alle Antibiotika bis auf Piperacillin mit Tazobactam bei Ansprechraten über 90% liegen und für Piperacillin mit Tazobactam bei immer noch 87,8 %. Sie haben eine umfassend gute Resistenzlage, die prinzipiell die Anwendung aller getesteten Antibiotika gewährt, jedoch insgesamt Cephalosporine bevorzugt.

Für Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren ist die Resistenzsituation deutlich schlechter. Imipenem bleibt mit 91,1 % als Reservemedikament weiterhin eine sehr gute Wahl. Unter den Erstlinien-Antibiotika stellen dagegen nur noch Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam mit Werten um 75 % eine valide Option dar, die restlichen Cephalosporine und Ciprofloxacin liefern dagegen Werte von 60 % und niedriger und eignen sich realistisch nicht mehr zur empirischen Therapie.

Patienten mit genau einem Risikofaktor positionieren sich in der Mitte. Alle Antibiotika haben bereits erniedrigte Ansprechraten, doch die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen sind kaum ausgeprägt, sodass sich alle Wirkstoffe bei Werten um 80 % bewegen. Insofern können hier alle Substanzen prinzipiell gleichwertig

verwendet werden, auch wenn die Ansprechraten nicht das gewünschte Niveau von 90 % oder höher erreichen.

Für Gentamicin zeigen sich prinzipiell auf allen Risikoebenen gute Ansprechraten. Aufgrund des ungünstigen Risikoprofils wird von einem primären Einsatz bei HWI in der UMM derzeit abgesehen.

Eine Differenzierung von zwei oder mehr Risikofaktoren in zwei und drei bringt dagegen wenig Nutzen. Für Patienten mit genau zwei Risikofaktoren ergeben sich sehr gute Werte für Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam und im Vergleich dazu schlechtere Werte für die restlichen Cephalosporine und Ciprofloxacin. Für drei oder mehr Risikofaktoren ergibt sich dasselbe Muster wie für zwei oder mehr Risikofaktoren, lediglich mit niedrigeren Werten. Solange jedoch nicht auf ein Reserveantibiotikum oder Gentamicin zurückgegriffen werden soll sind in beiden Fällen weiterhin Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam den Alternativen deutlich überlegen und in etwa gleich gut. Eine Differenzierung von Patienten mit vier Risikofaktoren ist aufgrund zu niedrigerer Fallzahlen nicht sinnvoll.

Für diese Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren wurden Testcharakteristiken errechnet. Zur Auswertung zogen wir primär die PLR und NLR heran. Diese sind ein Maß dafür wie wahrscheinlich ein Vorhandensein von Risikofaktoren bei einer Person mit Resistenz gegenüber einer Person ohne Resistenz ist, beziehungsweise wie wahrscheinliche eine Person ohne Resistenz gegenüber einer mit Resistenz keine Risikofaktoren hat. Allgemein stehen Werte > 5 und $< 0,2$ für eine hohe diagnostische Evidenz³⁴. Wie die Umrechnung nach McGee zeigt, haben in Bezug auf die hier relevanten Ansprechraten jedoch auch niedrigere Werte bereits großen Einfluss³⁵. Ebenso bezogen wir die Sensitivität und Spezifität mit ein, die angeben wie wahrscheinlich ein Patient mit einer Resistenz die angegebene Anzahl an Risikofaktoren hat, beziehungsweise wie wahrscheinlich ein Patient ohne eine Resistenz die gegebenen Risikofaktoren nicht hat.

Die Testcharakteristiken präsentieren sich analog zu den Ansprechraten, sprich niedrigere Ansprechraten führen zu einer höheren PLR und umgekehrt. Null Risikofaktoren haben allgemein eine gute Vorhersagekraft für die Abwesenheit von Resistenzen. Der Umkehrschluss trifft jedoch nicht zu: Es gibt zu viele Patienten, die mindestens einen Risikofaktor haben (darunter alle Männer), sodass auch hier noch viele Patienten mit einer günstigeren Resistenzsituation eingeschlossen sind.

Für Patienten mit genau einem Risikofaktor sind die Vorhersagewerte mittelmäßig. Insgesamt stellt auch hier ein Risikofaktor eine Zwischenstufe dar.

Ab zwei Risikofaktoren steigt die Vorhersagekraft für bestimmte Resistenzen in Korrelation zu den sich stärker auseinanderentwickelnden Ansprechraten. Dies spiegelt sich auch in der PLR wieder, die im Durchschnitt nun Werte über 2 annimmt. Erwartungsgemäß zeigt sich die höchste Vorhersagekraft für alle Resistenzen bei drei oder mehr Risikofaktoren. Aufgrund der niedrigeren Fallzahlen und der Ähnlichkeit der Ergebnisse zu den Werten für zwei oder mehr sind diese Ergebnisse jedoch nur bedingt verwertbar. Insofern bieten die Testcharakteristiken wenig Überraschendes.

Die AUC-Werte der logistischen Regressionsmodelle bewegen sich zwischen 0,699 und 0,868. Sie sind damit vergleichbar mit denen anderer Studien. Faine et al. liefert für die logistische Regression zu MDR eine AUC von 0,801³³. Chalmers et al. kritisierten in ihrer Meta-Studie die Evidenz von Studien zu HCA mit der Begründung,

dass die durchschnittliche AUC bei nur 0,7 beziehungsweise sogar nur bei 0,64-0,66 in qualitativ hochwertigen Studien lag²⁰. Während die Werte für einige Modelle dem nahe kommen, liegt die durchschnittliche AUC in unseren Regressionen bei 0,76 und steigt auf bis zu 0,866 für die Vorhersage von SCPC.

Auch Sensitivität und Spezifität scheinen im Kontext akzeptabel. Zwar können die Werte eines eindimensionalen Modells wie bei Faine et al. nicht erreicht werden (Sensitivität 75 %, Spezifität 82,4 %). Doch für zwei oder mehr Risikofaktoren liegt die vergleichbare SCPC-Vorhersage bei 62,7 % Sensitivität und 80 % Spezifität. Allgemein betrachtet finden sich bei fast allen unseren Vorhersagewerten etwas schlechtere Sensitivitätswerte und gute bis sehr gute Spezifitätswerte.

Ein Grund dafür könnte sein, dass auch Risikofaktoren ohne signifikante Assoziation zu einer bestimmten Resistenz in der logistischen Regression trotzdem für die Vorhersage herangezogen wurden. Dadurch hat der Risikofaktor-Komplex als Ganzes eine gute Vorhersagekraft in alle Richtungen, aber auf die einzelne Zielgröße bezogen etwas schlechtere Werte. Des Weiteren sind wie oben bereits festgestellt einige der untersuchten (Risiko-)Faktoren in unserem Patientenkollektiv häufiger vorhanden als in anderen Studien. Dadurch verschiebt sich das Werteverhältnis ebenfalls zu niedrigeren Sensitivitäten.

Mithilfe der Risikofaktoren kann zusammenfassend, wenn diese ohne Beachtung der individuellen Ergebnisse der logistischen Regression, sondern gleichwertig auf alle Antibiotika angewendet werden, zwischen einer Niedrigrisiko-Situation (keine Risikofaktoren präsent) in Bezug auf Resistenzen und eine Hochrisiko-Situation (ab zwei Risikofaktoren) unterschieden werden.

Wir sehen in der Zusammenschau dieser Ergebnisse unsere eingangs formulierte Grundhypothese bestätigt. Wir konnten Risikofaktoren identifizieren, die es ermöglichen sowohl Patienten mit einer im Vergleich zum Durchschnitt besonders günstigen Niedrigrisiko-Situation und einer besonders ungünstigen Hochrisiko-Situation zu unterscheiden.

Eine solche Einteilung ist angesichts der durchschnittlichen Ansprechraten des Patientenkollektives, das außer für Gentamicin und Ceftazidim nur Werte ≤ 80 % liefert, sinnvoll.

4.2.3 Subanalysen

Die oben genannten Ansprechraten und Testcharakteristiken wurden mit dem gesamten Risikofaktorenkomplex für alle Antibiotika errechnet. Es wurden nicht die spezifischen Risikoprofile der einzelnen Substanzen angewandt. Im Folgenden führten wir daher Subanalysen durch, um zu erörtern, ob eine Einzelbetrachtung, das heißt ein individuelles Modell zur Risikovorhersage für jedes Antibiotikum mit spezifischen Risikofaktoren dem gegenüber überlegen ist.

Die Betrachtung einzelner Risikofaktoren zeigt im Wesentlichen Ergebnisse analog zur logistischen Regression: höhere PLR bei Antibiotika mit Signifikanz. Beinahe jeder Risikofaktor hat jedoch eine Risikofunktion für alle Antibiotika. Hieraus ergibt sich eine Ausnahme: Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage. Für Piperacillin mit Tazobactam ist die PLR unter 1. Das heißt bei Vorliegen dieses Risikofaktors steigt die Ansprechrate. Entgegen des allgemeinen Trends sind bei Vorliegen dieses

Risikofaktors Cephalosporine gegenüber Piperacillin mit Tazobactam deutlich unterlegen.

Interessant ist auch die Betrachtung des Risikofaktors männliches Geschlecht. Es verdeutlicht gut, dass PLR-Werte zwischen 2 und 3 trotz formell nur mäßiger diagnostischer Evidenz trotzdem eine große Auswirkung auf die Ansprechraten haben kann. Hintergrund ist, dass eine Wahrscheinlichkeitsänderung von 15-30 % bei einem diagnostischen Test eine geringere Bedeutung als bei Ansprechraten für Antibiotika hat. In einem Vergleich zwischen Frauen und Männern haben Männer im allgemeinen bereits eine Risikosituation die nur noch die Therapie mit Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam zulässt. Allerdings verringert eine differenzierte Betrachtung nach einzelnen Risikofaktoren wiederum einen Teil der Unterschiede und zeigt, dass die restlichen Risikofaktoren auch hier weiter eine entscheidende Rolle spielen.

Die Betrachtung von Kombinationen aus zwei und drei Risikofaktoren zeigt, dass diese im Durchschnitt gute Vorhersagewerte haben. Gleichzeitig sind einzelne Kombinationen nicht häufig genug, um adäquates Ausschlusspotenzial einer Resistenz im Sinne einer hohen Spezifität zu bieten. Der vorher beobachtete Trend, dass eine Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage ein guter Prädiktor für eine vergleichsweise hohe Ansprechrate gegenüber Piperacillin mit Tazobactam ist, führt sich fort.

Zusätzlich zeigt sich eine weitere interessante Ausnahme zum generellen Trend, wonach Ceftazidim und Piperacillin mit Tazobactam den Alternativen überlegen sind. Bereits als einzelner Risikofaktor war Pflegeheim-Herkunft mit einer Piperacillin mit Tazobactam und Ciprofloxacin Resistenz vergesellschaftet, während der Einfluss auf die Cephalosporine weitestgehend neutral war. Bei den Mehrfachkombinationen verstärkt sich dieser Einfluss. Am stärksten ausgeprägt ist dieser bei der Kombination mit einem vorhergehenden Krankenhausaufenthalt. Hier sind Cephalosporine in der Therapie deutlich überlegen (siehe Tab 17). In schwächerem Ausmaß trifft dies auch für einige andere Kombinationen mit Pflegeheim-Herkunft zu. Dies ist auch deshalb interessant, da Pflegeheim-Herkunft per logistischer Regression prinzipiell kein signifikanter Risikofaktor für eine Ciprofloxacin- oder Piperacillin mit Tazobactam-Resistenz ist.

Da die Fallzahlen teilweise jedoch sehr niedrig sind, müssen diese Subanalysen vorsichtig bewertet werden.

Schlussendlich sind zum Vergleich, ob Einzelmodelle dem Gesamtmodell überlegen sind, Antibiotika-spezifische Modelle mit allen für dieses Antibiotikum in der logistischen Regression bestimmten Risikofaktoren am besten geeignet. Hier zeigt sich, dass die Testcharakteristiken der Antibiotika-spezifischen Modelle dem Gesamtmodell zwar jeweils überlegen sind, jedoch nur in überschaubarem Ausmaß. Die größte Differenz findet sich für Piperacillin mit Tazobactam. Bei Betrachtung der Ansprechraten der Einzelmodelle gegenüber der bereits dargestellten Niedrigrisiko-Situation und Hochrisiko-Situation (zwei oder mehr Risikofaktoren) des Gesamtmodells zeigt sich, dass die Unterschiede bezüglich der Ansprechraten ebenfalls gering sind und real einen vernachlässigbaren Einfluss haben dürften. Lediglich für Piperacillin mit Tazobactam zeigen sich im Einzelmodell in der Risikosituation um 15 % niedrigere Ansprechraten als im Gesamtmodell.

Zusammenfassend sind also die Einzelmodelle gegenüber dem Gesamtmodell in geringem Maß überlegen. Wenn jedoch die zusätzliche Komplexität und das Ziel, einen alltagstauglichen Therapiealgorithmus für Ärzte der ZNA zu erstellen,

berücksichtigt werden, dann ist fraglich, ob geringe prozentuale Unterschiede bei den Ansprechraten ausschlaggebend sein können. Die Nutzung eines Gesamtmodells, dass alle Risikofaktoren gleichwertig auf alle Antibiotika angewendet, scheint uns im Kontext dieser Daten gerechtfertigt.

Für das Gesamtmodell spricht an dieser Stelle auch, dass sich aus dessen Anwendung direkt eine Handlungsoption ergibt. Zwar fallen die Ansprechraten aller Antibiotika mit steigender Zahl der Risikofaktoren ab, doch nicht in selbem Maße. So sind auch für einen Hochrisiko-Patienten Antibiotika mit höherer Ansprechrate bekannt, ohne direkt auf ein Reserveantibiotikum zurückgreifen zu müssen. In einem Einzelmodell, wie dem „Fluorquinolon Resistance Score“ kann bei einem hohen Punktwert lediglich gefolgert werden, dass es sinnvoll ist auf ein Fluorchinolon zu verzichten. Da die dort verwendeten Risikofaktoren in unserer wie auch vielen anderen Studien jedoch auch einen Zusammenhang zu Resistenzen bei anderen Antibiotika gezeigt haben, ergibt sich hieraus nicht automatisch eine Behandlungsmöglichkeit durch andere Antibiotika, sofern nicht direkt ein Reserveantibiotikum eingesetzt wird.

Die Betrachtung der Einzelfaktoren und Kombinationen liefert indes jedoch einige Ausnahmen, die besonders stark vom allgemeinen Trend abweichen. Ob diese schlussendlich doch eine getrennte Betrachtung rechtfertigen, kann erst mit mehr Daten aus weiteren Studien erörtert werden.

4.3 Therapiealgorithmus und Evaluation

4.3.1 Therapiealgorithmus

Aus den Ergebnissen der logistischen Regressionen, den Ansprechraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren sowie der Analyse spezifischer Kombinationen, Einzelfaktoren und Antibiotika-spezifischer Modelle wurde unter Berücksichtigung klinischer Anforderungen eine Entscheidungshilfe zur empirischen Therapie von HWI in der ZNA der UMM erstellt.

Angesichts der hohen Anzahl an stationären Aufnahmen wurden intravenöse Antibiotika gleichwertig einbezogen. Carbapeneme wurden primär nicht berücksichtigt, da sie als Reserve-Antibiotika gelten und deshalb zurückhaltend eingesetzt werden sollten, um die hohen Ansprechraten zu erhalten.

Berücksichtigt wurde ebenfalls, dass es einige Evidenzen dafür gibt, dass Fluorchinolone und Cephalosporine im Vergleich zu anderen Substanzen mit höherem Risiko einer *Clostridium difficile* Kolitis eingehen und die Bildung multiresistenter Erreger unterstützen^{36, 37, 55}. Piperacillin mit Tazobactam dagegen zeigte in Studien trotz vermehrtem Einsatz keine signifikante Resistenzvermehrung⁵⁶. Außerdem inhibiert es das Wachstum vom *C. difficile*⁵⁷. Wenn mehrere Antibiotika gleichwertige Ansprechraten haben, ist unter diesen Gesichtspunkten daher Piperacillin mit Tazobactam zu bevorzugen.

Gentamicin wurde aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht primär berücksichtigt.

Im Hinblick auf die Resistenzsituation sind für Patienten mit keinen Risikofaktoren insgesamt Cephalosporine überlegen, da sie eine beinahe hundertprozentige Abdeckung erreichen. Da dies auch für die im Vergleich schmalere Cephalosporine Cefuroxim und Cefpodoxim zutrifft, sollte das breitere Ceftazidim gemieden werden,

soweit möglich. Eine Therapie mit Ciprofloxacin oder Piperacillin mit Tazobactam kann jedoch bei Ansprechraten um 90% trotzdem problemlos in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die genau einen Risikofaktor präsentieren, befinden sich alle Standard-Antibiotika bei circa 80 % Ansprechrate. Bei Patienten, die oral behandelt werden sollen, kann hier auch noch Cefuroxim oder Ciprofloxacin erwogen werden. Nur Piperacillin mit Tazobactam jedoch deckt auch den Sonderfall ab, wenn der Risikofaktor „Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage“ ist – in diesem Fall ist Piperacillin mit Tazobactam den übrigen Antibiotika deutlich überlegen.

Ab zwei Risikofaktoren, sind Piperacillin mit Tazobactam und Ceftazidim beinahe gleichwertig, den übrigen Antibiotika jedoch überlegen. Aus den oben genannten Bedenken gegenüber Ceftazidim empfehlen wir Piperacillin mit Tazobactam für alle Patienten ab einem Risikofaktor. Eine Ausnahme, die zu erwägen ist, sind Patienten die aus einem Pflegeheim stammen und kürzlich hospitalisiert waren. Hier sind Cephalosporine, wie Ceftazidim und Cefpodoxim, den Alternativen vorzuziehen.

4.3.2 Evaluation

Der Therapiealgorithmus konnte im Rahmen dieser Studie nur am selben Patientenkollektiv evaluiert werden. Hier zeigen sich jedoch gute Ergebnisse.

Als Vergleichsgrundlage diene die tatsächliche antibiotische Abdeckung in der ZNA der UMM, sowie die mit der Leitlinie potenziell erreichbare Abdeckung. Erstere betrug 64,5 %. Das bedeutet 64,5 % der Patienten wurde in der ZNA ein Antibiotikum verordnet, auf das sie laut Antibiogramm sensibel reagierten. Gemäß Leitlinie wäre Ciprofloxacin die erste Wahl bei der empirischen Therapie⁹ und hätte analog eine Abdeckung von 71,5 % erreicht.

Bei Anwendung der oben beschriebenen Entscheidungshilfe zur empirischen Therapie, bei der Patienten mit keinem Risikofaktor ein Cephalosporin (außer Ceftazidim), Patienten mit einem oder mehr Risikofaktoren Piperacillin mit Tazobactam und Patienten aus einem Pflegeheim mit Hospitalisierung innerhalb der letzten 30 Tage ein Dritt-Generations Cephalosporin erhalten, läge die Abdeckung bei 86,1 %.

Alternativ kann aufgrund der oben besprochenen Vorbehalte gegenüber Cephalosporinen auch diskutiert werden, ob der flächendeckende Einsatz von Piperacillin mit Tazobactam klinisch nicht ähnlich gute Ergebnisse bei einer Gesamt-Ansprechrate von 80,3% liefern würde.

In beiden Fällen jedoch zeigt der Therapiealgorithmus eine deutliche Überlegenheit sowohl zur tatsächlichen Verschreibungspraxis der ZNA, als auch zur Leitlinien-Empfehlung, die ohne Berücksichtigung der lokalen Situation auskommt.

Wir sehen in Hinblick auf diese Ergebnisse auch unsere zweite Hypothese bestätigt. Die Anwendung der identifizierten Risikofaktoren kann mit einem unkomplizierten Therapiealgorithmus zu einer Verbesserung der empirischen Therapie eingesetzt werden. Für eine vollständige Bewertung dieser Hypothese ist es jedoch in der Folge nötig, die Ergebnisse in einer prospektiven, multizentrischen Studie auch an einem unabhängigen Patientenkollektiv zu evaluieren.

Indes wurde ein Teil der in dieser Studie gewonnen Erkenntnisse bereits im Rahmen der Auswertung und vor Veröffentlichung dieser Arbeit seit 2015/16 zur Verbesserung der zukünftigen Versorgungssituation in der ZNA eingesetzt. Eine Bewertung dieser Maßnahmen steht zum aktuellen Zeitpunkt jedoch aus.

4.4 Evaluation des Konzeptes "healthcare-associated infections"

Eingangs wurde das Konzept der *healthcare-associated infections* eingeführt. Dieses Konzept wurde für HWI aus dem Bereich der Blutbahn-Infektionen und der Pneumonie übernommen. Während es in den Leitlinien zu HWI international wie national keine Beachtung findet, haben die Autoren im Horcajada, Aguilar-Duran und Ha festgestellt, dass HCA-HWI gegenüber CA-HWI häufiger mit multiresistenten Erregern und inadäquater Therapie vergesellschaftet sind^{17, 18}.

Das Konzept wurde ursprünglich eingeführt, um Patienten aus einem ambulanten Bereich mit erhöhtem Risiko für Resistenzen von gewöhnlichen ambulant erworbenen Infektionen abzugrenzen. Chalmers et al. stellten im Bereich der Pneumonien fest, dass dieses Ziel nur unzureichend erreicht wurde, da die Vorhersagekraft insgesamt nur mittelmäßig ist²⁰.

Die bei HWI in Studien angewandten Definitionen leiten sich primär von den Definitionen der Pneumonie und der Blutbahn-Infektionen ab.

Da HCA bei HWI ebenso wenig zugrundeliegende Evidenz für die Faktoren der Definition heranzieht, sondern sich auf die bereits nur schwachen Evidenzen anderer Infektionen bezieht, liegt der Schluss nahe, dass auch die bei HWI in Studien angewandten Definitionen nicht optimal auf die Identifizierung von Hochrisikopatienten mit Resistenzen ausgelegt sind.

Ist dies jedoch das Ziel, dann sollten Faktoren, wie ambulante Wundversorgung und intravenöse Therapie, die bisher wenig Evidenz für oder gegen eine Assoziation mit resistenten Erregern haben, in Studien stärker berücksichtigt werden.

Umgekehrt könnten Faktoren, die bisher keine Beachtung in verschiedenen HCA-Definitionen finden, jedoch in vielen Studien, wie auch unserer, eine Assoziation zu resistenten Erregern zeigen, miteinbezogen werden. Dazu gehört unter anderem männliches Geschlecht und eine Antibiotika-Einnahme innerhalb der vorhergehenden Zeit.

4.5 Exkurs

4.5.1 Zystitis-Antibiotika

Die Ansprechraten für häufig eingesetzte Zystitis-Antibiotika wurde zur Vollständigkeit ebenfalls untersucht. Die allgemeinen Ansprechraten sind für Fosfomycin gut, für Nitrofurantoin akzeptabel und für Cotrimoxazol schlecht.

Da diese Antibiotika nicht im Fokus der Studie standen, wurden keine eigenen Risikofaktoren für die entsprechenden Resistenzen errechnet. Allerdings wurde die Stratifizierung nach Risikofaktoren der Pyelonephritis-Antibiotika auch für die Zystitis-Antibiotika durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass auch hier eine steigende Anzahl an

Risikofaktoren mit niedrigeren Ansprechraten einhergeht. Am stärksten ist dieser Effekt bei Cotrimoxazol ausgeprägt. Ähnlich wie auch bei den Pyelonephritis-Antibiotika haben die Risikofaktoren auch hier die höchste Trennschärfe bei Substanzen, die schon insgesamt nicht mehr ideale Ansprechraten haben.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der Empfehlung einer Ansprechrate von > 80 % bei der Behandlung von unkomplizierten Zystitiden⁹ ist ein genereller Einsatz von Fosfomycin möglich. Nitrofurantoin scheint ebenfalls weitestgehend einsetzbar zu sein. Cotrimoxazol sollte nur in einer Niedrigrisiko-Situation eingesetzt werden, um eine zu hohe Rate an Therapieversagen zu vermeiden.

4.5.2 Explorative Statistik

Einige Daten hatten keine Relevanz für die Hauptanalyse der Risikofaktoren und Ansprechraten, konnten jedoch in einer Nebenauswertung berücksichtigt werden. Ziel war es dabei, Einflussfaktoren zu identifizieren, die die Positivrate der Urinkulturen, sowie die Liegedauer beeinflussen.

Von 460 Patienten in unserem zweieinhalb Jahreszeitraum erhielten lediglich 61 % eine Urinkultur und von diesen erbrachten nur 48,8 % ein positives Ergebnis. Insgesamt lag also nur bei etwa einem Drittel der Patienten ein Erregernachweis vor. Für eine optimale Überwachung der Resistenzlage sollte die Zahl positiver Urinkulturen gesteigert werden.

Wir untersuchten Einflussfaktoren dafür, dass eine Urinkultur ein positives Ergebnis lieferte. Die Ergebnisse waren insgesamt hochsignifikant, aber wenig überraschend. Je früher eine Urinkultur abgenommen wurde, desto eher lieferte sie ein positives Ergebnis. Ebenso war in Fällen, in denen die Patienten nachweislich erst nach Abnahme der Urinkultur ein Antibiotikum in der ZNA erhielten, die Urinkultur signifikant häufiger positiv. Umgekehrt war der Nachweis von Hemmstoffen ein Prädiktor für ein negatives Ergebnis.

Ein zweites Problem stellt jedoch das Drittel an Patienten dar, das von vorneherein keine Urinkultur erhalten hat. Zwar wird im Fall eines unkomplizierten HWI keine Resistenztestung empfohlen³⁸, jedoch kann nicht nachgeprüft werden, ob bei diesen Patienten die Diagnose eines unkomplizierten HWI oder andere Gründe für das Nicht-Anlegen einer Urinkultur ausschlaggebend waren. Zur Bewertung der Resistenzsituation der ZNA ist das Fehlen von Antibiotogrammen bei zwei Dritteln der Patienten ungünstig.

Die Erkenntnis, dass eine Urinkultur bei jedem Patienten und vor einer etwaigen Antibiotika-Einnahme angelegt werden sollte, ist nicht neu. Jedoch zeigen die Daten, dass die Umsetzung dessen in unserem lokalen Setting nicht zufriedenstellend gelingt. Zum Erhebungszeitpunkt wurde teilweise auf das Abnehmen einer Urinkultur in der ZNA vor Antibiotika-Gabe verzichtet. Stattdessen wurde dies in der Folge an das Pflegepersonal der Stationen delegiert. Ziel ist daher die Rate an Urinkulturen vor Antibiotika-Gabe in der ZNA zu steigern. Das korrekte Vorgehen wurde in die aktuelle SOP zur Behandlung von HWI in der ZNA aufgenommen.

Weiterhin untersuchten wir die Liegedauer stationär aufgenommener Patienten und potenzielle Einflussfaktoren. Die mediane Liegedauer lag bei 8 Tagen, der Durchschnitt sogar bei 9,7. Es gab einige Ausreißer mit besonders langer Liegedauer,

die diese Diskrepanz verursachten. Mit Kreuztabellen und einer Korrelationsanalyse untersuchten wir Einflussfaktoren auf die Liegedauer innerhalb der zur Verfügung stehenden Parameter. Es zeigten sich insgesamt drei signifikante Einflussgröße.

Ein Einflussfaktor ist dabei eine schlechte Nierenfunktion. Unter Umständen führt die Kombination eines HWI mit einer schlechten Nierenfunktion zu einer Dekompensation, die unter vergrößertem Zeitaufwand wieder korrigiert werden muss. Oder möglicherweise ist eine schlechte Nierenfunktion mit mehr Komorbiditäten assoziiert, die den stationären Verlauf verlängern.

Ein weiterer Einflussfaktor ist eine Antibiotika-Umstellung im stationären Verlauf. Eine solche ist in der Regel nur nötig, wenn das initial verabreichte Antibiotikum nicht ausreichend anspricht. Durch den erfolglosen Therapieversuch mit dem ersten Antibiotikum verlängert sich jedoch der stationäre Aufenthalt.

Zuletzt zeigte sich eine signifikante Assoziation zur Höhe der initialen CRP-Werte, nicht jedoch zu anderen systemischen Entzündungszeichen. Studien konnten hierzu eine Korrelation zwischen Erkrankungsschwere, Nierenbeteiligung und Bakteriämie und den CRP-Werten nachweisen, diese war jedoch schwächer als die Korrelation zu den Procalcitonin-Werten⁵⁸⁻⁶⁰.

Es ist nicht möglich, die Vorerkrankungen oder den Patientenzustand bei Aufnahme zu ändern. Jedoch kann über die korrekte empirische Antibiotika-Auswahl und eine schnelle Resistenztestung (durch möglichst schnelles Anlegen einer Urinkultur) die Rate und die Zeit bis zu einer Antibiotika-Umstellung und dadurch auch die Liegedauer verringert werden. Potenziell ergibt sich hieraus auch ein Kostenersparnis. Dies verdeutlicht noch einmal die Wichtigkeit einer möglichst passenden Antibiotika-Auswahl bereits in der ZNA.

4.6 Ausblick und Alternativen

Die identifizierten Risikofaktoren helfen bei der Differenzierung von Patienten mit einer Niedrig- und Hochrisikosituation bezüglich der Resistenzraten. Diese Einteilung ist grundsätzlich sinnvoll, da die durchschnittlichen Ansprechraten deutlich unter den in den Leitlinien angesetzten Werten liegen und keinen uneingeschränkten und unreflektierten Einsatz der Standard-Antibiotika zulassen. Die Anwendung dieses Wissens kann in der ZNA der UMM potenziell zu einer Verbesserung der empirischen Therapie im Vergleich zum aktuellen Zustand führen.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse gibt es jedoch Einschränkungen. Die Daten wurden retrospektiv gesammelt. Somit gab es auch nur eine eingeschränkte Kontrolle über die Parameter, die ausgewertet werden konnten. Weiterhin konnten die Ergebnisse nur an den Patienten evaluiert werden, von denen sie abgeleitet wurden. Die Bewertung der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse ergab Einschränkung, sodass derzeit nur von einer lokalen Gültigkeit ausgegangen werden kann.

Als nächster Schritt empfiehlt sich daher eine prospektive multizentrische Studie. In dieser können die hier erhaltenen Ergebnisse an einem unabhängigen Patientenkollektiv überprüft und bewertet werden.

Weiterhin kann auf diese Weise die Situation von HWI in anderen Notaufnahmen betrachtet werden und so die Resistenzlage und Krankheitssituation der Patienten der UMM im Vergleich besser bewertet werden. Aktuell konnten in dieser Studie dazu nur ähnliche Studien aus anderen Ländern herangezogen werden.

Schlussendlich wäre es dann auch möglich, den hier präsentierten Ansatz mit einer breiteren Auswahl an Parametern erneut durchzuführen. Durch eine prospektive Datenerhebung könnten dabei auch neue Parameter zur Verfügung stehen. So könnten auch Faktoren, wie ambulante Wundtherapie oder intravenöse Therapie, Fleischkonsum und weitere Aspekte evaluiert werden.

Angesichts der in dieser Studie aufgedeckten Rate an inadäquater empirischer Antibiose und von den Leitlinien abweichenden Resistenzraten empfehlen wir Lesern indes auch die Durchführung gleichartiger Studien in den eigenen Krankenhäusern. Die kontinuierliche Surveillance von Resistenzraten und Antibiotika-Verschreibungen ist ein zentrales Element einer effektiven empirischen Therapie.

Unabhängig von der Fortsetzung dieser Studie sollte daher weiterhin eine engmaschige Überwachung der Resistenzlage bei HWI in der ZNA der UMM beibehalten werden. Zum Studienzeitpunkt waren die drei am häufigsten verordneten Antibiotika Ampicillin mit Sulbactam, Cefuroxim und Ciprofloxacin gleichzeitig die Antibiotika mit den schlechtesten Ansprechraten. Durch Überwachung der Resistenzsituation können die lokalen Leitlinien angepasst werden.

Bei regelmäßig aktualisierten Leitlinien ist die empirische Therapie nach Leitlinie der freien Therapiewahl in der Regel überlegen⁶¹ und führt zu geringerer Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika bei gleich adäquater Ansprechrate.

Indes gibt es auch andere Ansätze, um die Rate an Therapieversagern zu reduzieren.

Im Bereich der Antibiotika gibt es so unter anderem eine Renaissance älterer Antibiotika. Kranz et al. zeigten, dass Substanzen wie Nitroxoline und Pivmecillinam durchgängig hohe Ansprechraten bei hoher Anwendungssicherheit haben⁶². Aus diesem Grund werden sie auch bereits in den Leitlinien berücksichtigt³⁸, jedoch ist die Umsetzung dieser Leitlinien-Empfehlung noch nicht optimal⁶².

Zusätzlich gibt es regelmäßig Neuentwicklungen. In jüngerer Zeit erweiterten Ceftarolin, Ceftolozan-Tazobactam und weitere Cephalosporine mit Betalaktamasehemmer, Lipoglykopeptide, wie Dalbavancin und Tedizolid den Markt. Einige dieser Substanzen haben den Vorteil einer Einmalanwendung, wodurch sich zusätzlich eine Reduktion der Hospitalisierungszeiten und -kosten ergeben könnte⁶³. Neue Antibiotikaentwicklungen bieten auch in Zukunft Potenzial multiresistente Keime effektiv zu behandeln.

Andere Ansätze beschäftigten sich damit, die Zeit der empirischen Therapie zu verkürzen. Neue Geräte können einen Erregernachweis mit Antibiogramm in wenigen Stunden liefern. Hierdurch ergeben sich beispielsweise schnellere Antibiotika-Anpassungen, ein besseres klinisches Ergebnis, verkürzte Liegedauern und Kostenersparnisse⁶⁴⁻⁶⁶. Andere Studien können diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen⁶⁷.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen weltweit. Ihre Behandlung wird durch ansteigende Resistenzraten gegenüber Standard-Antibiotika erschwert. Genaue Kenntnis der lokalen Resistenzsituation und eine frühe Identifikation von Resistenzen kann die Therapiesituation verbessern. Diese retrospektive Studie hatte zum Ziel, Risikofaktoren für Resistenzen gegenüber Standard-Antibiotika bei HWI in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) zu identifizieren. Weiterhin wurde untersucht, ob die empirische Therapie unter Zuhilfenahme dieser Risikofaktoren verbessert werden kann.

Zwischen Januar 2013 und Juni 2015 wurden 460 Patienten unter der Diagnose eines HWI behandelt. 137 Patienten hatten ein positives Urinkultur-Ergebnis und konnten weiter ausgewertet werden, 94,7% hiervon wurden als Pyelonephritis klassifiziert. Die häufigsten Erreger waren *Escherichia coli* (64,2%) und *Klebsiella pneumoniae* (12,4%). Die Ansprechraten gegenüber häufig eingesetzten Antibiotika lagen bei 71,5% für Ciprofloxacin, 80,3% für Piperacillin/Tazobactam, 54,7% für Ampicillin/Sulbactam, 73,7% für Cefuroxim, 76,6% für Cefpodoxim, 85,4% für Ceftazidim, 84,7% für Gentamicin und 96,4% für Imipinem. Der Anteil multiresistenter Erreger lag bei 36,5%, der Anteil an Erregern die gegen Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim (SCPC) resistent sind, bei 5,8%.

Risikofaktoren wurden für Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, Cefpodoxim, Ceftazidim, MDR und SCPC errechnet. Die logistischen Regressionen ergaben als Risikofaktoren: Herkunft aus einem Pflegeheim (Odds Ratio (OR) = 22,8 für SCPC), Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage (OR = 3,6 für MDR; OR = 3,7 für Piperacillin mit Tazobactam; OR = 4,4 für Ciprofloxacin), rezidivierende Harnwegsinfektionen (OR = 4,0 für MDR), männliches Geschlecht (OR = 6,5 für Cefpodoxim; OR = 3,7 für Ceftazidim; OR = 7,3 für Cefuroxim; OR = 9,5 für SCPC), Nierentransplantation (OR = 15,4 für Piperacillin mit Tazobactam; OR = 16,4 für Ceftazidim), Blasen-Dauerkatheter (OR = 5,2 für Ciprofloxacin) und Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage (OR = 5,3 für Cefpodoxim; OR = 5,7 für Cefuroxim). ROC-Analysen lieferten AUC-Werte zwischen 0,699 und 0,868.

Die Stratifizierung der Patienten anhand dieser Risikofaktoren zeigt, dass Patienten mit keinem Risikofaktor Ansprechraten von 90% und höher für alle Standard-Antibiotika haben. Patienten mit genau einem Risikofaktor haben Ansprechraten um 80% für alle Antibiotika außer Imipinem. Für zwei und mehr Risikofaktoren fallen die Ansprechraten für Ciprofloxacin, Cefuroxim und Cefpodoxim auf Werte unter 60%, während Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Gentamicin Ansprechraten um 75% halten können.

Subanalysen zeigen einige Ausnahmen vom generellen Trend: Für Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage ein Antibiotikum erhielten, ist Piperacillin mit Tazobactam unabhängig von anderen Risikofaktoren den anderen Standard-Antibiotika überlegen. Die Kombination aus Pflegeheim-Herkunft und einem Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage zeigt, ebenso wie in geringerem Umfang auch andere Kombinationen des Risikofaktors Pflegeheim-Herkunft, ein gutes Ansprechen auf Cephalosporine und sehr schlechte Ansprechraten für Ciprofloxacin und

Piperacillin/Tazobactam. Einzelmodelle für jedes Antibiotikum mit den korrespondierenden Risikofaktoren zeigen lediglich für Piperacillin/Tazobactam eine potenziell relevante Überlegenheit in Bezug auf Ansprechraten.

Cephalosporine und Ciprofloxacin gehen im Vergleich mit Piperacillin/Tazobactam mit einem erhöhten Risiko für *Clostridium difficile*-Kolitis und vermehrter Resistenzentwicklung einher. Gentamicin ist nebenwirkungsreich und muss engmaschig kontrolliert werden. Imipinem ist eine Reservesubstanz und sollte daher zurückhaltend eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wurde ein Therapiealgorithmus für die Zentrale Notaufnahme der Universitätsmedizin Mannheim erstellt. Hiernach sollen Patienten ohne Risikofaktoren ein Cephalosporin, z.B. Cefuroxim, Patienten mit mindestens einem Risikofaktor Piperacillin/Tazobactam und Patienten aus einem Pflegeheim und kürzlicher Hospitalisierung ein Cephalosporin erhalten. Unter Anwendung dieses Algorithmus hätten 86,1% der Patienten eine wirksame empirische Therapie erhalten gegenüber 64,5% tatsächlicher Abdeckung während des Untersuchungszeitraumes.

Zusammenfassend bestand in der ZNA eine ungünstige Resistenzsituation, die bei unreflektiertem Einsatz von Standard-Antibiotika zu suboptimalen Ergebnissen führte. Es konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die eine Unterteilung der Patienten in eine Niedrig- und eine Hochrisikosituation ermöglichten. Bei Anwendung dieser Kriterien kann eine Verbesserung der Ansprechraten der empirischen Therapie erreicht werden. Hierbei zeigte sich ein Antibiotika-übergreifendes Modell verschiedenen Einzelmodellen unter Berücksichtigung von Komplexität und Ansprechraten als ebenbürtig.

Für die identifizierten Risikofaktoren lässt sich in der Literatur Rückhalt finden, dennoch gibt es auch einige bereits beschriebene Risikofaktoren, die in dieser Studie keine Assoziation zeigten. Andere Faktoren konnten mangels Datengrundlage von vorneherein nicht untersucht werden. Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie ist die vergleichende Untersuchung verschiedener Antibiotika und Multiresistenz. Auch für die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie ergeben sich Einschränkungen. Sowohl Vergleiche mit dem übrigen Kollektiv wie auch anderen Studien zeigen, dass die Resistenzraten im untersuchten Patientenkollektiv sehr hoch sind. Auch die Risikofaktoren sind sehr häufig vertreten, sodass angenommen werden kann, dass es sich um überdurchschnittlich kranke Patienten handelt. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann somit eine unreflektierte Übertragung dieser Ergebnisse insbesondere auf Settings mit niedrigeren Resistenzraten nicht empfohlen werden.

Unabhängig davon zeigt diese Studie jedoch auf, dass das Monitoring der lokalen Resistenz- und Risikosituation ein wichtiger Baustein für effektiven empirischen Antibiotika-Einsatz ist, da die lokale Resistenzsituation signifikant von den in Leitlinien zugrundeliegenden Daten abweichen kann.

Daher werden einige Erkenntnisse dieser Studie bereits in der ZNA der UMM zur Verbesserung der Versorgungsqualität umgesetzt.

Weiterhin empfiehlt sich zur weiteren Evaluation dieser Ergebnisse die Durchführung einer multizentrischen, prospektiven Studie.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Magiorakos, AP, Srinivasan, A, Carey, RB, Carmeli, Y, Falagas, ME, Giske, CG, Harbarth, S, Hindler, JF, Kahlmeter, G, Olsson-Liljequist, B, Paterson, DL, Rice, LB, Stelling, J, Struelens, MJ, Vatopoulos, A, Weber, JT, Monnet, DL: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18: 268-281, 2012.
2. Foxman, B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month : DM*, 49: 53-70, 2003.
3. Foxman, B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*, 113 Suppl 1A: 5S-13S, 2002.
4. Boyko, EJ, Fihn, SD, Scholes, D, Abraham, L, Monsey, B: Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *American journal of epidemiology*, 161: 557-564, 2005.
5. van der Linden MW, WG, de Bakker DH, Schellevis FG: Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. . *Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004, 2004.*
6. Statistisches Bundesamt: *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. 2000-2015.* Online: www.gbe-bund.de, Stand: 18.10.2016.
7. Statistisches Bundesamt: *Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. 2000-2015.* Online: www.gbe-bund.de, Stand: 18.10.2016.
8. Statistisches Bundesamt: *Krankheitskosten je Einwohner in € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10, Einrichtungen. . 2000-2015.* Online: www.gbe-bund.de, Stand: 18.10.2016.
9. Wagenlehner, FM, Schmiemann, G, Hoyme, U, Funfstuck, R, Hummers-Pradier, E, Kaase, M, Kniehl, E, Selbach, I, Sester, U, Vahlensieck, W, Watermann, D, Naber, KG: [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Der Urologe Ausg A*, 50: 153-169, 2011.
10. Khawcharoenporn, T, Vasoo, S, Ward, E, Singh, K: High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *The American journal of emergency medicine*, 30: 68-74, 2012.
11. Robert Koch-Institut: *ARS: Resistenzentwicklung. 2008-2015.* Online: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx>, Stand: 19.10.2016.
12. Kresken, M, Pfeifer, Y, Hafner, D, Wresch, R, Korber-Irrgang, B, Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for, C: Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum beta-lactamases

- and the role of fosfomycin. *International journal of antimicrobial agents*, 44: 295-300, 2014.
13. Robert-Koch-Institut: ARS: *Übersicht Multiresistenz ambulanter Bereich*. 2008-2014. Online: https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_PR.pdf, Stand: 09.05.2017.
 14. Friedman, ND, Kaye, KS, Stout, JE, McGarry, SA, Trivette, SL, Briggs, JP, Lamm, W, Clark, C, MacFarquhar, J, Walton, AL, Reller, LB, Sexton, DJ: Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*, 137: 791-797, 2002.
 15. American Thoracic, S, Infectious Diseases Society of, A: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171: 388-416, 2005.
 16. Gardner, A, Mitchell, B, Beckingham, W, Fasugba, O: A point prevalence cross-sectional study of healthcare-associated urinary tract infections in six Australian hospitals. *BMJ open*, 4: e005099, 2014.
 17. Aguilar-Duran, S, Horcajada, JP, Sorli, L, Montero, M, Salvado, M, Grau, S, Gomez, J, Knobel, H: Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *The Journal of infection*, 64: 478-483, 2012.
 18. Ha, YE, Kang, CI, Joo, EJ, Park, SY, Kang, SJ, Wi, YM, Chung, DR, Peck, KR, Lee, NY, Song, JH: Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43: 587-595, 2011.
 19. Horcajada, JP, Shaw, E, Padilla, B, Pintado, V, Calbo, E, Benito, N, Gamallo, R, Gozalo, M, Rodriguez-Bano, J, group, I, Grupo de Estudio de Infeccion, H, Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia, C: Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19: 962-968, 2013.
 20. Chalmers, JD, Rother, C, Salih, W, Ewig, S: Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58: 330-339, 2014.
 21. Talan, DA, Krishnadasan, A, Abrahamian, FM, Stamm, WE, Moran, GJ, Group, EMINS: Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47: 1150-1158, 2008.
 22. Gangcuangco, LM, Alejandria, M, Henson, KE, Alfaraz, L, Ata, RM, Lopez, M, Sanieel, M: Prevalence and risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Escherichia coli* among women with acute uncomplicated urinary tract infection in a developing country. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 34: 55-60, 2015.
 23. Smithson, A, Chico, C, Ramos, J, Netto, C, Sanchez, M, Ruiz, J, Porrón, R, Bastida, MT: Prevalence and risk factors for quinolone resistance among

- Escherichia coli strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 31: 423-430, 2012.
24. Seija, V, Fratchez, V, Ventura, V, Pintos, M, Gonzalez, M: [Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by fluoroquinolone resistant E. coli]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 31: 400-405, 2014.
 25. Mulder, M, Kiefte-de Jong, JC, Goessens, WH, de Visser, H, Hofman, A, Stricker, BH, Verbon, A: Risk factors for resistance to ciprofloxacin in community-acquired urinary tract infections due to Escherichia coli in an elderly population. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2016.
 26. Sotto, A, De Boever, CM, Fabbro-Peray, P, Gouby, A, Sirot, D, Jourdan, J: Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *Journal of clinical microbiology*, 39: 438-444, 2001.
 27. Filiatrault, L, McKay, RM, Patrick, DM, Roscoe, DL, Quan, G, Brubacher, J, Collins, KM: Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department. *Cjem*, 14: 295-305, 2012.
 28. Colodner, R, Rock, W, Chazan, B, Keller, N, Guy, N, Sakran, W, Raz, R: Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 23: 163-167, 2004.
 29. Rodriguez-Bano, J, Navarro, MD, Romero, L, Martinez-Martinez, L, Muniain, MA, Perea, EJ, Perez-Cano, R, Pascual, A: Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients. *Journal of clinical microbiology*, 42: 1089-1094, 2004.
 30. Vardi, M, Kochavi, T, Denekamp, Y, Bitterman, H: Risk factors for urinary tract infection caused by Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase resistance in patients admitted to internal medicine departments. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 14: 115-118, 2012.
 31. Ikram, R, Psutka, R, Carter, A, Priest, P: An outbreak of multi-drug resistant Escherichia coli urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors. *BMC infectious diseases*, 15: 224, 2015.
 32. Rossignol, L, Maugat, S, Blake, A, Vaux, S, Heym, B, Le Strat, Y, Kerneis, S, Blanchon, T, Coignard, B, Hasnsluk, T: Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. *The Journal of infection*, 2015.
 33. Faine, BA, Harland, KK, Porter, B, Liang, SY, Mohr, N: A clinical decision rule identifies risk factors associated with antimicrobial-resistant urinary pathogens in the emergency department: a retrospective validation study. *The Annals of pharmacotherapy*, 49: 649-655, 2015.
 34. Jaeschke, R, Guyatt, GH, Sackett, DL: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*, 271: 703-707, 1994.
 35. McGee, S: Simplifying likelihood ratios. *Journal of general internal medicine*, 17: 646-649, 2002.

36. de With, K, Allerberger, F, Amann, S, Apfalter, P, Brodt, HR, Eckmanns, T, Fellhauer, M, Geiss, HK, Janata, O, Krause, R, Lemmen, S, Meyer, E, Mittermayer, H, Porsche, U, Prestler, E, Reuter, S, Sinha, B, Strauss, R, Wechsler-Fordos, A, Wensch, C, Kern, WV: Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*, 2016.
37. Gutkind, GO, Di Conza, J, Power, P, Radice, M: beta-lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Current pharmaceutical design*, 19: 164-208, 2013.
38. Kranz, J, Schmidt, S, Lebert, C, Schneidewind, L, Vahlensieck, W, Sester, U, Funfstuck, R, Helbig, S, Hofmann, W, Hummers, E, Kunze, M, Kniehl, E, Naber, K, Mandraka, F, Mundner-Hensen, B, Schmiemann, G, Wagenlehner, FME: [Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients : Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline]. *Der Urologe Ausg A*, 2017.
39. Huang, LF, Lo, YC, Su, LH, Chang, CL: Antimicrobial susceptibility patterns among Escherichia coli urinary isolates from community-onset health care-associated urinary tract infection. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 113: 970-973, 2014.
40. Naber, KG, Schito, G, Botto, H, Palou, J, Mazzei, T: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology*, 54: 1164-1175, 2008.
41. Robert-Koch-Institut: ARS: *Übersicht Multiresistenz stationärer Bereich*. 2008-2014. Online: https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_HO.pdf, Stand: 09.05.2017.
42. Little, P, Turner, S, Rumsby, K, Warner, G, Moore, M, Lowes, JA, Smith, H, Hawke, C, Turner, D, Leydon, GM, Arscott, A, Mullee, M: Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health technology assessment*, 13: iii-iv, ix-xi, 1-73, 2009.
43. Lammers, RL, Gibson, S, Kovacs, D, Sears, W, Strachan, G: Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. *Annals of emergency medicine*, 38: 505-512, 2001.
44. Cove-Smith A., AMK: Management of urinary tract infections in the elderly. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*, 12: 31-34, 2007.
45. Mithoowani, S, Celetti, SJ, Irfan, N, Brooks, A, Mertz, D: Inadequate documentation of urinary tract infection symptoms in the medical chart. *American journal of infection control*, 43: 1252-1254, 2015.
46. Blom, A, Ahl, J, Mansson, F, Resman, F, Tham, J: The prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. *BMC infectious diseases*, 16: 111, 2016.
47. Valenza, G, Nickel, S, Pfeifer, Y, Pietsch, M, Voigtlander, E, Lehner-Reindl, V, Holler, C: Prevalence and genetic diversity of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli in nursing homes in Bavaria, Germany. *Veterinary microbiology*, 200: 138-141, 2017.

48. Prevention, TCfDCa: *Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events.*, 2015.
49. Samanipour, A, Dashti-Khavidaki, S, Abbasi, MR, Abdollahi, A: Antibiotic resistance patterns of microorganisms isolated from nephrology and kidney transplant wards of a referral academic hospital. *Journal of research in pharmacy practice*, 5: 43-51, 2016.
50. Origuen, J, Fernandez-Ruiz, M, Lopez-Medrano, F, Ruiz-Merlo, T, Gonzalez, E, Morales, JM, Fiorante, S, San-Juan, R, Villa, J, Orellana, MA, Andres, A, Aguado, JM: Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, 18: 575-584, 2016.
51. Bodro, M, Sanclemente, G, Lipperheide, I, Allali, M, Marco, F, Bosch, J, Cofan, F, Ricart, MJ, Esforzado, N, Oppenheimer, F, Moreno, A, Cervera, C: Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 15: 1021-1027, 2015.
52. Pouladfar, G, Jafarpour, Z, Hosseini, SA, Janghorban, P, Roozbeh, J: Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance detected in bacteriuria following kidney transplantation. *Transplantation proceedings*, 47: 1131-1135, 2015.
53. Rani, A, Ranjan, R, McGee, HS, Andropolis, KE, Panchal, DV, Hajjiri, Z, Brennan, DC, Finn, PW, Perkins, DL: Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 181: 59-70, 2017.
54. Shah, A, Justo, JA, Bookstaver, PB, Kohn, J, Albrecht, H, Al-Hasan, MN: Application of Fluoroquinolone Resistance Score in Management of Complicated Urinary Tract Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017.
55. Davey, P, Brown, E, Charani, E, Fenelon, L, Gould, IM, Holmes, A, Ramsay, CR, Wiffen, PJ, Wilcox, M: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4: CD003543, 2013.
56. Lee, J, Oh, CE, Choi, EH, Lee, HJ: The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 17: e638-643, 2013.
57. Kundrapu, S, Sunkesula, VC, Jury, LA, Cadnum, JL, Nerandzic, MM, Musuuza, JS, Sethi, AK, Donskey, CJ: Do piperacillin/tazobactam and other antibiotics with inhibitory activity against Clostridium difficile reduce the risk for acquisition of C. difficile colonization? *BMC infectious diseases*, 16: 159, 2016.
58. Bouguila, J, Khalef, I, Charfeddine, B, Ben Rejeb, M, Chatti, K, Limam, K, Essabbeh, H, Essoussi, AS, Boughammoura, L: [Comparative study of C-reactive protein and procalcitonin in the severity diagnosis of pyelonephritis in children]. *Pathologie-biologie*, 61: 93-98, 2013.
59. Julian-Jimenez, A, Gutierrez-Martin, P, Lizcano-Lizcano, A, Lopez-Guerrero, MA, Barroso-Manso, A, Heredero-Galvez, E: Usefulness of procalcitonin and C-

- reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas urologicas espanolas*, 39: 502-510, 2015.
60. Xu, RY, Liu, HW, Liu, JL, Dong, JH: Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC urology*, 14: 45, 2014.
61. Spoorenberg, V, Prins, JM, Stobberingh, EE, Hulscher, ME, Geerlings, SE: Adequacy of an evidence-based treatment guideline for complicated urinary tract infections in the Netherlands and the effectiveness of guideline adherence. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 32: 1545-1556, 2013.
62. Kranz, J, Helbig, S, Mandraka, F, Schmidt, S, Naber, KG: The revival of old antibiotics for treatment of uncomplicated urinary tract infections in the era of antibiotic stewardship. *Current opinion in urology*, 27: 127-132, 2017.
63. Mazer-Amirshahi, M, Pourmand, A, May, L: Newly approved antibiotics and antibiotics reserved for resistant infections: Implications for emergency medicine. *The American journal of emergency medicine*, 35: 154-158, 2017.
64. Galar, A, Yuste, JR, Espinosa, M, Guillen-Grima, F, Hernaez-Crespo, S, Leiva, J: Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 31: 2445-2452, 2012.
65. Galar, A, Leiva, J, Espinosa, M, Guillen-Grima, F, Hernaez, S, Yuste, JR: Clinical and economic evaluation of the impact of rapid microbiological diagnostic testing. *The Journal of infection*, 65: 302-309, 2012.
66. Doern, GV, Vautour, R, Gaudet, M, Levy, B: Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *Journal of clinical microbiology*, 32: 1757-1762, 1994.
67. Bruins, M, Oord, H, Bloembergen, P, Wolfhagen, M, Casparie, A, Degener, J, Ruijs, G: Lack of effect of shorter turnaround time of microbiological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 24: 305-313, 2005.

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 SOP vom April 2014

Interne Standards der Zentralen Notaufnahme der UMM

Harnwegsinfekt

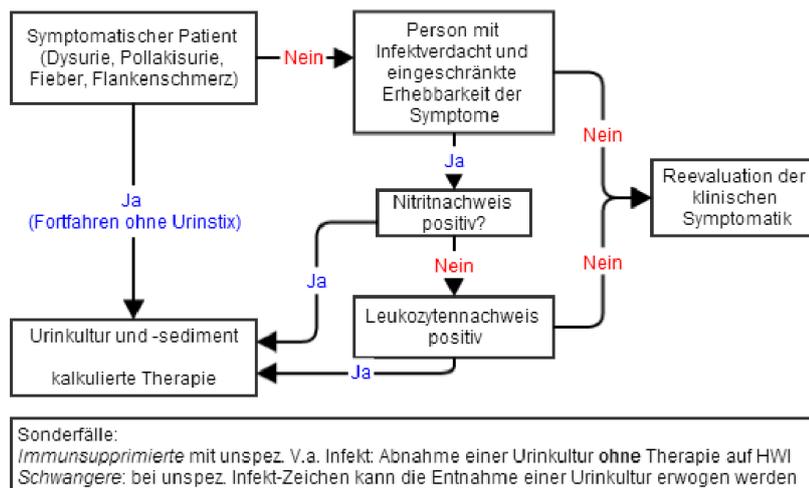
Diagnostik eines HWI

Typische Symptomatik:

Zystitis/unterer HWI Dysurie, Algurie, Pollakisurie, suprapubischer Schmerz, getrübler Urin, kein Ausfluss (Fluor vaginalis)	Pyelonephritis/oberer HWI + Fieber (>38°C) oder Flankenschmerz/ klopfschmerzhaftes Nierenlager
DD (insbesondere bei Fluor vaginalis): STD, Kolpitis/Urethritis/Zervizitis	

Wichtig: Die Diagnosestellung aufgrund klinischer Kriterien liegt in bis zu 30% der Fälle falsch. **Urinteststreifen erhöhen die diagnostische Genauigkeit jedoch nur unwesentlich!**

Goldstandard der Diagnostik: typische Klinik + Urinkultur und -untersuchung



Wichtig: Anordnen/Abnahme der Urinkulturen und –sedimente **VOR** Antibiotika-Erstgabe!

Therapie

Initial kalkulierte Antibiotika-Therapie unter Berücksichtigung der Resistenzdaten „Südwest“:

Empfohlene Antibiotika

Zystitis/unterer HWI	unkomplizierte Form:	Monuril 3g 1xGabe Nitrofurantoin 4x50mg/Tag
Pyelonephritis/oberer HWI	leichte/moderate Form: schwere Form:	Cefuroxim 2x250mg/Tag Tazobac 3x4/0,5g/Tag

Bei Vorliegen der Urinkultur-Ergebnisse: Anpassen der Antibiotika-Therapie

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Sebastian Günther Adolf Bischoff

Geburtsdatum: 21.02.1992

Geburtsort: Pforzheim

Familienstand: ledig

Vater: Hans-Peter Bischoff

Mutter: Christina Bischoff

SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2001 Bergschule Singen

2001 – 2011 Gymnasium Remchingen

30.06.2011 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/12 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim)

2011 – 2013 Vorklinisches Studium

17.09.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

2013 – 2016 Hauptstudium

13.10.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

2016 – 2017 Praktisches Jahr

15.11.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

9 DANKSAGUNG

Ich danke PD Dr. med. Roger Vogelmann für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die durchgängige Unterstützung bei der Bearbeitung und Auswertung, sowie beim Schreiben dieser Arbeit, des dazugehörigen Manuskripts und mehrere Poster-Präsentationen.

Mein weiterer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Zentralen Notaufnahme der UMM und des Instituts für Klinische Chemie und Mikrobiologie für die Bereitstellung der Daten, sowie der II. Medizinischen Klinik für die Bereitstellung der Arbeitsplätze.

Besonderen Dank schulde ich Prof. Dr. med. Matthias Ebert, Dr. med. Marlis Gerigk und PD Dr. med. Thomas Walter für die Unterstützung bei der Ausarbeitung und Überarbeitung des Manuskripts.

Ebenso danke ich Carolin Lange für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung und Verbesserung derselben geführt haben.