

Aus der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

„Zur Steigerung der Leitlinienadhärenz bei der antibiotischen Therapie  
von Patienten mit ambulant erworbener Harnwegsinfektion  
durch eine Intervention mittels eines Kitteltaschen- *Booklets*  
am Beispiel des Klinikum Leverkusen“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Human Tabibzadeh  
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker  
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Reuter  
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

Meinen Eltern

## **Zusammenfassung (deutsch)**

### **Hintergrund**

Ambulant erworbene Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den am meisten auftretenden bakteriellen Infektionen und tragen zu einem hohen Anteil an Antibiotikaverschreibungen bei. Durch eine leitliniengerechte Antibiotikaaanwendung kann ein bestmöglicher Behandlungsweg für Patienten erreicht und der Entwicklung von resistenten Krankenhauskeimen entgegengewirkt werden.

### **Ziele der Arbeit**

Kann die Leitlinienadhärenz beim Einsatz antimikrobieller Substanzen bei Patienten mit ambulant erworbener HWI am Beispiel des Klinikums Leverkusen durch die Implementierung einer laminierten DIN-A6-Kitteltaschen-Leitlinien-Kurzinformation (*Booklet*) optimiert und hierdurch ein Beitrag zur Eindämmung der weltweit zunehmenden Entwicklung von Antibiotikaresistenzen geleistet werden, indem leitliniengerechter behandelt wird?

### **Material und Methoden**

Diese Beobachtungsstudie besteht aus drei Phasen und enthält retrospektive (vor Intervention) und prospektive (nach Intervention) Anteile der Datenerhebung mit erfolgter Interventionsmaßnahme bei Patienten mit ambulant erworbener HWI am Beispiel des Klinikums Leverkusen im Zeitraum von Juli 2012 bis Mai 2013. In Phase I werden Abweichungen in Bezug auf die S3-Leitlinien, AWMF-Register-Nummer 043/044, Erstellungsdatum 17. Juni 2010, analysiert. In Phase II erfolgen Interventionsmaßnahmen mittels Implementierung einer laminierten DIN-A6-Kitteltaschen-Leitlinien-Kurzinformation (*Booklet*). In Phase III (nach Intervention) erfolgt ein Vergleich mit den Daten der Phase I (vor Intervention), um den Erfolg der Interventionsmaßnahmen zu ermitteln.

### **Ergebnisse**

Mit 125 (59,5 %) von 210 (100 %) Patienten wurden Frauen häufiger aufgrund einer ambulant erworbenen HWI behandelt. Häufigster Erreger in der Blutkultur war *Escherichia coli* (78,1 %). Häufigster Erreger in der Urinkultur war *Escherichia coli* (64 %), gefolgt von Erregern aus den Gruppen *Klebsiella* (4,8 %), *Enterokokken* (4,3 %) und *Pseudomonaden* (4,3 %). Nach Implementierung eines Kitteltaschen-*Booklets* stieg die Leitlinienadhärenz von 16,3 % (vor Intervention) auf 31,1 % (nach Intervention), wodurch der Gebrauch antimikrobieller Substanzen optimiert und somit ein Beitrag zur Eindämmung der weltweiten Entwicklung von Antibiotikaresistenzen geleistet werden konnte. Entsprechend stieg nicht nur die Verordnung empfohlener Substanzen an, sondern führte neben einer Steigerung der oral verordneten Therapien von 9,6 % (vor Intervention) auf 19,8 % (nach Intervention) zu einer Reduktion der intravenösen Therapien von 90,4 % (vor Intervention) auf 80,2 % (nach Intervention).

### **Ausblick**

Ein kurzgefasstes Kitteltaschen-*Booklet* mit Leitlinienempfehlungen für die Diagnostik und Therapie der HWI könnte einen Beitrag zur Vermeidung der weltweit zunehmenden Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und einem optimierten Einsatz von Antibiotika und Ressourcen im Krankenhaus beitragen, allerdings sollten die Praktikabilität und die Ökonomie hierzu über einen längeren Zeitraum in Folgestudien untersucht werden.

## **Abstract (Zusammenfassung englisch)**

### **Background**

Community-acquired urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections and contribute to high levels of antibiotic prescriptions. The use of antimicrobial drugs can be improved, and the best treatment for patients can be achieved by following guidelines. Additionally, the increasing development of resistance to antimicrobial drugs worldwide can be reduced by following the guidelines.

### **Objectives:**

The aim of this study was to identify whether the implementation of brief guidelines for the treatment of UTI can increase adherence to these guidelines and achieve those goals using a laminated DIN A6 smock pocket booklet.

### **Methods**

This study contains three parts, including retrospective and prospective sections and an intervention based on the example of patients with UTI at the Leverkusen Hospital between July 2012 and May 2013. In Part I, clinical management is analysed according to the German guidelines (AWMF-Register-Number 043/044, 2010-06-17). In Part II, an intervention is conducted, including the use of a brief guideline booklet. In Part III, the results of Part I and Part III are compared to determine the success of the intervention.

### **Results**

A total of 125 (59.9%) women out of 210 patients were given inpatient treatment because of UTI. The most common group of pathogens in the blood cultures was *Escherichia coli* (78.1%). The most common group of pathogens in the urine culture results was *Escherichia coli* (64%), followed by *Klebsiella* (4.8%), *Enterococcus* (4.3%) and *Pseudomonas* (4.3%). After implementing the use of the brief guideline booklet, adherence to the German guidelines increased from 16.3% (before intervention) to 31.1% (after intervention). In addition, the use of antimicrobial drugs and the fight against increasing resistance to antimicrobial drugs worldwide was optimised. Oral treatment using the suggested substances increased from 9.6% to 19.8% following the intervention. Moreover, the use of intravenous therapy decreased from 90.4% to 80.2% following the intervention.

### **Conclusions**

A brief guideline booklet for treatment of UTI could optimise the use of antimicrobial drugs and resources in the hospital and could help prevent the increasing resistance to antimicrobial drugs worldwide. However, the economic outcome should be considered in further studies.

## Abkürzungsverzeichnis

|                |   |                 |   |
|----------------|---|-----------------|---|
| <b>AB</b>      | Antibiotika   | <b>spp.</b>     | Spezies, Plural:<br><i>species pluralis</i> |
| <b>AWMF</b>    | Arbeitsgemeinschaft der<br>Wissenschaftlichen Medizinischen<br>Fachgesellschaften | <b>SD</b>       | Standardabweichung                          |
| <b>AF</b>      | Atemfrequenz  | <b>S-</b>       | Svedberg-Einheiten                          |
| <b>bzgl.</b>   | bezüglich   | <b>unkompl.</b> | unkomplizierte                              |
| <b>BB</b>      | Blutbild  | <b>Temp.</b>    | Temperatur                                  |
| <b>RR</b>      | Blutdruck   | <b>UTI</b>      | <i>urinary tract infections</i>             |
| <b>BZ</b>      | Blutzucker  | <b>V.a.</b>     | Verdacht auf                                |
| <b>chron.</b>  | chronisch   | <b>vgl.</b>     | vergleiche                                  |
| <b>CRP</b>     | C-reaktives Protein   | <b>vers.</b>    | verschiedene                                |
| <b>DNA</b>     | <i>deoxyribonucleic acid</i>  | <b>ZA</b>       | Zentrale Aufnahme                           |
| <b>DNS</b>     | Desoxyribonukleinsäure  | <b>ZNA</b>      | Zentrale Notaufnahme                        |
| <b>DIN</b>     | Deutsches Institut für Normung  | <b>z.B.</b>     | zum Beispiel                                |
| <b>Dez.</b>    | Dezember  | <b>Z.n.</b>     | Zustand nach                                |
| <b>dl</b>      | Deziliter   |                 |   |
| <b>ED</b>      | Einzeldosis   |                 |   |
| <b>p-Wert</b>  | englisch: <i>probability value</i>  |                 |   |
| <b>Erkr.</b>   | Erkrankung  |                 |   |
| <b>E. coli</b> | Escherichia coli  |                 |   |
| <b>et al.</b>  | <i>et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum)</i>                                 |                 |   |
| <b>ESBL</b>    | <i>extended-spectrum-beta-lactamase</i>   |                 |   |
| <b>ggf.</b>    | gegebenenfalls  |                 |   |
| <b>HbA1c</b>   | Glykiertes Hämoglobin   |                 |   |
| <b>g</b>       | Gramm   |                 |   |
| <b>Gr.</b>     | Gruppe  |                 |   |
| <b>HWI</b>     | Harnwegsinfektion   |                 |   |
| <b>HF</b>      | Herzfrequenz  |                 |   |
| <b>HIV</b>     | Humanes Immundefizienz-Virus  |                 |   |
| <b>i.v.</b>    | intravenös  |                 |   |
| <b>k.A.</b>    | keine Angaben   |                 |   |
| <b>µl</b>      | Mikroliter  |                 |   |
| <b>mg</b>      | Milligramm  |                 |   |
| <b>ml</b>      | Milliliter  |                 |   |
| <b>mind.</b>   | mindestens  |                 |   |
| <b>min</b>     | Minute  |                 |   |
| <b>M</b>       | Mittelwert  |                 |   |
| <b>NL</b>      | Nanoliter   |                 |   |
| <b>Nr.</b>     | Nummer  |                 |   |
| <b>od.</b>     | oder  |                 |   |
| <b>OP</b>      | Operation   |                 |   |
| <b>p.o.</b>    | <i>peroral</i>  |                 |   |
| <b>SIRS</b>    | <i>systemic inflammatory response syndrome</i>                                    |                 |   |

## 1 Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Zusammenfassung (deutsch)</b> .....  | I         |
| <b>Zusammenfassung (englisch)</b> .....   | II        |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | III       |
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....   | IV        |
| <b>1 Einleitung</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1.1 Allgemeines zur Harnwegsinfektion .....   | 1         |
| 1.2 Einteilung der Harnwegsinfektion .....  | 2         |
| 1.3 Epidemiologie der Harnwegsinfektion .....   | 5         |
| 1.4 Häufigste Erreger der Harnwegsinfektion .....   | 5         |
| 1.5 Wirkmechanismen von Antibiotika .....   | 6         |
| 1.6 Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika .....  | 8         |
| 1.7 Gründe der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika .....   | 8         |
| 1.8 Leitlinien .....  | 9         |
| 1.9 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen zur ausgewählten<br>Diagnostik der HWI in ausgewählten Patientengruppen .....  | 10        |
| 1.10 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen für die<br>empirische Therapie mit Antibiotika der akuten<br>unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne relevante<br>Begleiterkrankungen, sowie bei ansonsten gesunden jüngeren Männern ..... | 10        |
| 1.11 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen für die<br>empirische Therapie mit Antibiotika bei der<br>akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten<br>gesunden Frauen und bei jüngeren Männern .....                             | 11        |
| 1.12 Allgemeines zur Urosepsis .....  | 12        |
| 1.13 Zielsetzung dieser Arbeit .....  | 14        |
| <b>2 Material und Methoden</b> .....  | <b>15</b> |
| 2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums .....  | 15        |
| 2.2 Studiendesign .....   | 15        |
| 2.3 Statistische Methoden .....   | 17        |
| 2.4 Literaturrecherche .....  | 17        |
| 2.5 Material .....  | 18        |
| 2.6 Parameter der Untersuchung .....  | 20        |
| 2.7 Pseudonymisierung der Patientendaten .....  | 21        |
| <b>3 Ergebnisse</b> .....   | <b>22</b> |
| 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....   | 22        |
| 3.2 Einweisungsdiagnose HWI .....   | 22        |
| 3.3 Entlassungsdiagnosen .....  | 23        |
| 3.4 Klinische Befunderhebung bei Aufnahme in die Klinik über die ZNA .....  | 23        |
| 3.5 Allgemeine Risikofaktoren für eine HWI .....  | 24        |
| 3.6 Leukozyten und CRP Werte bei Aufnahme und zum<br>Ende der antibiotischen Behandlung im Vergleich .....  | 27        |
| 3.7 SIRS Kriterien nach Zeitpunkt .....   | 28        |
| 3.8 Urinstatus, Urinkultur und Blutkultur Resultate bei<br>Aufnahme zur stationären Behandlung .....  | 30        |
| 3.9 Abdomensonografie .....   | 35        |
| 3.10 Antibiotikatherapie .....  | 36        |
| 3.11 Applikationsform der Antibiotikatherapie .....   | 39        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.12     | Grund für die Beendigung der Antibiotikatherapie .....  | 39        |
| 3.13     | Vergleich der leitliniengerechten Empfehlungen der<br>antibiotischen Behandlungen hinsichtlich der HWI Diagnosen<br>während der stationären Behandlung in der Prä- und Postintervention ..... | 42        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion .....</b>   | <b>44</b> |
| 4.1      | Diskussion der Methoden .....   | 44        |
| 4.2      | Erreger der HWI .....   | 45        |
| 4.3      | Antibiotische Therapie der ambulant erworbenen HWI .....  | 46        |
| 4.4      | Leitlinienadhärenz bei stationären Patienten mit ambulant erworbenen HWI .....  | 47        |
| 4.5      | Optimierung des Ressourcenverbrauchs durch eine<br>Steigerung der Leitlinienadhärenz .....  | 48        |
| 4.6      | Vergleich der Einweisungsdiagnosen und der<br>Entlassungsdiagnosen der ambulant erworbenen Harnwegsinfektion .....  | 48        |
| 4.7      | <b>Schlussfolgerung .....</b>   | <b>50</b> |
| <b>5</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>51</b> |
| <b>6</b> | <b>Anhang .....</b>   | <b>54</b> |



# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines zur Harnwegsinfektion

Ökonomische Gesichtspunkte spielen im Alltag eine bedeutende Rolle, so auch im Krankenhausbetrieb. Im klinischen Alltag werden täglich Verbrauchsmaterialien, Arzneimittel sowie Arbeitskraft aufgewendet, um die Patienten bestmöglich zu versorgen. Wie in jedem anderen Wirtschaftsunternehmen spielt der Aspekt der Wirtschaftlichkeit auch im Krankenhaus eine zentrale Rolle. Im Hinblick auf den Ressourcenverbrauch besteht zumindest aus der Sicht des Arbeitgebers im Allgemeinen Konsens darüber, dass jeder einzelne wirtschaftlich handelt. So ist es nicht verwunderlich, dass dies auch bei der Diagnostik und der Behandlung von Patienten im Krankenhaus gilt. Durch Vorgaben oder Empfehlungen, z. B. durch hausinterne oder allgemeine Leitlinienempfehlungen hinsichtlich des Managements von Patienten im Krankenhaus, könnte ein Beitrag hierzu geleistet werden. Daher wird in dieser Arbeit die Frage untersucht, ob sich bei der stationären Behandlung von Patienten mit einer ambulant erworbenen Harnwegsinfektion (HWI) am Beispiel des Klinikums Leverkusen Diskrepanzen zu den Empfehlungen der S3-Leitlinien ergeben und wenn ja, ob durch gezielte Maßnahmen eine Optimierung sowohl in der Behandlung als auch im Ressourcenverbrauch mittels der Implementierung eines kurz gefassten Kitteltaschen-*Booklets* erreicht werden kann. Vereinfacht dargestellt, besteht das Urogenitalsystem makroskopisch unter normalen anatomischen Gegebenheiten aus den paarig angelegten Nieren mit dem Abgang der Ureter, die den Urin in die Harnblase transportieren und der von dort aus über die Urethra ausgeschieden wird. Abbildung 1 veranschaulicht eine schematische Darstellung des Urogenitalsystems. Eine HWI liegt vor, wenn sich im Harnsystem oberhalb des Harnblasenschließmuskels Mikroorganismen befinden, die spezifische Symptome verursachen und gleichzeitig der Nachweis einer Leukozyturie als Maß einer Entzündungsreaktion vorliegt (1). In Abhängigkeit von Virulenzfaktoren können uropathogene Mikroorganismen ascendierend, hematogen oder lymphogen in den Harntrakt eindringen und eine Zystitis, Pyelonephritis (bakterielle interstitielle Nephritis), Bakteriämie oder Urosepsis verursachen (2). Deszendierende HWI sind seltener und sekundäre Infekte aufgrund von Fisteln, z. B. im Rahmen einer Grunderkrankung bei Morbus Crohn sind als Ausnahmen anzusehen (3). Zur Vermeidung von HWI tragen selektive Abwehrmechanismen des Wirts bei, z. B. das zilienträgende Uroepithel, dem Auspressereffekt durch den Urinfluss, der Erfassung uropathogener Erreger durch ‚Toll-like‘-Rezeptoren, die Beseitigung uropathogener Mikroorganismen durch das Tamm-Horsfall-Mukoprotein, die Herstellung von dem antimikrobiell wirksamen Peptid ‚Cathelicidin‘ uroepithelialer Zellen und neutrophiler Granulozyten und ein funktionstüchtiges Immunsystem (2). Zu den allgemeinen Risikofaktoren, die eine HWI auslösen können, zählen unter anderem eine Immundefizienz, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, zeitnahe Geschlechtsverkehr, Mittel zur Kontrazeptiva wie Spermizide und Diaphragmen, rezidivierende HWI in der Anamnese, familiäre Prädisposition, die Ersterkrankung einer HWI vor dem 15. Lebensjahr sowie alle anatomischen und zweckmäßig einschränkenden Gegebenheiten, die eine zeitgerechte Urinausscheidung beeinträchtigen, oder die Einnahme von Antibiotika in den vergangenen zwei bis vier Wochen (4). Als Differenzialdiagnosen der unteren HWI sind sexuell übertragbare Erkrankungen und gynäkologische Erkrankungen wie eine Salpingitis, eine Adnexitis, eine Kolpitis, eine Urethritis sowie bei Männern die Prostatitis zu nennen (4, 5). Zu

den Differenzialdiagnosen der Pyelonephritis gehören die fieberhafte Manifestation einer akuten medikamenteninduzierten interstitiellen Nephritis und eine Hantaviruserkrankung (4).

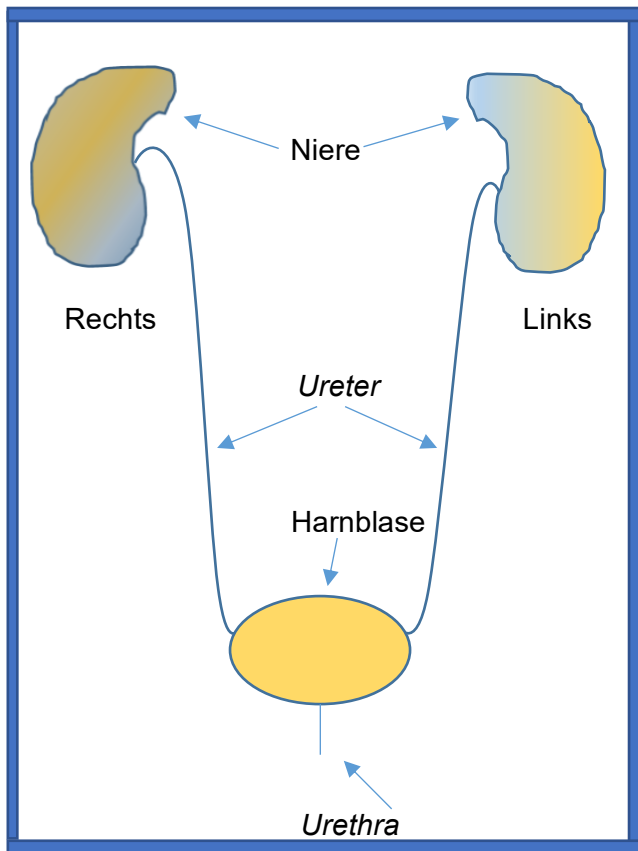


Abb. 1: **Schematische Darstellung des Urogenitalsystems**  
Quelle: **Eigene Darstellung**

## 1.2 Einteilung der Harnwegsinfektion

Bei einer HWI unterscheidet man klinisch, je nach Lokalisation, eine untere HWI (Zystitis) von einer oberen HWI (Pyelonephritis) und eine unkomplizierte von einer komplizierten HWI (4, 5). Von einer unteren HWI wird ausgegangen, wenn Symptome wie vermehrter Harndrang (Pollakisurie), vermehrtes Wasserlassen, imperativer Harndrang, Schmerzen oberhalb der Symphyse und Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie) vorhanden sind und sich nur auf den unteren Harntrakt beschränken (5). Bei der oberen HWI (Pyelonephritis) kommen zusätzlich zu den genannten Symptomen noch weitere hinzu, zum Beispiel ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager, Flankenschmerz und/oder Fieber über 38°C (5). Abbildung 2 veranschaulicht eine schematische Darstellung des Urogenitalsystems mit Einteilung in obere und untere HWI mit den typischen Beschwerden. Die Einstufung als unkomplizierte HWI erfolgt, wenn im Urogenitalsystem keine bedeutsame funktionelle oder anatomische Abnormität, keine wesentliche Nierenfunktionsstörung und keine Vor- und Begleiterkrankungen vorhanden sind, die eine HWI bzw. schwerwiegende Komplikationen fördern und die isoliert, sporadisch oder rezidivierend auftreten (5). Bei der komplizierten HWI gibt es dagegen

komplizierende Faktoren, die die HWI begünstigen können (5). Tabelle 1 zeigt die komplizierenden Faktoren auf (5). Bei Männern sollten im Allgemeinen HWI als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, weil das Parenchym der Prostata ebenfalls infiziert sein kann (5). Klinisch symptomatische HWI werden von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden, bei der in der Regel eine Besiedlung, nicht jedoch eine Infektion angenommen wird (5). Diese Unterscheidung ist für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bedeutsam (5). Man spricht von einer rezidivierenden HWI, wenn mindestens zwei symptomatische Episoden pro Halbjahr oder mindestens drei symptomatische Episoden pro Jahr auftreten (5).

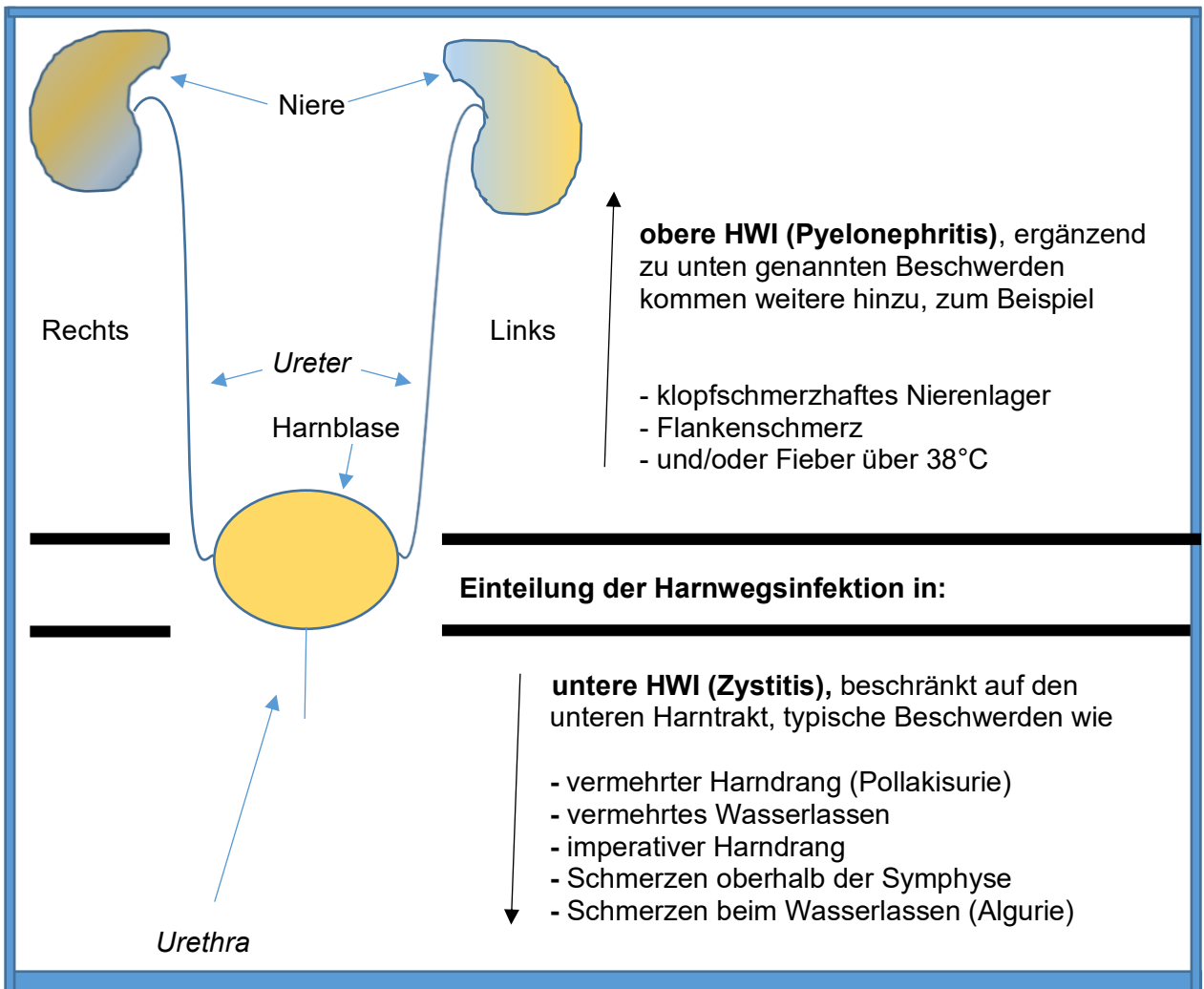


Abb. 2: Schematische Darstellung des Urogenitalsystems mit Einteilung in obere und untere HWI mit den typischen Beschwerden.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Leitlinienprogramm DGU. (2017) (5), Seite 22.

| <b>Art des komplizierenden Faktors</b>   |  |
|--|--|
| <b>Anatomische Veränderungen</b>   | <b>Funktionelle Veränderungen</b>  |
| <p><b>Angeborene anatomische Veränderungen, z.B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ureterabgangsstenose</li> <li>- obstruktiver, refluxiver Megaureter</li> <li>- Harnblasendivertikel</li> <li>- Harnröhrenklappen</li> <li>- Phimose</li> </ul> <p><b>Erworbene anatomische Veränderungen, z.B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nierensteine</li> <li>- Harnleitersteine</li> <li>- Harnleiterstrikturen</li> <li>- Harnblasentumore</li> <li>- Prostatavergrößerung</li> <li>- Urethrastraktur</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- operative Veränderungen</li> <li>- Veränderungen durch Strahlentherapie</li> </ul> | <p><b>Funktionelle Veränderungen, z.B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niereninsuffizienz</li> <li>- Harntransportstörungen</li> <li>- Entleerungsstörungen der Harnblase</li> <li>- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie</li> <li>- Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination</li> </ul> <p><b>Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z.B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV</li> <li>- Leberinsuffizienz</li> <li>- Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>- Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie</li> </ul> <p><b>Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z.B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nephrostomie</li> <li>- Harnleiterschienen</li> <li>- Harnblasenkatheter</li> </ul> |

Tabelle 1: Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen  
Quelle: Modifiziert nach Leitlinienprogramm DGU. (2017) (5), Seite 22.

### 1.3 Epidemiologie der Harnwegsinfektion

Ambulant erworbene HWI gehören zu den am meisten auftretenden bakteriellen Infektionen und haben einen hohen Anteil an den ambulanten Antibiotikaverschreibungen (1, 6). Eindeutige Häufigkeitszahlen der HWI variieren aus unterschiedlichen Gründen (7). Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das von einer unkomplizierten HWI bis hin zur lebensbedrohlichen Urosepsis reichen kann, wodurch die Patienten auch verschiedene Fachdisziplinen konsultieren (7). In einer nationalen Querschnitterhebung im Jahr 2008 unter 1810 niedergelassenen Ärzten, die eine antibiotische Therapie einleiteten, gaben 60 % der befragten Ärzte an, dass die unkomplizierte HWI die häufigste Diagnose war (n = 715) (8). Die Prävalenz der unteren HWI (akute Zystitiden) wird im Wesentlichen von Alter und Geschlecht beeinflusst, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (9). Aus Deutschland liegen Daten aus einer Routinedatenanalyse aus den Jahren 2012 und 2013 der Verordnungs- und Diagnosedaten der versicherten Frauen ab dem zwölften Lebensjahr der Barmer GEK vor, die mindestens einmal im Jahr die Diagnose einer HWI oder einer akuten Zystitis mit einer Prävalenz von 8,7 % im Jahr 2012 (n = 422 711) und von 9 % im Jahr 2013 (n = 440 967) erhielten (10). Die Prävalenz der akuten Pyelonephritis lag bei 0,16 % für 2012 (n = 7892) und 2013 (n = 7969) (10). In der Gruppe der über Achtzigjährigen war die Prävalenz der HWI am häufigsten (10).

### 1.4 Häufigste Erreger der Harnwegsinfektion

In der ARESC-Studie, die in neun europäischen Ländern und in Brasilien bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis durchgeführt wurde, zeigte sich mit Abstand als häufigster Erreger der unkomplizierten HWI bei gesunden, nicht schwangeren Frauen *Escherichia coli* (2315/3018; 77 %), gefolgt von *Staphylococcus saprophyticus* (108/3018; 3,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (107/3018; 3,5 %), *Proteus mirabilis* (104/3018; 3,4 %) und anderen Enterobacteriaceae (2,9 %) (11). In der ECO.SENS Studie, die in 16 europäischen Ländern und Kanada Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis untersuchte, zeigte sich als häufigster Erreger *Escherichia coli* (77,7 %), gefolgt von *Proteus mirabilis* (6,3 %), *Klebsiella* spp. (3,1 %) und andere Enterobacteriaceae (3,9 %) (12). Ähnlich war es in einer prospektiven Multicenter-Observationsstudie. Dabei wurden Urinkulturen von 191 Frauen (Durchschnittsalter 52 Jahre; 18 bis 96 Jahre) mit dem klinischen Bild einer HWI ausgewertet, wobei als häufigster Erreger *Escherichia coli* (79 %) identifiziert wurde, gefolgt von *Enterococcus faecalis* (14 %) und *Klebsiella pneumoniae* (7,3 %) (13).

## 1.5 Wirkmechanismen von Antibiotika

Durch unterschiedliche Wirkweise können Antibiotika entweder die Vermehrung von Bakterien hemmen oder die Bakterien abtöten, indem sie, je nach Wirkstoff, an unterschiedlichen bakteriellen Angriffspunkten ansetzen (14). Die Beta-Lactam-Antibiotika Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame wirken durch die Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese bakterizid (14). Die Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone verursachen spezifische DNS-Strangabbrüche und hemmen die bakterielle DNS-Replikation, so dass die Bakterien abgetötet werden; sie wirken somit bakterizid (14). Sulfonamide und Trimethoprim wirken durch eine Hemmung der Folsäuresynthese und somit bakteriostatisch (14). Ein anderer Angriffspunkt für Antibiotika ist die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese, indem beispielsweise Makrolid-Antibiotika die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen binden und dadurch die Verlängerung der Peptidkette verhindern (14). Über einen ähnlichen Mechanismus wirkt Clindamycin (14). Tetracykline binden an der 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und hemmen somit die Proteinsynthese (14). Abbildung 3 veranschaulicht eine schematische Übersicht der unterschiedlichen Angriffspunkte der verschiedenen Antibiotikawirkstoffe.

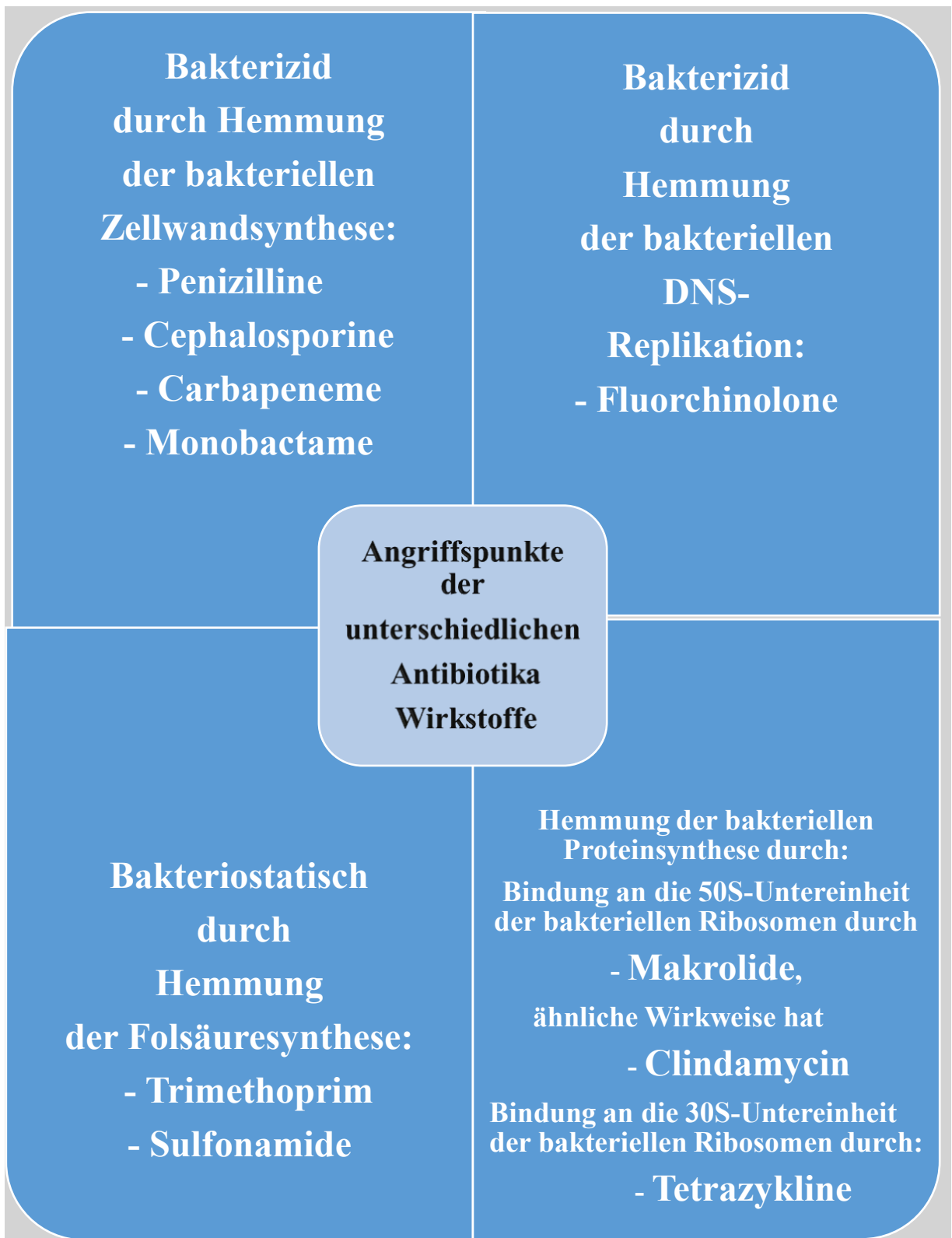


Abb. 3: **Schematische Darstellung der Angriffspunkte unterschiedlicher Antibiotika.**  
 Quelle: **Eigene Darstellung in Anlehnung an Fauler, J. (2014) (14), Seite 160.**

## 1.6 Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika

Durch unterschiedliche Anpassungsmöglichkeiten können Bakterien eine Resistenz gegenüber der Wirkung von Antibiotika entwickeln, indem sie zum Beispiel eine strukturelle Änderung der durch Antibiotika angegriffenen Zellmembranstrukturen durchführen, oder durch die Induktion von Effluxpumpen, die die aufgenommene bakteriell schädlich wirkende Antibiotikasubstanz aus der Bakterienzelle herauspumpen (14). Durch die Bildung von verschiedenen Beta-Lactamasen können Bakterien Resistenzen gegen unterschiedliche Antibiotika entwickeln (14). Durch schrittweise erfolgte Mutationen des Gens, das für eine Untereinheit der DNA-Gyrase (Topoisomerase II oder IV) kodiert, können Bakterien eine Resistenz gegenüber Fluorchinolone entwickeln, da diese nicht mehr an die Bindungsstelle an der bakteriellen DNA-Gyrase binden können (14). Des Weiteren kann durch die Expression von Effluxpumpen ein weiterer Resistenzmechanismus gegen Fluorchinolone erzielt werden (14). Die Hydroxyl- bzw. Aminogruppe der Aminoglykosid-Antibiotika kann durch die Bildung von Enzymen durch gram-positive und gram-negative resistente Bakterien inaktiviert werden (14). Zudem kann die Bindung oder die Membranpermeabilität der Aminoglykoside an die 50S-Untereinheit der Ribosomen durch Chromosomenmutationen vermindert werden oder zu einer vermehrten Effluxpumpenproduktion führen (14). Resistenzmechanismen gegenüber Makroliden, die über eine Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese wirken, können durch intrazelluläre enzymatische Inaktivierung oder durch eine Modifikation der Bindungsstelle der 50S-Untereinheit an den Ribosomen entstehen, was zu einer verminderten Bindungsfähigkeit von Makroliden führt, die somit die Synthese der Peptidkette nicht mehr hemmen können (14). Bei gram-positiven Kokken sind Effluxpumpen wesentlich an der Resistenz gegen Makroliden verantwortlich (14).

## 1.7 Gründe der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika

Breitbandantibiotika können gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Bakterien wirken, jedoch weisen sie bei ihrem Einsatz eine therapeutische Lücke auf, die zu einem Selektionsvorteil nicht erfasster Bakterien führen kann, da die kompetitiven Bakterien der Normalflora in ihrem Wachstum gehemmt oder abgetötet werden (14). Wesentlich für die Entwicklung von resistenten Krankenhauskeimen ist der großzügige Einsatz von Breitbandantibiotika (14). Daher sollten die eingesetzten Antibiotika ein möglichst schmales Erregerspektrum aufweisen, damit nur die pathogenen Keime erfasst werden (14). Die Behandlungsdauer des Einsatzes von Antibiotika ist für die Entwicklung von Resistenzen ebenfalls von entscheidender Bedeutung (14). Eine zu kurze antibiotische Behandlungsdauer führt zum Überleben der pathogenen Bakterien, die sich nun ungehemmt durch die kompetitive Hemmung der Normalflora vermehren können, da diese durch die Antibiotikabehandlung zerstört wurde (14). Zu den häufigsten Ursachen der zu kurzen antibiotischen Behandlungsdauer gehören die von den Patienten bemerkten unerwünschten Nebenwirkungen und/oder weil die klinische Symptomatik bereits unter der Behandlung nicht mehr vorhanden ist (14). Eine zu lang andauernde Antibiotikabehandlung führt zu einer Selektion der pathogenen Keime, die ausgeprägter zu einer Schädigung der Normalflora führt, so dass bei den pathogenen Bakterien mit einem beschleunigten Wachstum gerechnet werden muss (14). Aus diesen Gründen sollte eine Antibiotikabehandlung so zeitnah wie möglich eingeleitet und der Wirkstoff und die Applikationsform so ausgewählt werden, dass



am Infektionsherd eine genügend hohe Konzentration erreicht werden kann (14). Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte zudem so kurz wie möglich sein (14).

## 1.8 Leitlinien

Um die bestmögliche Versorgung von Patienten zu gewährleisten, sind Leitlinien wesentlich. Die Definition für ‚Leitlinien‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Artikel „Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie: Methodische Empfehlungen (Leitlinien für Leitlinien“, Stand Dezember 2004)“ (15) wie folgt definiert: „Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen“ (15). Dabei spiegeln die Empfehlungen der Leitlinien zur bestmöglichen Versorgung der Patienten den aktuellen Wissensstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wider und müssen daher auch regelmäßig im Zuge der stetigen Zunahme neuer Erkenntnisse überarbeitet werden (15). Sämtliche Gegebenheiten im klinischen Alltag können durch die Empfehlungen der Leitlinien nicht abgedeckt werden, so dass im Rahmen der ärztlichen Entscheidungsfindung die vorhandenen Ressourcen und die individuelle Situation des Patienten im Einzelfall betrachtet werden müssen (15). Richtlinien sind hingegen „Handlungsregeln einer gesetzlich, berufsrechtlich, standesrechtlich oder satzungsrechtlich legitimierten Institution, die für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich ziehen kann“ (15). Die Unterscheidung zwischen Richtlinien und Leitlinien hinsichtlich der Verbindlichkeit ist spezifisch für den deutschen und europäischen Sprachraum (15). In der Regel wird im Sprachgebrauch der Vereinigten Staaten von Amerika hinsichtlich der Verbindlichkeit zwischen Richtlinie und Leitlinie nicht differenziert, da beide als ‚*guidelines*‘ bezeichnet werden (15). Die Kriterien für die Entwicklung von Leitlinien werden durch die AWMF in einem 3-Stufen-Prozess entwickelt (15). Bei der S1-Leitlinie wird durch eine AWMF-Expertengruppe eine Empfehlung in einem Konsensverfahren erarbeitet (15). Bei der S2-Leitlinie findet eine formale Konsensfindung nach Bewertung der wissenschaftlichen Literatur statt (15). Die Einstufung als S3-Leitlinie erfolgt nach Erweiterung der S2-Leitlinienentwicklung, wenn durch die Elemente einer systematischen Entwicklung die fünf Komponenten Logik, Konsensus, evidenzbasierte Medizin, Entscheidungsanalyse und *Outcome*-Analyse enthalten sind (15). Die Qualitätssicherung erfolgt durch die AWMF-Leitlinienkommission (15). Auf [www.awmf.org](http://www.awmf.org) sind die aktuellen Leitlinien unentgeltlich einsehbar. Die für diese Arbeit herangezogene S3-Leitlinie „Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektion bei erwachsenen Patienten, Aktualisierung 2017, AWMF-Register-Nr. 043/044“ wurde erstmals 2010 erstellt und 2017 überprüft; geplant ist eine erneute Überprüfung im Jahr 2022. Diese S3-Leitlinien geben Behandlungsempfehlungen und Diagnostikempfehlungen zu unterschiedlichen Patientengruppen bei der unkomplizierten Zystitis und der unkomplizierten Pyelonephritis an, die auszugsweise in dieser Arbeit dargestellt werden.

## **1.9 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen zur ausgewählten Diagnostik der HWI in ausgewählten Patientengruppen**

Mit den diagnostischen Untersuchungsmöglichkeiten soll untersucht werden, ob eine HWI vorhanden ist und zudem möglicherweise die Feststellung erfolgen, durch welche uropathologischen Erreger die HWI hervorgerufen wurde und welche Behandlungsoption gewählt werden kann (5). Am häufigsten werden Urinteststreifen als diagnostische Hilfsmittel eingesetzt (5). Die ergänzende Verwendung eines Teststreifens bei Vorhandensein der Hauptsymptome einer HWI (Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Ausschluss von pathologischem Fluor vaginalis) führt nicht wesentlich zur Diagnosesicherung bei, da die klinischen Beschwerden typisch für eine HWI sind (5). Sollten die klinischen Beschwerden der HWI nicht sicher zugeordnet werden können, da z.B. nur eine Pollakisurie, allerdings keine Dysurie vorliegt, kann der Einsatz eines Teststreifens die Diagnosefindung einer HWI wahrscheinlich erhöhen, wenn die Nachweise für Leukozyten oder Blut mit Nitrit positiv sind oder nur Nitrit positiv ist oder Leukozyten mit Blut positiv sind (5). Die Autoren der S3-Leitlinie stellten fest, dass auch bei der Kombination von klinischen Beschwerden und dem Vorliegen eines negativen Teststreifenergebnisses kein sicherer Ausschluss einer HWI möglich ist (5). Der Goldstandard einer korrekten Diagnostik beinhaltet neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung auch die Durchführung einer Urinkultur mit Erregerzahlbestimmung, der Differenzierung und Empfindlichkeitsbestimmung und dies im Überblick mit den klinischen Befunden (5). Allerdings ist es aus praktischer und ökonomischer Sicht nicht sinnvoll, eine Erregerdiagnostik bei allen Patienten durchzuführen (5, 16). Die Sonografie ist die primär bildgebende Diagnostik bei der Abklärung komplizierender Faktoren der Nieren und der Harnwege (5).

## **1.10 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen für die empirische Therapie mit Antibiotika der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen, sowie bei ansonsten gesunden jüngeren Männern**

Die S3-Leitlinien empfehlen bei der antibiotischen Therapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne wesentlichen Begleiterkrankungen vorzugsweise den Einsatz von Fosfomycin-Trometamol (einmalig 3000 mg für einen Tag), Nitrofurantoin (viermal 50 mg pro Tag für sieben Tage), Nitrofurantoin Retard (zweimal 100 mg pro Tag für fünf Tage), Nitroxolin (dreimal 250 mg pro Tag für fünf Tage), Pivmecillinam (zwei- bis dreimal 400 mg pro Tag für drei Tage) und Trimethoprim (zweimal 200 mg pro Tag für drei Tage) bei Resistenzraten von *Escherichia coli* unter 20 %, weil diese nur geringe Kollateralschäden verursachen und weil für diese Wirkstoffe eine hohe Erregerempfindlichkeit von *Escherichia coli* vorhanden ist (5). Wenn die Mittel der ersten Wahl nicht in Frage kommen, sollten bei der Behandlung der unkomplizierten Zystitis Cefpodoxim (zweimal 100 mg pro Tag für drei Tage), Ciprofloxacin (zweimal 250 mg pro Tag für drei Tage), Cotrimoxazol (zweimal 160/800 mg pro Tag für drei Tage), Levofloxacin (einmal 250 mg pro Tag für drei Tage), Norfloxacin (zweimal 400 mg pro Tag für drei Tage) und Ofloxacin (zweimal 200 mg pro Tag für drei Tage) eingesetzt werden (5). Bei Beschwerdefreiheit ist eine Kontrolle des Therapieerfolgs nicht erforderlich (5). Wenn innerhalb von zwei Wochen keine Symptombefreiung erreicht wird und somit die Therapie versagt hat, sollte an eine mangelnde Therapieadhärenz (*Compliance*), an

resistente Erreger oder an bislang nicht erkannte Risikofaktoren gedacht werden (5). In diesem Fall sollte vor dem nächsten antibiotischen Therapieansatz, bei dem ggf. eine verlängerte Einnahmedauer von fünf bis sieben Tagen zu erwägen wäre, an eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur, eine differenzierte Unterweisung und Untersuchung der Patientin sowie an einen Wechsel des Antibiotikums unter Beachtung von Empfindlichkeit, Eradikationsraten, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Medikamentennebenwirkungen gedacht werden (5). Die Autoren der oben genannten S3-Leitlinie geben an, dass es keine aussagekräftigen Vergleichsstudien aufgrund der Seltenheit der unkomplizierten HWI bei Männern gibt (5). Empfohlen wird bei jüngeren Männern als empirische antibiotische Therapie die Einnahme von Pivmecillinam sowie bei fehlender Beteiligung der Prostata die Einnahme von Nitrofurantoin, wobei in beiden Fällen aufgrund von fehlenden evidenzbasierten Daten keine Empfehlung zur Therapiedauer gemacht wird (5).

### **1.11 Auszug aus den S3-Leitlinienempfehlungen für die empirische Therapie mit Antibiotika bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen und bei jüngeren Männern**

Orale Antibiotika sollten bei milden und mittelschweren pyelonephritischen Infektionen bei ansonsten gesunden Frauen mit einer ein- bis zweiwöchigen Therapiedauer eingesetzt werden, z. B. Cefpodoxim-Proxetil (zweimal 200 mg pro Tag für zehn Tage), Ciprofloxacin (zweimal 500 bis 750 mg pro Tag für sieben bis zehn 10 Tage), Levofloxacin (einmal 750 mg pro Tag für fünf Tage) oder Ceftibuten (einmal 400 mg pro Tag für zehn Tage, allerdings in Deutschland nicht mehr im Handel) (5). Die Therapiedauer kann mit Fluorchinolonen, z. B. Ciprofloxacin (zweimal pro Tag 500 bis 750 mg), auf sieben bis zehn Tage reduziert werden und bei erhöhten Dosierungen, z. B. einmal täglich 750 mg Levofloxacin, kann die Therapiedauer auch auf fünf Tage verringert werden (5). Wenn Fluorchinolone nicht zur eingesetzt werden können, z. B. im Rahmen einer Schwangerschaft, kann eine Behandlung mit Cefpodoxim-Proxetil (zweimal 200 mg pro Tag für zehn Tage) in Erwägung gezogen werden (5). Zur empirischen Therapie der Pyelonephritis sollte Cotrimoxazol nicht mehr eingesetzt werden, da die Erregerempfindlichkeit/Erregerresistenz gegen *Escherichia coli* in Deutschland bereits hoch ist (5). Parenterale Antibiotikabehandlungen mit initial hohen Dosen sollten bei kompliziert verlaufenden Infektionen mit vegetativen Begleiterscheinungen wie *Vomitus*, *Emesis* und Kreislaufdysregulation eingesetzt werden (5). Hierfür geeignete parenterale Therapien sind als Mittel der ersten Wahl Ciprofloxacin (zwei- bis dreimal 400 mg pro Tag), Levofloxacin (einmal 750 mg pro Tag), Ceftriaxon (ein bis zwei Gramm einmal pro Tag) und Cefotaxim (dreimal 2 Gramm pro Tag) zu nennen (5). Als Mittel der zweiten Wahl sind Amoxicillin/Clavulansure (2,2 Gramm dreimal pro Tag), Amikacin (15 mg/kg einmal pro Tag), Gentamicin (5 mg/kg einmal pro Tag), Cefepim (ein bis zwei Gramm dreimal pro Tag), Ceftazidim/Avibactam (2,5 Gramm dreimal pro Tag), Ceftolozan/Tazobactam (1,5 Gramm dreimal pro Tag), Piperacillin/Tazobactam (4,5 Gramm dreimal pro Tag), Ertapenem (ein Gramm einmal pro Tag), Imipenem/Cilastatin (je ein Gramm dreimal pro Tag) und Meropenem (ein Gramm drei Mal pro Tag) zu nennen (5). Wenn Risikofaktoren für multiresistente Erreger vorliegen, z. B. im Rahmen von stattgehabten Kontakten mit dem Gesundheitssystem, bei Therapieversagen oder häufigen Behandlungen mit Antibiotika in der Vergangenheit, sollten die Antibiotika der zweiten Wahl eingesetzt

werden (5). Eine Therapiedauer wird bei der parenteralen Behandlung nicht angegeben, da nach der initial eingeleiteten parenteralen antibiotischen Therapie bei Besserung auf eine der oben genannten oralen Sequenztherapien umgestellt werden soll (5). Sofern die getesteten Erreger als Cotrimoxazol-sensibel bestimmt wurden, kann Cotrimoxazol als orale Sequenztherapie ebenfalls in Erwägung gezogen werden (5). Wenn es nach drei Tagen antibiotischer Behandlung zu keiner klinischen Verbesserung kommen sollte, ist nach komplizierenden Faktoren zu untersuchen (5). Falls diese nicht in Betracht kommen, könnte es sich um resistente Erreger handeln, so dass das Antibiotikum entsprechend dem Ergebnis der Urinkulturbestimmung umgestellt und die Behandlung fortgeführt werden sollte mit Sicherstellung einer Wiedervorstellung innerhalb von 24 bis 48 Stunden (5). Fluorchinolone werden für die empirische, orale Antibiotikabehandlung bei jüngeren Männern mit der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis empfohlen, sofern die lokale Resistenzrate von *Escherichia coli* unter 10 % liegt (5). Als alternative Antibiotika werden die genannten Antibiotika aufgeführt, die bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen zum Einsatz kommen, wobei die orale Einmalbehandlung mit Fosfomycin-Trometamol bei Männern nicht indiziert ist (5). Die Dauer der Therapie wird in der Regel mit fünf bis zehn Tagen angegeben (5).

### 1.12 Allgemeines zur Urosepsis

Die häufigen Ursachen, die zu einer Urosepsis führen sind HWI, die im Rahmen komplizierter HWI einzuordnen sind (17). Eine Sepsis zeichnet sich durch eine lebensgefährliche Organfunktionsstörung aus, die durch eine inadäquate Immunreaktion auf eine Infektion hervorgerufen wird (18). Unter anderem werden die Antibiotikastanzklassen der Cephalosporine der Gruppe 3 oder 4, alternativ Acylaminopenicilline/Betalaktamasehemmer (z. B. Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporine, sowie der Carbapeneme zur empirischen Therapie der Urosepsis eingesetzt (18). Wenn man von einer Urosepsis spricht, handelt es sich pathophysiologisch um eine aus dem Urogenitalsystem ausbreitende generalisierte Infektion, die von einer prägnanten Immunfunktionsstörung begleitet wird (17). Aufgrund der Schwere dieses Krankheitsbildes müssen innerhalb kurzer Zeit bzw. innerhalb der ersten Stunden Therapiemaßnahmen eingeleitet und eine Fokussuche sowie die Stabilisierung von Atem- und Kreislauffunktion mit Verbesserung der Gewebeoxygenierung herbeigeführt werden (17). Neben der Fokussuche stellt die Fokussanierung, z.B. durch die Entfernung einliegender infizierter Materialien, sowie die Abtragung von Abszessen durch Punktion einen wesentlichen Punkt dar (18). Um die Dekompensation einer Niereninsuffizienz zu beeinflussen, sind Stoffwechsellentgleisungen sowie die Ursachen einer Harntransportstörung zu korrigieren (17). Nach der umgehend eingeleiteten Bestimmung der Urin- und Blutkulturen erfolgt in Orientierung an den lokalen Gegebenheiten der Erregerresistenz-Kenntnisse die empirische Antibiotikatherapie (17). Nach Kenntnis der mikrobiologischen Kulturbefunde erfolgt ggf. eine Anpassung der Antibiotikatherapie, wobei hier die Antibiotikadosierung unter Berücksichtigung ihrer pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Eigenschaften grundsätzlich hoch angesetzt werden sollte (17). In Abhängigkeit des klinischen Verlaufs bzw. dem Schweregrad der Sepsis sind entsprechende Therapieansätze, z. B. der Beginn einer Nierenersatztherapie, in Erwägung zu ziehen (17). Die eingeleiteten Therapiemaßnahmen sollten mindestens für fünf weitere Tage nach Entfieberung sowie der Beseitigung komplizierender Faktoren fortgesetzt werden, damit die

gestörten wirtsspezifischen Abwehrfaktoren stabilisiert werden können (17).  
Escherichia coli zählt auch hier, neben anderen Enterobakterien, zu den häufigsten Erregern (18).

### 1.13 Zielsetzung dieser Arbeit

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten ambulanten und stationären Infektionen und tragen zu einer hohen Anzahl an Antibiotikaverschreibungen bei (6). Dies verstärkt die weltweit beschriebene Zunahme von antibiotikaresistenten Erregern und der daraus resultierenden Folgen. Durch eine gesteigerte Adhärenz an die Empfehlungen von Leitlinien kann zur Eindämmung dieser weltweiten Entwicklung beigetragen werden (5, 14, 15). Zudem könnte hierdurch der Ressourcenverbrauch optimiert werden. Anhand dieser Studie sollen Patienten mit ambulant erworbener HWI während ihrer stationären Behandlung am Beispiel des Klinikums Leverkusen im Zeitraum 2012 und 2013 hinsichtlich der Leitlinienadhärenz zu den Empfehlungen der S3-Leitlinien analysiert werden.

Folgende Fragestellungen sollen zugrunde gelegt werden:

- Wie viele Patienten wurden mit einer ambulant erworbenen HWI stationär behandelt und welche Einweisungsdiagnosen zur stationären Behandlung wurden gestellt?
- Welche typischen klinischen Merkmale der HWI wurden bei Aufnahme zur stationären Behandlung in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) erfasst?
- Welches allgemeine Risikoprofil für eine HWI hatten die Patienten?
- Wie stellte sich der Verlauf der Basisbefunde für die Entzündungswerte CRP und Leukozyten, sowie die Basisbefunde der Vitalwerte für die Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz dar?
- Welche Erreger der HWI wurden in den Urin- und Blutkulturbefunden detektiert?
- Wie viele Abdomensonografien wurden durchgeführt?
- Welche antibiotische Therapie erhielten die Patienten während der stationären Behandlung?
- Gibt es Diskrepanzen in Bezug zu den antibiotischen Therapieempfehlungen zu den gültigen S3-Leitlinien und wenn ja, kann maßgeschneiderte begleitende Unterstützung der verantwortlichen Mitarbeiter die Leitlinienadhärenz verbessern?
- Lässt sich der Gebrauch antimikrobieller Substanzen sowie der Ressourcen auf diese Weise optimieren und kann ein Beitrag zur Eindämmung der Zunahme von Resistenzentwicklung der Erreger einer HWI gegenüber Antibiotika geleistet werden, indem diese leitliniengerecht therapiert wird?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums**

Mit der Studiennummer 3901 erteilte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 6. Juli 2012 dieser Studie ein positives Votum.

### **2.2 Studiendesign**

Die vorliegende Studie zur leitliniengerechten Therapie der HWI ist ein Teilprojekt einer größer angelegten Studie zur Diagnostik und Therapie ambulant erworbener Atemwegs- und Harnwegsinfektionen am Klinikum Leverkusen, wobei die Darstellung der Studie zu den Atemwegsinfektionen und der Diagnostik der ambulant erworbenen HWI an anderer Stelle durch drei Doktoranden erfolgt. Die vorliegende monozentrische Studie ist als Beobachtungsstudie angelegt und enthält sowohl retrospektive als auch prospektive Anteile der Datenerhebung und besteht aus drei Phasen. In Phase I wird das therapeutische Management von HWI in einem großen städtischen Krankenhaus (Klinikum Leverkusen) systematisch beobachtet. Die ermittelten Werte werden anschließend mit der S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen („Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, Erststellungsdatum 17. Juni 2010), verglichen und dienen damit als Grundlage für eine Analyse etwaiger Abweichungen von diesen Leitlinien. In Phase II der Studie werden auf der Basis dieser Analyseergebnisse Lösungsvorschläge zur Verbesserung des therapeutischen Managements in Form von Interventionsmaßnahmen erarbeitet, die in einer anschließenden Beobachtungsphase (Phase III) umgesetzt und in der Folge evaluiert werden. Die Phasen I bis III sind im Detail wie folgt konzipiert:

#### **Phase I (Vor-Intervention), Einschlusskriterien und Datenerhebung:**

Die in dieser Studie verwendeten Daten stammen aus den Archiven der Patientenakten der Medizinischen Klinik für Innere Medizin des Klinikums Leverkusen, die die Entlassungsdiagnosen einer HWI, einer Pyelonephritis und einer Urosepsis erhielten. Anhand der Patientenakten wurden Patienten identifiziert, die aufgrund einer ambulant erworbenen HWI stationär behandelt wurden, wobei die Entscheidung zur stationären Aufnahme zuvor in der ZNA erfolgte. Dabei wurden auch Patienten mit einer ambulant erworbenen HWI als Nebendiagnose miteingeschlossen. Hierfür musste die Diagnose einer HWI innerhalb der ersten zwei Tage nach stationärer Aufnahme gestellt worden sein. Wurde eine HWI später diagnostiziert, wurde diese als eine nosokomiale Infektion gewertet und die Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Urinkulturbefunde wurden ab einem Keimnachweis von 100 000 pro Milliliter als vorhandener pathogener Keimnachweis bewertet. Die Urinkulturbefunde mit einem Keimnachweis bis zu 10 000 pro Milliliter wurden als fehlender Keimwachstum definiert.

Die Patienten wurden anhand der Entlassungsdiagnose in die drei folgenden Gruppen eingeteilt:

-einfache HWI;

-komplizierte HWI, unkomplizierte Pyelonephritis sowie

-komplizierte Pyelonephritis und Urosepsis.

Alle Männer mit der Entlassungsdiagnose einer HWI wurden aufgrund der Seltenheit der unkomplizierten HWI in die Gruppe der komplizierten HWI eingeteilt. Die Datenerfassung erfolgte computerbasiert in Tabellenform (IBM Corp. *Released* 2021. IBM SPSS *Statistics for Macintosh*, Version 28.0.1. Armonk, NY: IBM Corp.) Die zu erhebenden Analyseparameter wurden, wie in Kapitel 2.6 dargelegt, definiert. Die Patientendatensätze wurden, wie in Kapitel 2.7 dargelegt, pseudonymisiert. Phase I dauerte von Juli 2012 bis September 2012.

### **Phase II – Erarbeitung und Umsetzung der Interventionsmaßnahme:**

Anhand der Ergebnisse aus Phase I konnten Abweichungen von leitliniengerechtem Vorgehen analysiert werden. Im Rahmen einer Intervention wurden hiernach Möglichkeiten der Optimierung aufgezeigt und in Form eines Kitteltaschen-Leitlinien-Kurzinformation-Handouts (*Booklet*) zusammengefasst, vgl. Punkt 2.5. Phase II dauerte von Oktober 2012 bis November 2012.

### **Phase III (Nach-Intervention) – Überprüfung und Evaluation der Interventionsmaßnahme:**

Alle involvierten Mitarbeiter, d. h. das Pflegepersonal und die Stationsärzte der ZNA, alle internistischen Ärzte im Hausdienst des Klinikums und die behandelnden Stationsärzte wurden in Phase III mit einem solchen *Booklet* ausgestattet und angeleitet, bei der Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener HWI Einsicht zu nehmen und die Empfehlungen daraus umzusetzen. In dieser Phase wurden analog zu Phase I nochmals die in Kapitel 2.6 definierten Patientendaten ermittelt. Mit Abschluss der Erfassung aller Daten wurden die Daten der Phase I (vor Intervention) mit denen der Phase III (nach Intervention) verglichen, um den Erfolg der Interventionsmaßnahmen zu ermitteln. Phase III dauerte von Dezember 2012 bis Mai 2013.



### 2.3 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Corp. *Released* 2021. IBM SPSS *Statistics for Macintosh*, Version 28.0.1. Armonk, NY: IBM Corp.) Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben; zu intervallskalierten, kontinuierlich gemessenen Angaben wurden Median, Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) berichtet ( $M \pm SD$ ). Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen wie beispielsweise weibliches oder männliches Geschlecht wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Eine Veränderung intervallskalierten Parameter zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme und dem Ende der Antibiotikagabe wurde mit Hilfe des t-Tests für zwei abhängige Stichproben geprüft. Für intervallskalierte Variablen wurden Mittelwertunterschiede zwischen zwei unterschiedlichen Patientengruppen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet. Die bei der Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben zu beachtende Varianzhomogenität wurde mit Hilfe des Levene Tests geprüft und die Annahme der Normalverteilung der Mittelwertdifferenz galt auf Basis des Zentralen Grenzwertsatzes und der ausreichend großen Gruppengröße von  $n > 30$  als gegeben. Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

### 2.4 Literaturrecherche

Es erfolgte eine Online-Literaturrecherche über den elektronischen Zugang der Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Zu den Suchparametern gehörten die Schlagworte Harnwegsinfektion, *urinary tract infection*, Urosepsis, Leitlinienadhärenz, Zystitis, Intervention. Für diese Arbeit wurden aus der Sicht des Autors im Hinblick auf die wissenschaftliche und praktische Relevanz von Publikationen bei Patienten mit ambulant erworbene HWI im Zeitraum von 2000 bis einschließlich dem Erscheinungsjahr 2020 ausgewertet.

## 2.5 Material

Die Kitteltaschen-Leitlinien-Kurzinformation ist ein laminiertes *Booklet* aus drei Karteikarten im DIN-A6-Format und enthält auf zwei Seiten Informationen zur leitliniengerechten Diagnose und Therapie der ambulant erworbenen HWI. Abbildung 4 zeigt die für die vorliegende Studie relevanten Ausschnitte der ambulant erworbenen HWI. Ein vollständiges Exemplar findet sich im Anhang. Dieses *Booklet* empfiehlt das diagnostische Vorgehen und die antibiotische Therapie von ambulant erworbenen HWI für die Patienten am Beispiel des Klinikums Leverkusen, die über die ZNA stationär aufgenommen und behandelt werden. Hierbei wurden die Empfehlungen der S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen („Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, Erststellungsdatum 17. Juni 2010) aus dem Jahr 2010 umgesetzt.

## AMBULANT ERWORBENE HARNWEGSINFEKTIONEN

### A) Therapie bei unkompliziertem, unterem Harnwegsinfekt

Diagnostik  
Urinstatus

#### Therapie A): unkomplizierter unterer Harnwegsinfekt

|                | Kalkulierte Therapie | Dosierung                       | Therapiedauer |
|----------------|----------------------|---------------------------------|---------------|
| <b>1. Wahl</b> | <b>Fosfomycin</b>    | <b>3000 mg p.o. Einzeldosis</b> | <b>1 Tag</b>  |
| Alternative    | Cefpodoxim           | 200 mg p.o. 2 ED                | 3 Tage        |

### B) Verdacht auf komplizierten unteren Harnwegsinfekt

#### Kriterien: HWInfekt bei

- Männer + Kinder
- Anatomische Anomalie oder Z.n. OP Harnwege
- Dauerkatheter oder suprapubischer Katheter
- AB-Einnahme in letzten 4 Wochen
- Diabetes mellitus
- Immunsuppression, angeboren o. erworben
- Schwangerschaft

#### Diagnostik

- Urinstatus
- Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar)
- Sono-Abdomen anmelden

### C) Verdacht auf unkomplizierte Pyelonephritis

#### Symptome

- wie Harnwegsinfekt
- zusätzlich Flankenschmerz
- kein Fieber

#### Diagnostik

- Urinstatus + Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar)
- Sono Niere durchführen

(Therapie siehe nächste Seite)

#### Therapie B) + C): Komplizierter Harnwegsinfekt, unkompl. Pyelonephritis

|                | Kalkulierte Therapie | Dosierung              | Therapiedauer        |
|----------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| <b>1. Wahl</b> | <b>Sultamicillin</b> | <b>2 x 750 mg p.o.</b> | <b>10 (-14) Tage</b> |
| Alternative    | Ciprofloxacin        | 2 x 500 mg p.o.        |                      |
| Alternative    | Ceftriaxon           | 1 x 2 g i.v.           |                      |

### D) Verdacht auf komplizierte Pyelonephritis ODER Verdacht auf Urosepsis

#### Symptome V.a. komplizierte Pyelonephritis

- wie unkomplizierte Pyelonephritis
- mit Flankenschmerz PLUS Temp. > 38°C

#### Diagnostik

- Urinstatus + Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar),
- großes BB, CRP
- Sono Niere durchführen

#### Symptome V.a. Urosepsis

- wie Harnwegsinfekt oder Pyelonephritis
- zusätzlich mind. 2 SIRS-Kriterien:  
a) Fieber >38°C b) HF > 90/min c) AF > 20/min d) Leukos > 12/nl

#### Therapie D): Komplizierte Pyelonephritis ODER Urosepsis

|                |                                |                        |   |
|----------------|--------------------------------|------------------------|---|
| <b>1. Wahl</b> | <b>Piperacillin/Tazobactam</b> | <b>3 x 4,5 mg i.v.</b> | <b>Bis 5 Tage<br/>nach Entfieberung</b> |
| Alternative    | Meropenem                      | 3 x 1 g i.v.           |   |
| Alternative    | Ceftriaxon                     | 1 x 2 g i.v.           |   |

Abbildung 4: Kitteltaschen-Kurzinfo; Ausschnitt aus dem *Booklet* zur Therapie und Diagnostik ambulant erworbener Harnwegsinfekte

Quelle: Klinikum Leverkusen gGmbH, Medizinische Klinik 4 (Allgemeine Innere, Infektiologie, Pneumologie, Osteologie). Erscheinungsdatum 12 Dezember 2012

## 2.6 Parameter der Untersuchung

Zu den erhobenen Parametern gehören:

- Geschlecht
- Alter
- Einweisungsdiagnose
- Puls / min
- Temperatur (°C)
- Atemfrequenz (AF)
- Miktionsbeschwerden
- Allgemeine Risikofaktoren für eine Immunsuppression
- Urinkultur von Zentral Aufnahme (ZA) angeordnet
- Urin-Status von Zentral Aufnahme (ZA) angeordnet
- Sonografie Abdomen (Nierenbefund)
- Brennen beim Wasserlassen
- Abdomineller Druckschmerz
- Abdominelle Abwehrspannung
- Abdominelle Resistenzen
- Nierenlagerklopfeschmerz
- Rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Erkrankung des Harnableitungssystems
- Immunsuppression durch Erkrankung
- Immunsuppression durch Medikamente
- Vortherapie mit Antibiotika, Art des Antibiotikums
- Leukozyten bei Aufnahme
- Leukozyten bei Antibiotika-Endpunkt
- CRP bei Aufnahme (mg/ dl)
- CRP Wert (mg/ dl) bei Antibiotika – Endpunkt
- Dokumentation der *SIRS* Kriterien
- Nitrit im Urinstatus
- Ergebnis der ersten Urinkulturbestimmung
- Anzahl der Blutkulturpaare vor der Antibiotika-Erstgabe
- Ergebnis erstes Blutkulturpaar
- Anzahl der Abdomensonographie
- Ergebnis der Abdomensonographie hinsichtlich Harnstau, Anhalt für Pyelonephritis
- Einteilung der Antibiotikatherapie in Antibiotika-Gruppen
- Dauer der ersten Antibiotikatherapie seit Aufnahme (Tage)
- Antibiotischer Wirkstoff bei Erstgabe und bei der zweiten antibiotischen Therapie
- Applikationsform der Antibiotikatherapie mit Vergleich der Umstellung der Antibiotikatherapie von i.v. auf p.o. vor und nach der Intervention
- Grund für Beendigung der Antibiotikatherapie am Endpunkt
- Vergleich der leitliniengerechten Empfehlungen der antibiotischen Behandlungen hinsichtlich der HWI Diagnosen vor und nach der Intervention
- Entlassungsdiagnose laut Entlassungsbrief

## **2.7 Pseudonymisierung der Patientendaten**

Die Daten der Patienten wurden wie folgt in einer Tabelle pseudonymisiert und separat auf einem Speichermedium in einem geschlossenen Patientenschrank in den Räumen der Abteilung für Innere Medizin des Klinikums Leverkusen verwahrt: der Nachname wurde mit dem ersten Buchstaben als Großbuchstabe geschrieben und die Anzahl der Buchstaben des Nachnamens als Zahl daneben gesetzt. Gleiches wurde für den Vornamen durchgeführt. Anschließend erfolgte die Erfassung der Fallnummer und das Geburtsdatum des Patienten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In dem untersuchten Gesamtkollektiv mit 210 Patienten befanden sich 125 (59,5 %) weibliche Patienten und 85 (40,5 %) männliche Patienten. In der Gruppe vor der Intervention waren 39 (37,5%) Männer und 65 (62,5 %) Frauen. In der Gruppe nach der Intervention waren 46 (43,4 %) Männer und 60 (56,6 %) Frauen. Dieser Geschlechterunterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,402$ ). Das Alter aller Patienten lag zwischen 23 bis 95 Jahre und betrug im Mittel 77,0 Jahre ( $SD = 12,7$ ). Das durchschnittliche Alter der Patienten in Phase I betrug  $77,5 \pm 10,4$  Jahre und unterschied sich nicht signifikant von dem Alter der Patienten in Phase III  $76,4 \pm 14,7$  Jahre;  $t(189,30) = 0,61$ ,  $p = 0,544$ .

#### 3.2 Einweisungsdiagnose HWI

Alle 210 Patienten des Gesamtkollektivs wurden über die ZNA zur stationären Behandlung und Diagnostik aufgenommen. Die ambulant zur stationären Behandlung führende Einweisungsdiagnose mit spezifischen HWI Symptome hatten 7 von 104 Patienten in Phase I (6,7%) und 8 von 106 in Phase III (7,5%). Der Unterschied ist nicht signifikant;  $\chi^2(6) = 1,04$ ,  $p = 0,984$ . Alle anderen Patienten hatten anderslautende individuelle Einweisungsdiagnosen. Diese beinhalteten ein weites Spektrum und konnten allgemeinmedizinischen, einschließlich internistischen, chirurgischen, urologischen, sowie neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern zugeordnet werden. Tabelle 2 zeigt die Symptome der Einweisungsdiagnosen vor und nach der Intervention auf.

Tabelle 2: **Ambulante Einweisungsdiagnosen mit Angaben der klinischen Beschwerden bei Aufnahme der Patienten über die ZNA**

| Einweisungsdiagnose   | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Allgemeinmedizinische Symptome                                  | 38 (36,5%)                | 34 (32,1%)                 | 72 (34,3%)      |
| Infekt oder Fieber  | 28 (26,9%)                | 27 (25,5%)                 | 55 (26,2%)      |
| Schmerzsyndrom  | 7 (6,7%)                  | 8 (7,5%)                   | 15 (7,1%)       |
| Kardiovaskuläre Symptome<br>einschließlich Schlaganfallsymptome | 12 (11,5%)                | 14 (13,2%)                 | 26 (12,4%)      |
| Neuropsychiatrische Störungen                                   | 7 (6,7%)                  | 10 (9,4%)                  | 17 (8,1%)       |
| Kein Einweisungsschein vorhanden                                | 5 (4,8%)                  | 5 (4,7%)                   | 10 (4,8%)       |
| Spezifische HWI Symptome  | 7 (6,7%)                  | 8 (7,5%)                   | 15 (7,1%)       |

### 3.3 Entlassungsdiagnosen

Zum Ende der stationären Behandlung wurden die Entlassungsdiagnosen in drei Gruppen unterteilt. Tabelle 3 zeigt die Einteilung der HWI-Diagnosen anhand der Entlassungsdiagnose im Entlassungsbrief. Der überwiegende Anteil der Entlassungsdiagnosen war bei 93 (44,3 %) von 210 Patienten in der Gruppe der Patienten mit der Entlassungsdiagnose einer komplizierten HWI und einer unkomplizierten Pyelonephritis. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(2) = 0,96$ ,  $p = 0,618$ . Bei 21 (20,2%) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und 24 (22,6 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe wurde eine Sepsis im Entlassungsbrief dokumentiert;  $\chi^2(1) = 0,19$ ,  $p = 0,665$ . Bei sieben (6,7 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und bei 14 (13,3 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe wurden eine HWI und eine Pneumonie gemeinsam als Entlassungsdiagnose dokumentiert;  $\chi^2(1) = 2,52$ ,  $p = 0,112$ .

**Tabelle 3: Einteilung der HWI-Diagnosen bei Entlassung**

| HWI-Diagnose bei Entlassung                     | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| einfache HWI                                    | 37 (35,6%)                | 31 (29,2%)                 | 68 (32,4%)      |
| Komplizierte Pyelonephritis und Urosepsis       | 23 (22,1%)                | 26 (24,5%)                 | 49 (23,3%)      |
| komplizierte HWI, unkomplizierte Pyelonephritis | 44 (42,3%)                | 49 (46,2%)                 | 93 (44,3%)      |

### 3.4 Klinische Befunderhebung bei Aufnahme in die Klinik über die ZNA

Im Rahmen der klinischen Aufnahmeuntersuchung wurden auf dem ZNA-Aufnahmeuntersuchungsbogen folgende klinische Befunde, wie in Tabelle 4 dokumentiert, aufgeführt. Am häufigsten wurden Brennen beim Wasserlassen bei 9 (19,6 %), abdomineller Druckschmerz bei 26 (13,5 %) und rezidivierende HWI bei 25 (19,1 %) Patienten angegeben. Zwischen den beiden Gruppen vor und nach der Intervention zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 4: Ergebnisse der dokumentierten klinischen Befunde auf dem ZNA-Aufnahmeuntersuchungsbogen bei Aufnahme des Patienten in die Klinik**

| Anamnese und klinische Beschwerden | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) | p-Wert |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|--------|
| Brennen beim Wasserlassen          | 1 (6,3%)                  | 8 (26,7%)                  | 9 (19,6%)       | 0,073  |
| Abdomineller Druckschmerz          | 15 (17,2%)                | 11 (10,4%)                 | 26 (13,5%)      | 0,205  |
| Abdominelle Abwehrspannung         | 0 (0%)                    | 4 (3,8%)                   | 4 (2,1%)        | 0,132  |
| Abdominelle Resistenzen            | 3 (3,7%)                  | 0 (0%)                     | 3 (1,6%)        | 0,081  |
| Nierenlagerklopfeschmerzen         | 6 (7,4%)                  | 6 (6,1%)                   | 12 (6,7%)       | 0,719  |
| Rezidivierende Harnwegsinfektionen | 14 (25,5%)                | 11 (14,5%)                 | 25 (19,1%)      | 0,122  |

### 3.5 Allgemeine Risikofaktoren für eine HWI

Die Abbildungen 5 und 6 bilden die allgemeinen Risikofaktoren für eine HWI ab, die im Rahmen der stationären Behandlung dokumentiert wurden.



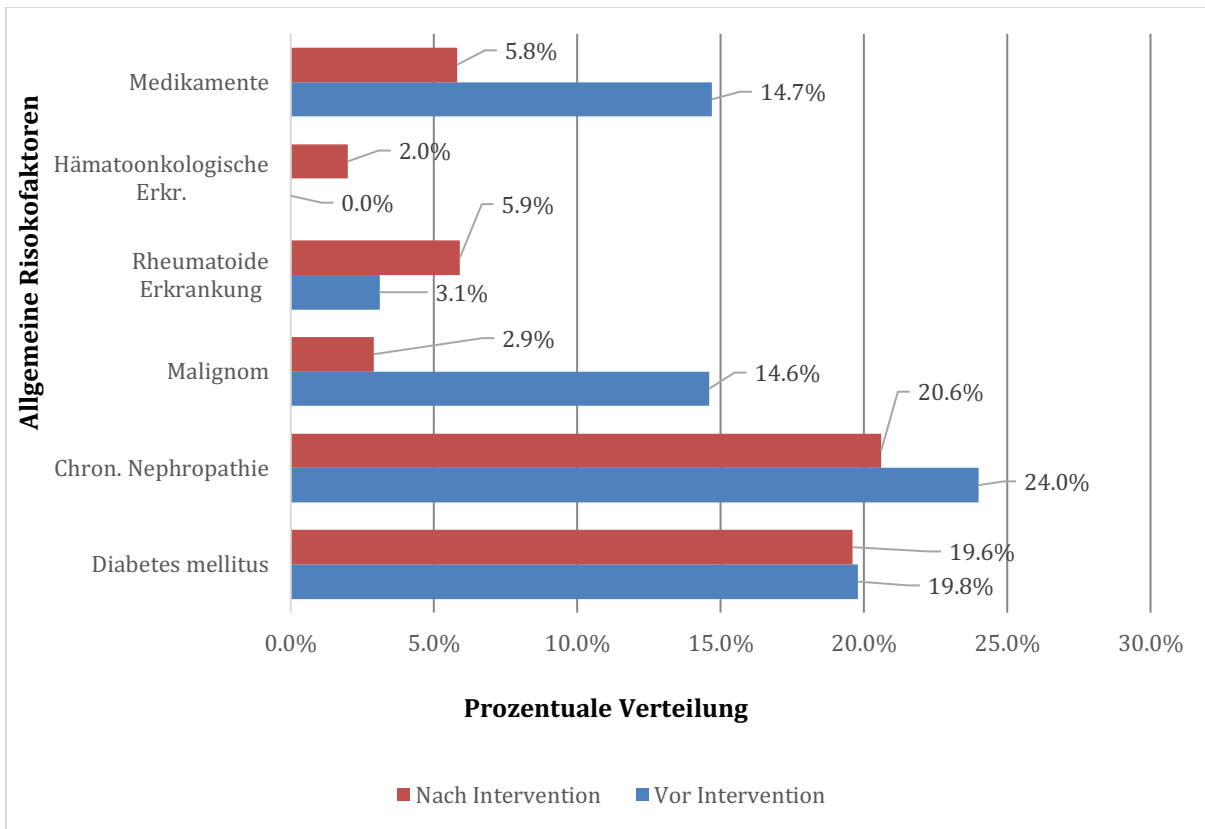


Abb. 5: Dokumentation der allgemeinen Risikofaktoren für eine Immunsuppression durch Erkrankung oder durch Medikamente mit prozentualer Verteilung vor und nach der Intervention

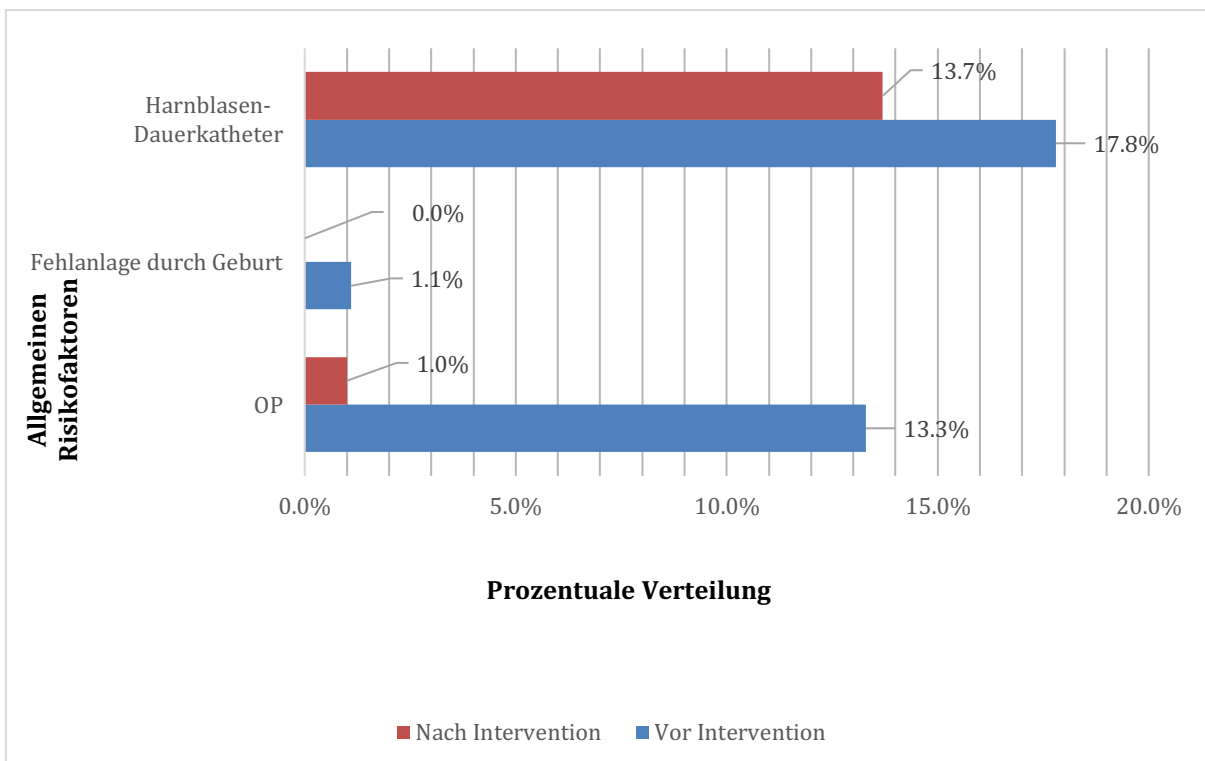


Abb. 6: Dokumentation der allgemeinen Risikofaktoren für eine Immunsuppression durch eine Erkrankung des Harnableitungssystems mit prozentualer Verteilung vor und nach der Intervention

Tabelle 5 spiegelt die Dokumentation der vorstationären Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten vier Wochen auf dem ZNA-Aufnahmeuntersuchungsbogen wider. Zehn (9,6 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und fünf (5,4 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe erhielten vor der stationären Behandlung eine Vortherapie mit Antibiotika;  $\chi^2(12) = 9,50$ ,  $p = 0,660$ . Zwei (1,9 %) Patienten aus der Vor-Interventionsgruppe erhielten zwar eine ambulante Antibiotikatherapie, allerdings waren die Wirkstoffe nicht zu eruieren.

**Tabelle 5: Ambulante antibiotische Vortherapie der letzten 4 Wochen vor der stationären Behandlung**

| Ambulante Antibiotika<br>Vortherapie innerhalb<br>der vergangen 4 Wochen | Vor<br>Intervention<br>N (%) | Nach<br>Intervention<br>N (%) |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| Penicillin p.o.  | 1 (1,0%)                     | 0 (0%)                        |
| Sultamicillin  | 1 (1,0%)                     | 1 (1,1%)                      |
| Piperacillin + Tazobactam  | 1 (1,0%)                     | 0 (0%)                        |
| Ceftriaxon   | 0 (0%)                       | 1 (1,1%)                      |
| Cefuroxim i.v.   | 1 (1,0%)                     | 0 (0,0%)                      |
| Cefuroxim- Axetil p.o.   | 1 (1,0%)                     | 1 (1,1%)                      |
| Imipenem   | 0 (0,0%)                     | 1 (1,1%)                      |
| Ciprofloxacin p.o.   | 1 (1,0%)                     | 0 (0%)                        |
| Moxifloxacin p.o.  | 1 (1,0%)                     | 0 (0%)                        |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol)                           | 1 (1,0%)                     | 1 (1,1%)                      |
| Ja, jedoch Wirkstoff nicht bekannt                                       | 2 (1,9%)                     | 0 (0%)                        |

### 3.6 Leukozyten und CRP Werte bei Aufnahme und zum Ende der antibiotischen Behandlung im Vergleich

Tabelle 6 vergleicht die Mittelwerte der Leukozyten- und der CRP-Werte bei Aufnahme und am Ende der antibiotischen Behandlung beziehungsweise am Ende der stationären Behandlung zwischen den Gruppen vor und nach der Intervention. Es zeigt sich, dass diese Entzündungswerte zu Beginn der stationären Behandlung oberhalb der Normwerte lagen und sich zum Ende der Antibiotikabehandlung den Normwerten annäherten. Der Gruppenunterschied ist nicht signifikant.

**Tabelle 6: Leukozyten und CRP-Werte bei Aufnahme und zum Ende der antibiotischen Behandlung vor und nach der Intervention im Gruppenvergleich**

| Leukozyten/CRP bei Aufnahme/Endpunkt                  | Zeitpunkt         | N   | Mittelwert | SD    | p-Wert |
|---|-------------------|-----|------------|-------|--------|
| Leukozyten (Normal 4-10/nL) bei Aufnahme              | Vor Intervention  | 104 | 12,81      | 8,45  | 0,262  |
|   | Nach Intervention | 105 | 15,87      | 26,48 |        |
| CRP (Normal 0,5 mg/dl) bei Aufnahme                   | Vor Intervention  | 104 | 8,86       | 8,20  | 0,488  |
|   | Nach Intervention | 104 | 8,10       | 7,66  |        |
| Leukozyten (Normal 4-10/nL) bei Antibiotika-Endpunkt  | Vor Intervention  | 97  | 10,05      | 8,74  | 0,324  |
|   | Nach Intervention | 96  | 8,91       | 7,09  |        |
| CRP Wert (Normal 0,5 mg/dl) bei Antibiotika- Endpunkt | Vor Intervention  | 95  | 5,59       | 6,24  | 0,949  |
|   | Nach Intervention | 91  | 5,53       | 6,06  |        |

Tabelle 7 stellt den Vergleich der Mittelwerte der Leukozyten- und der CRP-Werte hinsichtlich der ersten und der letzten Bestimmung in den beiden Gruppen dar. Hierbei zeigt sich eine signifikante Reduktion der Mittelwerte der Leukozyten- und der CRP-Werte hinsichtlich der ersten und der letzten Bestimmung in den beiden Gruppen. Folglich zeigt sich ein Rückgang der Initial zum Beginn der stationären Behandlung erhöhten Entzündungswerte nach der erfolgten antibiotischen Behandlung an.

**Tabelle 7: Die erste und letzte Bestimmung der Leukozyten- und CRP-Werte im Gruppenvergleich**

| Leukozyten/CRP bei Aufnahme/Endpunkt                 | N   | Mittelwert | SD    | p-Wert  |
|--|-----|------------|-------|---------|
| Leukozyten (Normal 4-10/nL) bei Aufnahme             | 193 | 14,60      | 20,46 | < 0,001 |
| Leukozyten (Normal 4-10/nL) bei Antibiotika-Endpunkt | 193 | 9,48       | 7,96  |         |
| CRP (Normal 0,5 mg/dl) bei Aufnahme                  | 185 | 8,77       | 8,04  | < 0,001 |
| CRP (Normal 0,5 mg/dl) bei Antibiotika-Endpunkt      | 185 | 5,58       | 6,14  |         |

### 3.7 SIRS Kriterien nach Zeitpunkt

In Bezug auf die Parameter eines *SIRS (systemic inflammatory response syndrome)* wurde erfasst, wie häufig diese Parameter vor und nach Intervention erhoben wurden und welcher konkrete Wert vorlag. Die konkreten Angaben wurden zwischen den Patientengruppen, wie in Tabelle 8 dargestellt, miteinander verglichen. Diese Parameter beinhalteten Angaben über die Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und Leukozytenzahl. Die Ergebnisse in Tabelle 8 verdeutlichen, dass es keinen signifikanten Gruppenunterschied in Bezug auf die Höhe der Leukozytenzahl, der Körpertemperatur, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz vor und nach der Intervention gab.

**Tabelle 8: Dokumentation der SIRS Kriterien unterteilt in Gruppen nach Zeitpunkt**

| Zielparameter                           | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) | p-Wert |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|--------|
| <b>Leukozytenzahl/<math>\mu</math>l</b> |                           |                            |                 |        |
| Leukozyten über 12000                   | 46 (44,2%)                | 57 (54,3 %)                | 103 (49,3%)     |        |
| Leukozyten unter 4000                   | 3 (2,9%)                  | 2 (1,9%)                   | 5 (2,4%)        | 0,338  |
| Leukozyten Normal                       | 55 (52,9%)                | 46 (43,8%)                 | 101 (48,3%)     |        |
| <b>Körpertemperatur</b>                 |                           |                            |                 |        |
| unter 36°C                              | 5 (5,1%)                  | 6 (5,8%)                   | 11 (5,4%)       |        |
| über 38°C                               | 30 (30,3%)                | 35 (34,0%)                 | 65 (32,2%)      | 0,807  |
| zwischen 36°C und 38°C                  | 64 (64,6%)                | 62 (60,2%)                 | 126 (62,4%)     |        |
| <b>Herzfrequenz</b>                     |                           |                            |                 |        |
| über 90/min                             | 47 (46,5%)                | 39 (37,5%)                 | 86 (42,0%)      |        |
| unter 90/min                            | 54 (53,5%)                | 65 (62,5%)                 | 119 (58,0%)     | 0,190  |
| <b>Atemfrequenz</b>                     |                           |                            |                 |        |
| Über oder gleich 20/min                 | 11 (57,9%)                | 16 (72,7%)                 | 27 (65,9%)      |        |
| Normal unter 20/min                     | 8 (42,1%)                 | 6 (27,3%)                  | 14 (34,1%)      | 0,319  |

### 3.8 Urinstatus, Urinkultur und Blutkultur Resultate bei Aufnahme zur stationären Behandlung

Tabelle 9 zeigt, dass sich ein nitritpositiver Urinbefund bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten fand, die zur stationären Behandlung aufgenommen wurden. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(1) = 0,20$ ,  $p = 0,656$ .

Tabelle 9: Nitrit im Urinstatus (alternativ im Urinstix) bei Aufnahme

| Nitrit im Urinstatus? | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| positiv               | 54 (55,1%)                | 53 (52,0 %)                | 107 (53,5%)     |
| negativ               | 44 (44,9%)                | 49 (48,0%)                 | 93 (46,5%)      |

Vor und nach der Intervention wurden bei der Aufnahme zur stationären Behandlung in beiden Gruppen etwa gleich viele Urinkulturen bestimmt, deren Anzahl in Tabelle 10 dargestellt wird. Bei 76,9 % gegenüber 82,1 % der Patienten lag ein pathogener Keimnachweis über 100 000 pro Milliliter in den Urinkulturen vor und nach der Intervention vor. Ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht vorhanden;  $\chi^2(2) = 0,96$ ,  $p = 0,619$ . Bei 26 (12,4 %) Patienten lag der Keimnachweis in den Urinkulturen bei Aufnahme bei unter 10 000 pro Milliliter, so dass diese Befunde mit fehlendem Keimwachstum gleichgesetzt wurden. Bei 17 (8,1 %) Patienten waren die Befunde hinsichtlich der Urinkultur-Bestimmung nicht eruierbar gewesen, da diese in den Patientenakten nicht auffindbar gewesen waren.

**Tabelle 10: Pathogener Keimnachweis oder kein Wachstum im Urinkultur-Resultat bei Aufnahme**

| Pathogener Keimnachweis- oder kein Wachstum im Urinkultur-Resultat? | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Pathogener Keimnachweis über 100.000/ml vorhanden                   | 80 (76,9%)                | 87 (82,1%)                 | 167 (79,5%)     |
| Fehlendes Keimwachstum, da der Keimnachweis unter 10.000/ml         | 14 (13,5%)                | 12 (11,3%)                 | 26 (12,4%)      |
| Fehlende Befunde in Patientenakten                                  | 10 (9,6%)                 | 7 (6,6%)                   | 17 (8,1%)       |

Tabelle 11 zeigt das Gruppenresultat der nachgewiesenen Erreger in den entnommenen Urinkulturen bei Aufnahme zur stationären Behandlung an. Der am häufigsten nachgewiesene Erreger war *Escherichia coli*, der bei 75 (35,7 %) von 167 Patienten in der Urinkultur als Monokultur herangezüchtet wurde. Zudem war *Escherichia coli* als Erreger bei 32 (15,2 %) von 167 Patienten im Rahmen einer Mischkultur in der Urinkultur nachgewiesen worden. Werden diese beiden Urinkulturergebnisse für *Escherichia coli* als häufigsten Erreger der HWI addiert, so ergibt die Gesamtanzahl der nachgewiesenen *Escherichia coli* als HWI Erreger bei 107 (64 %) von 167 positive Erregernachweise.

**Tabelle 11: In Urinkulturen nachgewiesene Gruppe von Erregern bei Aufnahme**

| Urinkultur-Resultat                                     | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Escherichia coli Monokultur                             | 28 (26,9%)                | 47 (44,3%)                 | 75 (35,7%)      |
| Escherichia coli Mischkultur                            | 18 (17,3%)                | 14 (13,2%)                 | 32 (15,2%)      |
| Mischkulturen unterschiedlicher Gruppen                 | 14 (13,5%)                | 5 (4,7%)                   | 19 (9,0%)       |
| Enterobacter Gruppe                                     | 2 (1,9%)                  | 2 (1,9%)                   | 4 (1,9%)        |
| Enterococcus Gruppe                                     | 2 (1,9%)                  | 7 (6,6%)                   | 9 (4,3%)        |
| Klebsiella Gruppe                                       | 7 (6,7%)                  | 3 (2,8%)                   | 10 (4,8%)       |
| Pseudomonas Gruppe                                      | 6 (5,8%)                  | 3 (2,8%)                   | 9 (4,3%)        |
| Proteus Gruppe  | 0 (0,0%)                  | 2 (1,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Staphylococcus Gruppe                                   | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Streptokokken Gruppe                                    | 0 (0%)                    | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| Citrobacter Gruppe                                      | 2 (1,9%)                  | 1 (0,9%)                   | 3 (1,4%)        |
| Serratia Gruppe   | 0 (0,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| Fehlender Keimwachstum, da Keimnachweis unter 10.000/ml | 14 (13,5%)                | 12 (11,3%)                 | 26 (12,4%)      |
| Fehlende Befunde  | 10 (9,6%)                 | 7 (6,6%)                   | 17 (8,1%)       |



Tabelle 12 stellt die Resultate der entnommenen Blutkulturen bei Aufnahme zur stationären Behandlung dar. Bei insgesamt 32 (15,2 %) von 210 (100 %) Patienten wurde ein pathogener Keimnachweis in der entnommenen Blutkultur nachgewiesen. Bei 43 (20,5 %) von 210 (100 %) Patienten erfolgte kein Nachweis eines Erregerwachstums in der Blutkultur. Der Gruppenunterschied war signifikant;  $\chi^2(2) = 52,73$ ,  $p < 0,001$ .

Tabelle 12: **Pathogener Keimnachweis oder fehlendes Keimwachstum im Blutkultur-Resultat**

| Nachweis von Erreger im Blutkultur-Resultat | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Pathogener Keimnachweis vorhanden           | 21 (20,2%)                | 11 (10,4%)                 | 32 (15,2%)      |
| Kein Keimwachstum                           | 40 (38,5%)                | 3 (2,8%)                   | 43 (20,5%)      |
| Keine Blutkulturentnahme                    | 43 (41,3%)                | 92 (86,8%)                 | 135 (64,3%)     |

Tabelle 13 dokumentiert die Häufigkeiten der einzelnen nachgewiesenen Erreger der Blutkulturbestimmung der Gesamtpopulation bei Aufnahme zur stationären Behandlung vor der Antibiotika-Erstgabe. Unter den 75 (35,7 %) untersuchten Blutkulturen wurden bei 32 (42,7 %) Erreger in den Blutkulturen nachgewiesen. Hierbei war *Escherichia coli* mit 25 (78,1 %) der am häufigsten nachgewiesene Erreger in der Blutkultur.

**Tabelle 13: Blutkultur Resultat vor Antibiotika-Erstgabe**

| Blutkultur Resultat             | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| <i>Escherichia coli</i>         | 16 (15,4%)                | 9 (8,5%)                   | 25 (11,9%)      |
| <i>Staphylococcus Aureus</i>    | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>   | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Kein Wachstum                   | 40 (38,5%)                | 3 (2,8%)                   | 43 (20,5%)      |
| <i>Proteus mirabilis</i>        | 0 (0%)                    | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0 (0%)                    | 1 (1%)                     | 1 (0,5%)        |
| <i>Staphylococcus hominis</i>   | 2 (1,9%)                  | 0 (0%)                     | 2 (1,0%)        |
| Keine Blutkulturentnahme        | 43 (41,3%)                | 92 (86,8%)                 | 135 (64,3%)     |

### 3.9 Abdomensonografie

Bei 54 (51,9 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und bei 59 (55,7 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe wurde eine Sonografie des Abdomens durchgeführt. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(2) = 0,29$ ,  $p = 0,619$ . Bei drei (5,4 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und bei fünf (8,8 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe konnte hierdurch ein Harnstau festgestellt werden;  $\chi^2(1) = 0,50$ ,  $p = 0,479$ . Bei einem (1,9 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und bei drei (5,3 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe wurde auf dem Befund der Abdomensonografie ein Anhalt für eine Pyelonephritis dokumentiert;  $\chi^2(1) = 0,93$ ,  $p = 0,335$ . Abbildung 7 stellt die Anzahl der durchgeführten Abdomensonografien getrennt nach Geschlecht und Zeitpunkt dar.

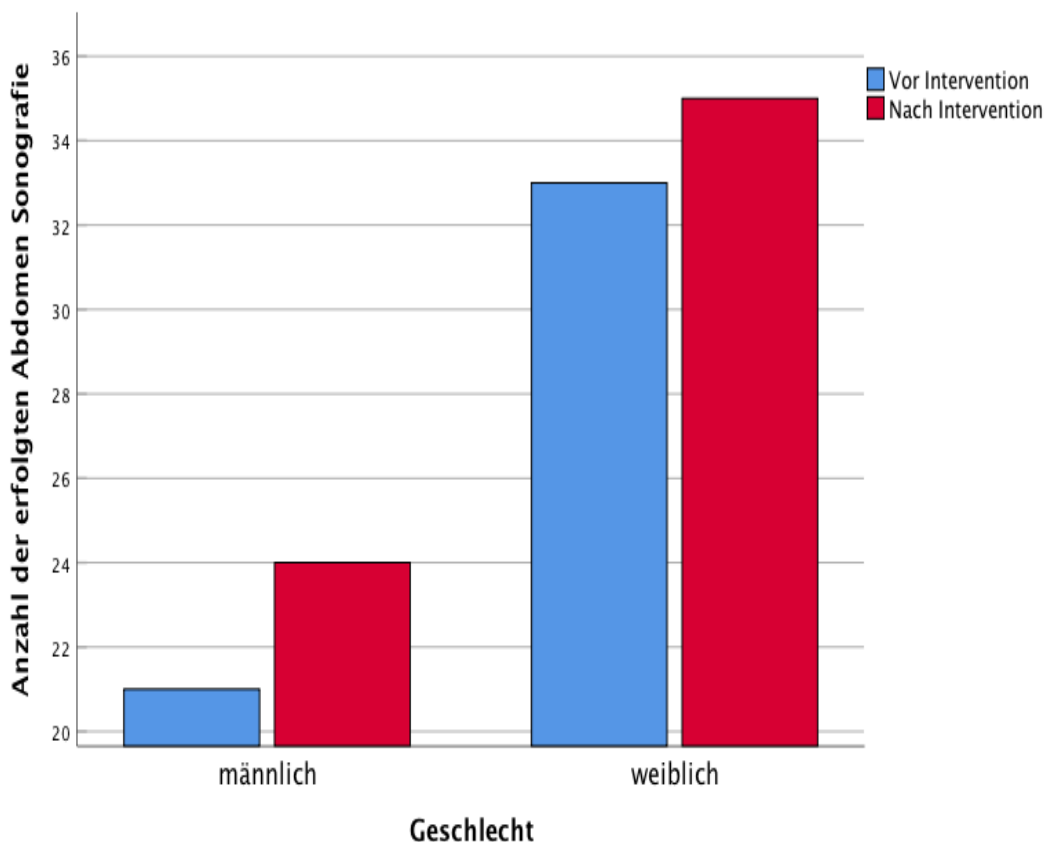


Abb. 7: Anzahl der durchgeführten Abdomensonografie getrennt nach Geschlecht und Zeitpunkt

### 3.10 Antibiotikatherapie

Alle 210 Patienten wurden während der stationären Behandlung mit Antibiotika therapiert. Tabelle 14 veranschaulicht die Gruppen der bei der Ersttherapie verordneten Antibiotika. Die am häufigsten verordneten antibiotischen Gruppen vor und nach der Intervention stellten die Gruppe der Penicilline mit 134 (63,8 %), gefolgt von der Gruppe der Cephalosporine mit 44 (21,0 %) und der Gruppe der Chinolone mit 15 (7,1 %) dar. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(2) = 3,08$ ,  $p = 0,79$ .

Tabelle 14: **Antibiotika-Gruppen bei der Ersttherapie**

| Antibiotika der Gruppe                         | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|--|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Penicilline                                    | 68 (65,4%)                | 66 (62,3%)                 | 134 (63,8%)     |
| Cephalosporine                                 | 21 (20,2%)                | 23 (21,7%)                 | 44 (21,0%)      |
| Carbapeneme                                    | 5 (4,8%)                  | 4 (3,8%)                   | 9 (4,3%)        |
| Chinolone                                      | 7 (6,7%)                  | 8 (7,5%)                   | 15 (7,1%)       |
| Makrolide                                      | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Fosfomycin                                     | 1 (1,0%)                  | 4 (3,8%)                   | 5 (2,4%)        |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol) | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |

Betrachtet man die dokumentierte Dauer der ersten Antibiotikagabe bei Aufnahme zur stationären Behandlung nach Antibiotikagruppen, zeigt sich ein Gesamtmittelwert von 5,8 (Standardabweichung 2,8) Tagen. Vor der Intervention betrug der Mittelwert der Dauer der Antibiotikabehandlung 5,4 (Standardabweichung 2,5) Tage und nach der Intervention 6,1 (Standardabweichung 3,0) Tage. Das Ergebnis für den Mittelwert für die Gruppe der Makrolide, das nur einmalig und nur in der Gruppe vor der Intervention verordnet wurde, lag bei zwei Tagen. Vor und nach der Intervention lag der Mittelwert für Fosfomycin bei einem Tag (N = 5). Vor und nach der Intervention wurde jeweils einmalig und für die Dauer von zwei Tagen Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) verordnet (N = 2). Abbildung 8 veranschaulicht die Dauer der ersten Antibiotikatherapie seit Aufnahme zur stationären Behandlung getrennt nach den am häufigsten verordneten Antibiotikagruppen und nach Zeitpunkt. Von den Patienten vor der Intervention erhielten 13,5 % und von den Patienten nach der Interventionen erhielten 13,2 % eine Kombinationsbehandlung mit mehr als einem Antibiotikumwirkstoff.

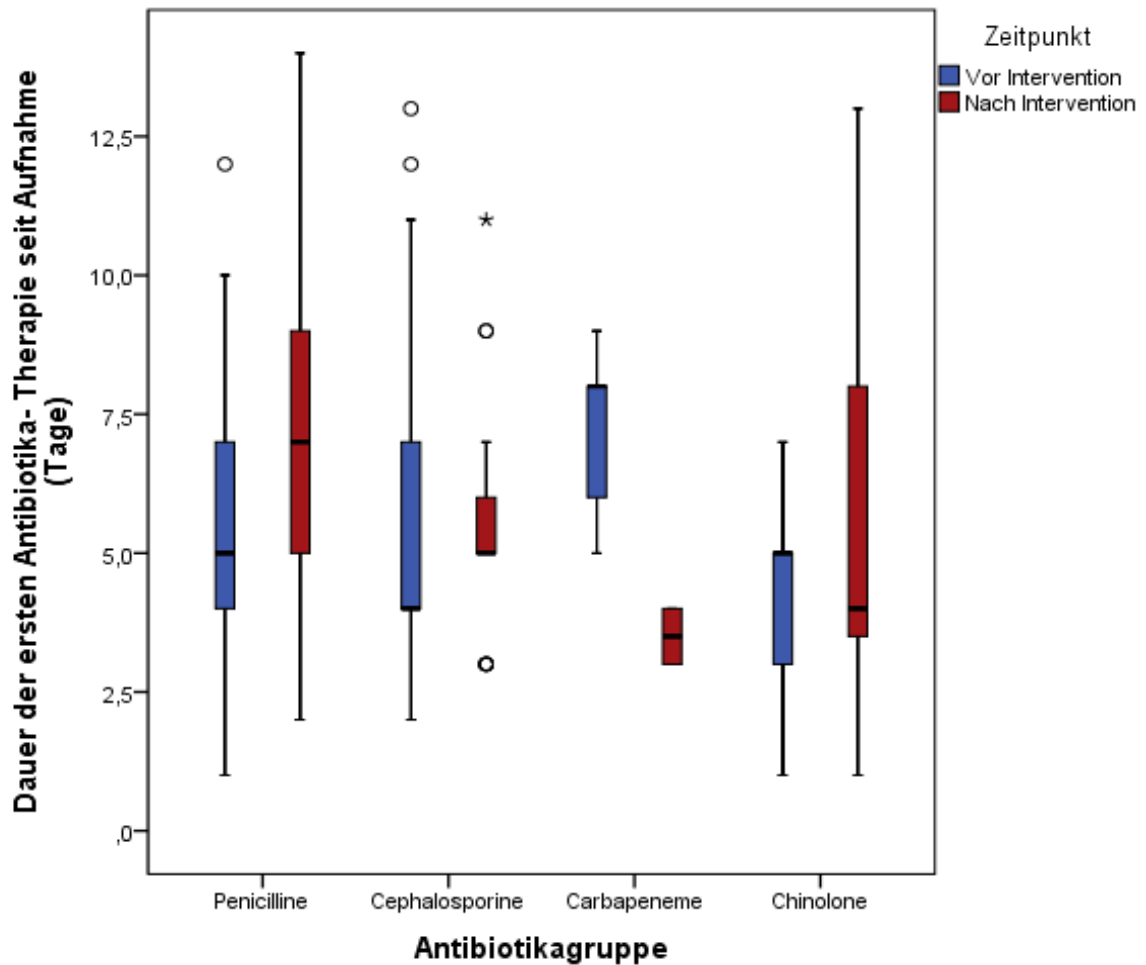


Abb. 8: **Box-Plot-Darstellung der Dauer der ersten Antibiotikatherapie getrennt nach den am häufigsten verordneten Antibiotikagruppen seit Aufnahme zur stationären Behandlung und nach Antibiotikagruppen vor und nach der Intervention.** Die horizontale Linie innerhalb jedes einzelnen Kastens stellt den Median dar, das untere und obere Ende des Kastens stellt das 1. und das 3. Quartil dar, die Antennen kennzeichnen den minimalen und maximalen Wert. Einzelne Ausreißer werden mit Kreisen und einzelne Extremwerte mit Sternen dargestellt.

Tabelle 15 stellt die einzelnen Wirkstoffe der Antibiotika dar, die bei der Ersttherapie zum Einsatz kamen. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(2) = 18,71$ ,  $p = 0,284$ .

Tabelle 15: **Antibiotischer Wirkstoff bei der Erstgabe**

| Wirkstoff des Antibiotikums bei Erstgabe       | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|--|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Amoxicillin                                    | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Ampicillin/ Sulbactam i.v.                     | 21 (20,2%)                | 34 (32,1%)                 | 55 (26,2%)      |
| Sultamicillin                                  | 23 (22,1%)                | 11 (10,4%)                 | 34 (16,2%)      |
| Piperacillin + Tazobactam                      | 21 (20,2%)                | 21 (19,8%)                 | 42 (20,0%)      |
| Ceftriaxon                                     | 19 (18,3%)                | 19 (17,9%)                 | 38 (18,1%)      |
| Cefuroxim i.v.                                 | 2 (1,9%)                  | 1 (0,9%)                   | 3 (1,4%)        |
| Cefuroxim- Axetil p.o.                         | 0 (0%)                    | 2 (1,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Meropenem                                      | 4 (3,8%)                  | 4 (3,8%)                   | 8 (3,8%)        |
| Ertapenem                                      | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Clarithromycin i.v.                            | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Ciprofloxacin                                  | 6 (5,8%)                  | 8 (7,6%)                   | 14 (6,6%)       |
| Moxifloxacin i.v.                              | 1 (1,0%)                  | 0 (0%)                     | 1 (0,5%)        |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol) | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Cefpodoxin                                     | 0 (0%)                    | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| Ampicillin                                     | 2 (1,9%)                  | 0 (0%)                     | 2 (1,0%)        |
| Fosfomycin                                     | 1 (1,0%)                  | 4 (3,8%)                   | 5 (2,4%)        |

### 3.11 Applikationsform der Antibiotikatherapie

Von den 210 Patienten erhielten 179 (85,2 %) Patienten eine intravenöse und 31 (14,8 %) Patienten eine orale Antibiotikatherapie. Hierunter waren es vor der Intervention 94 (90,4 %) Patienten mit intravenöser Antibiotikatherapie und 10 (9,6 %) Patienten mit oraler Antibiotikatherapie. Nach der Intervention waren es 85 (80,2 %) Patienten mit intravenöser und 21 (19,8 %) Patienten mit oraler Antibiotikatherapie. Der Gruppenunterschied war signifikant;  $\chi^2(1) = 4,34$ ,  $p = 0,037$ . Die Abbildung 9 stellt den Verlauf graphisch dar.

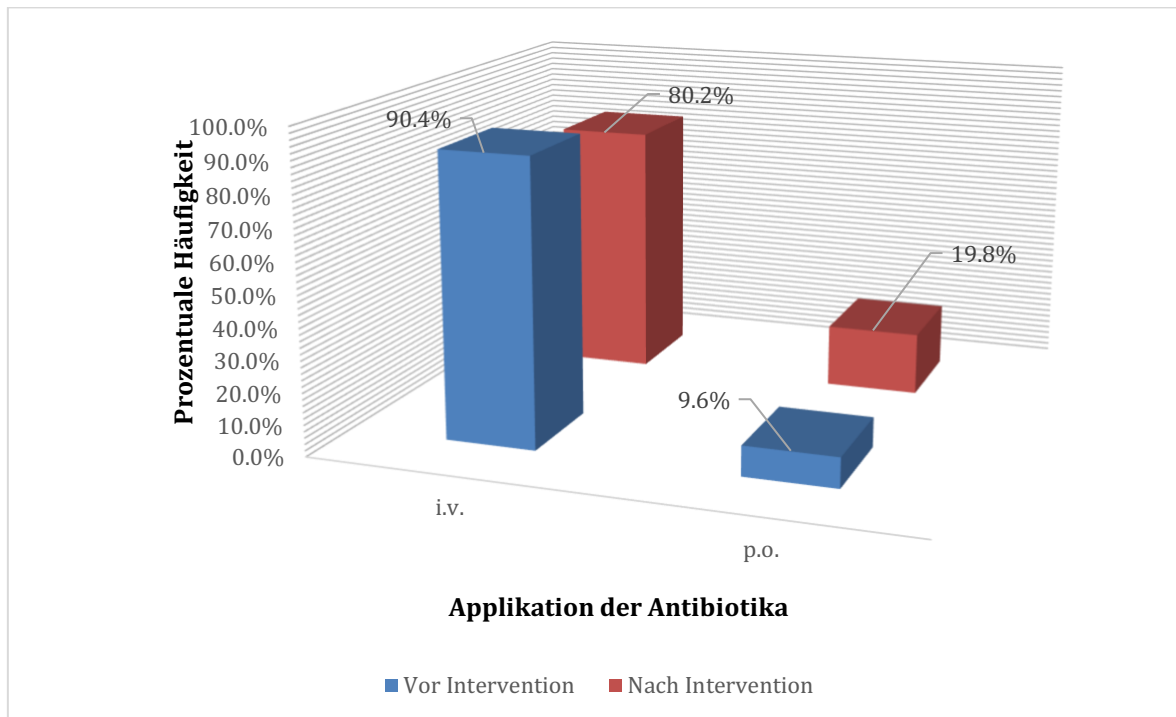


Abb. 9: Vergleich der Applikation der Antibiotika Erstgabe i.v. und p.o. in Prozent vor und nach der Intervention

### 3.12 Grund für die Beendigung der Antibiotikatherapie

In Bezug auf die häufigsten Beendigungsgründe für die Antibiotikatherapie in beiden Gruppen vor und nach der Intervention zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen;  $\chi^2(8) = 37,05$ ,  $p < 0,001$ . Hiernach waren Therapieerfolg (42,9 %) und Entlassung (18,1 %) als häufigste Beendigungsgründe, gefolgt von Umstellung wegen ungezielter Therapie in der Vor-Interventionsgruppe mit 19,2 % und mit 7,5 % in der Gruppe nach der Intervention dokumentiert worden. Ein (1,0 %) Patient aus der Gruppe vor der Intervention verstarb infolge einer Urosepsis mit Multiorganversagen bei Nachweis von Escherichia coli. Zwei Patienten (1,9 %) aus der Gruppe nach der Intervention verstarben infolge einer Urosepsis bei Nachweis von Klebsiella pneumoniae und Enterococcus faecium bei dem einen sowie bei Nachweis von Escherichia coli und Staphylococcus aureus bei dem anderen Patienten. Abbildung 10 veranschaulicht die Verteilung der Gründe für die Therapiebeendigung der Antibiotikagabe vor und nach der Intervention.

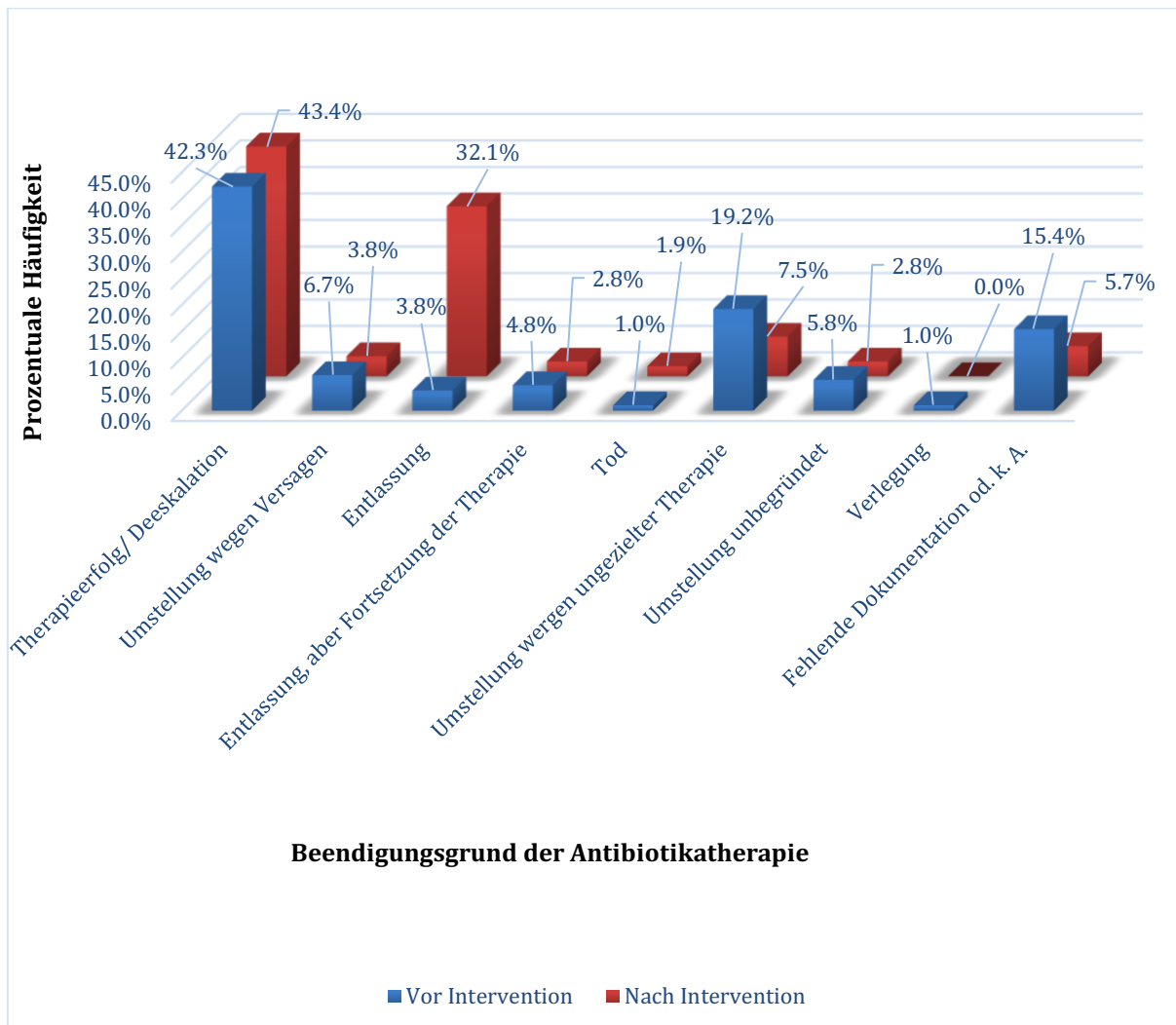


Abb. 10: **Prozentuale Häufigkeit der Gründe zur Beendigung der antibiotischen Therapie vor und nach der Intervention**

Es erhielten 77 (36,7 %) von 210 Patienten eine zweite Antibiotikatherapie, davon erhielten sieben (3,3 %) Patienten eine kombinierte Antibiotikatherapie. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant;  $\chi^2(19) = 18,65$ ,  $p = 0,479$ . Tabelle 16 zeigt die einzelnen Wirkstoffe der Antibiotika, die bei der zweiten Antibiotikatherapie nach dem Wechsel der Ersttherapie zum Einsatz kamen. Die am häufigsten verordneten Antibiotikagruppen ähnelten den Antibiotikagruppen, die bei der Antibiotika-Erstgabe eingesetzt wurden.



**Tabelle 16: Antibiotischer Wirkstoff bei der zweiten antibiotischen Therapie**

| Wirkstoff des Antibiotikums bei zweiter antibiotischer Therapie | Vor Intervention<br>N (%) | Nach Intervention<br>N (%) | Gesamt<br>N (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Amoxicillin   | 2 (1,9)                   | 0 (0%)                     | 2 (1,0%)        |
| Sultamicillin   | 3 (2,9%)                  | 4 (3,8%)                   | 7 (3,3%)        |
| Piperacillin + Tazobactam                                       | 8 (7,7%)                  | 4 (3,8%)                   | 12 (5,7%)       |
| Ceftriaxon  | 8 (7,7%)                  | 4 (3,8%)                   | 12 (5,7%)       |
| Ceftazidim  | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Cefuroxim- Axetil p.o.  | 4 (3,8%)                  | 2 (1,9%)                   | 6 (2,9%)        |
| Meropenem   | 3 (2,9%)                  | 1 (0,9%)                   | 4 (1,9%)        |
| Ertapenem   | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Ciprofloxacin i.v.  | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Ciprofloxacin p.o.  | 5 (4,8%)                  | 3 (2,8%)                   | 8 (3,8%)        |
| Moxifloxacin p.o.   | 0 (0,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol)                  | 2 (1,9%)                  | 2 (1,9%)                   | 4 (1,9%)        |
| Cefpodoxin  | 2 (1,9%)                  | 6 (5,7%)                   | 8 (3,8%)        |
| Levofloxacin  | 2 (1,9%)                  | 0 (0,0%)                   | 2 (1,0%)        |
| Cefepim   | 1 (1,0%)                  | 0 (0,0%)                   | 1 (0,5%)        |
| Metronidazol i.v.   | 1 (1,0%)                  | 0 (0,0%)                   | 1 (0,5%)        |
| Metronidazol p.o.   | 1 (1,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 2 (1,0%)        |
| Fosfomycin  | 0 (0,0%)                  | 1 (0,9%)                   | 1 (0,5%)        |
| Kein Antibiotikum   | 59 (56,7%)                | 74 (69,8%)                 | 133 (63,3%)     |

### 3.13 Vergleich der leitliniengerechten Empfehlungen der antibiotischen Behandlungen hinsichtlich der HWI Diagnosen während der stationären Behandlung in der Prä- und Postintervention

Nach der Erstellung der Empfehlungen des im Rahmen dieser Arbeit erstellten *Booklets* wurden die antibiotischen Behandlungen der Patienten mit ihrer jeweiligen HWI-Diagnose vor und nach der Intervention getrennt betrachtet. Hier zeigte sich, dass vor der Intervention 17 (16,3 %) Patienten antibiotisch so behandelt wurden, wie es in den Empfehlungen des *Booklets* (siehe Anhang) angegeben wird, und demnach eine protokollgerechte Behandlung erhielten. Nach der Intervention wurden 33 (31,1 %) Patienten protokollgerecht entsprechend den Empfehlungen des *Booklets* antibiotisch behandelt. In Tabelle 17 wird dargestellt, dass die Anzahl der empfohlenen antibiotischen Behandlungen entsprechend den *Booklet*-Empfehlungen nach der Intervention signifikant höher ausgefallen sind;  $\chi^2(1) = 6,33$ ,  $p = 0,012$ . Zudem zeigt sich, dass circa zwei Drittel aller Patienten eine Antibiotikabehandlung erhielten, die nicht den Empfehlungen des *Booklets* entsprach und demnach nicht protokollgerecht erfolgte.

Tabelle 17: **Protokollgerechte antibiotische Behandlung entsprechend den Empfehlungen des *Booklets* vor und nach der Intervention**

| Protokollgerecht bzgl.       |      | Vor Intervention | Nach Intervention | Gesamt      |
|------------------------------|------|------------------|-------------------|-------------|
| Wirkstoff und HWI-Einteilung | ja   | 17 (16,3%)       | 33 (31,1%)        | 50 (23,8%)  |
|                              | nein | 87 (83,7%)       | 73 (68,9%)        | 160 (76,2%) |

Abbildung 11 zeigt die gesteigerte Adhärenz an die empfohlenen antibiotischen Behandlungen in Zusammenhang mit der HWI-Diagnose nach der Ausgabe des *Booklets* an die verantwortlichen Ärzte bzw. nach der Intervention.

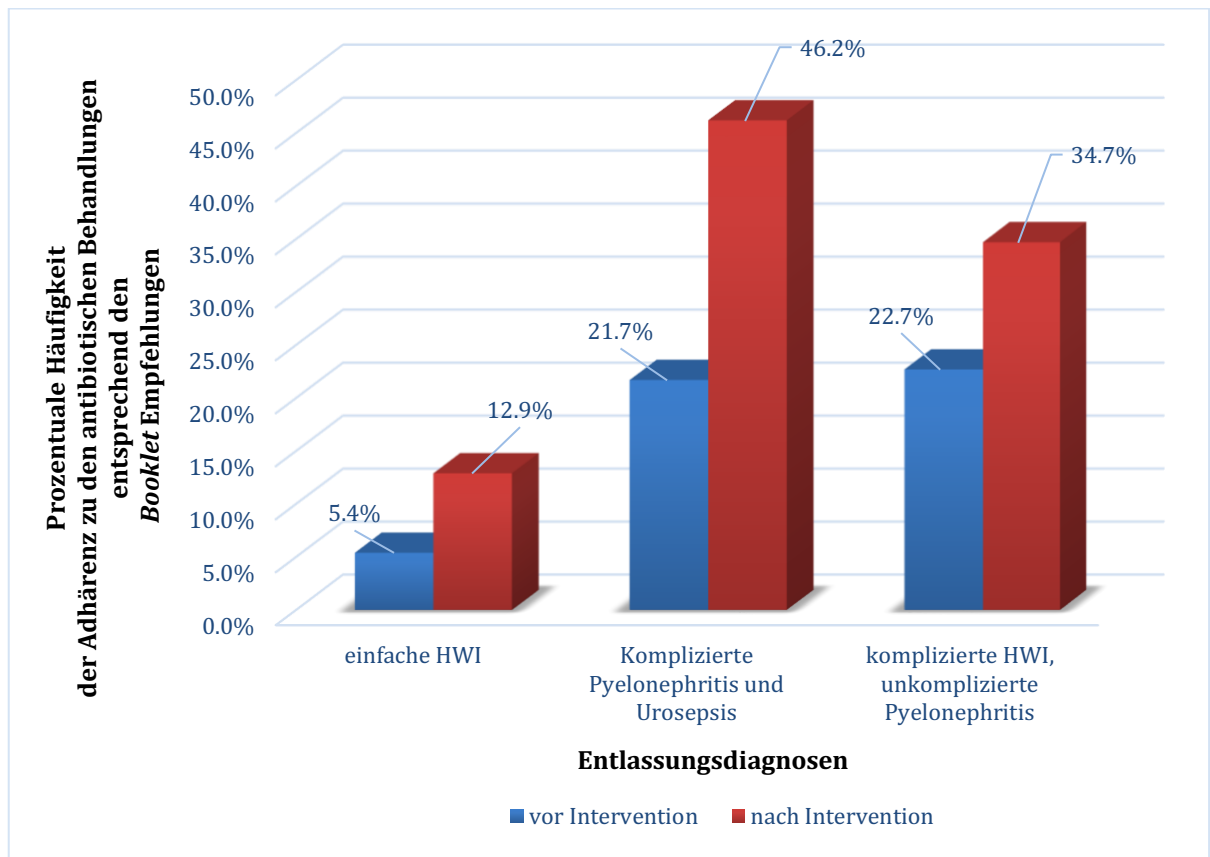


Abb. 11: Prozentuale Häufigkeit der gesteigerten Adhärenz der antibiotischen Behandlung entsprechend den *Booklet* Empfehlungen eingeteilt nach den Entlassungsdiagnosen vor und nach der Intervention.

## 4 Diskussion

Harnwegsinfektionen sind sowohl ambulant als auch in der Klinik der häufigste Grund für eine Antibiotikaverordnung mit der Folge, dass die Prävalenz multiresistenter Keime steigt und dies zu steigenden Kosten im Gesundheitssystem führt (19). Das Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob durch eine Intervention mittels eines DIN-A6-großen *Booklets* für die Kitteltasche mit kurzgefassten Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen HWI der Antibiotikaeinsatz am Beispiel des Klinikums Leverkusen optimiert und hierdurch ein Beitrag zur Eindämmung der zunehmenden Antibiotikaresistenzen geleistet werden kann. Das Gesamtkollektiv dieser Studie mit insgesamt 210 Patienten erhielt während der stationären Behandlung im Klinikum Leverkusen aufgrund einer ambulant erworbenen HWI eine Antibiotikatherapie. Die Geschlechterverteilung zeigte, dass die weiblichen Patienten mit 59,5 % gegenüber 40,5 % der männlichen Patienten häufiger stationär behandelt wurden (nicht signifikant). Im Median lag das Alter bei 79 Jahren. Am häufigsten wurden Brennen beim Wasserlassen bei 9 (19,6 %) und rezidivierende HWI bei 25 (19,1 %) Patienten, sowie abdominelle Druckschmerzen bei 26 (13,5 %) und Nierenlagerklopfeschmerzen bei 12 (6,7 %) Patienten im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung dokumentiert, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor und nach der Intervention vorlag. Diese typischen klinischen Beschwerden der HWI, *Escherichia coli* als häufigster nachgewiesener Erreger in den Urin- und Blutkulturen, die Häufigkeiten des Auftretens der HWI bei Frauen und das im oberen Lebensabschnitt gelegene durchschnittliche Alter der Gesamtpopulation in dieser Studie decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, so dass diese Studie repräsentativ ist (2, 3, 4, 5, 10, 18, 20, 21). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zudem, dass durch die Implementierung eines Kitteltaschen-*Booklets* die Adhärenz zur leitliniengerechten Antibiotikaverschreibung gesteigert, der Ressourcenverbrauch optimiert sowie ein Beitrag zur Eindämmung der weltweiten Entwicklung von Antibiotikaresistenzen geleistet werden kann. Einzelheiten hierzu werden unter den Punkten 4.4 und 4.5 dargestellt. Als Limitation dieser Arbeit ist zu nennen, dass sich diese Arbeit schwerpunktmäßig mit der antibiotischen Therapie der ambulant erworbenen HWI befasste und nicht ausführlich auf die Diagnostik der ambulant erworbenen HWI am Klinikum Leverkusen auseinandergesetzt hat. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dieser Arbeit um ein Teilprojekt einer größer angelegten Studie zur Diagnostik und Therapie ambulant erworbener Atemwegs- und Harnwegsinfektionen am Klinikum Leverkusen handelt, wobei die Darstellung der Studie zu den Atemwegsinfektionen und der Diagnostik der ambulant erworbenen HWI an anderer Stelle durch drei andere Doktoranden erfolgt. Verbesserungswürdig erscheint daher die ausführliche Darstellung von der Diagnostik der ambulant erworbenen HWI in Folgestudien.

### 4.1 Diskussion der Methoden

Das verwendete Material dieser monozentrischen Studie besteht aus drei Karteikarten im DIN-A6-Format und enthält auf zwei Seiten Informationen mit stichpunktartigen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen HWI in Anlehnung an die S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, AWMF-Register-Nr.

043/044 vom 17. Juni 2010. Zu erwähnen ist, dass die S3-Leitlinien für dieses Kitteltaschen-*Booklet* aus dem Jahr 2010 stammen und dass diese im April 2017 aktualisiert wurden. Allerdings hatten diese aktualisierten Änderungen für die Ergebnisse dieser Studie keine erheblichen Auswirkungen, da die im *Booklet* genannten Antibiotika auch in den aktualisierten S3-Leitlinien unverändert blieben. Einzig zu nennende Ausnahme hierzu findet sich im Kitteltaschen-*Booklet*, wo bei der komplizierten HWI und der unkomplizierten Pyelonephritis als Mittel der ersten Wahl Sultamicillin zweimal 750 mg täglich p. o. für die Therapiedauer von zehn (bis 14) Tagen empfohlen wurde, was in den aktualisierten S3-Leitlinienempfehlungen nicht vorkam. Vorteilhaft sind die kompakte Ansicht und die kurzgefassten Empfehlungen des Kitteltaschen-*Booklets*. Ein weiterer Vorteil dieses robusten *Booklets* im Kitteltaschenformat liegt im geringen Gewicht und der im klinischen Alltag nicht einschränkenden Mitführung. Ein Nachteil des *Booklets* besteht darin, dieses durch den Benutzer unbeabsichtigt im klinischen Alltag zu verlegen. Als verbesserungswürdige Veränderung für dieses Kitteltaschen-*Booklet* wäre eine kurzgefasste Auflistung zu Anwendungsbeschränkungen zu nennen, z. B. bei Nieren- und Leberinsuffizienz. Allerdings sei hier anzumerken, dass in einem hauseigenen *Booklet* nur wenige selektierte Antibiotika empfohlen werden, was die Auswahl für den Anwender bewusst einschränkt. Zur vereinfachten Anwendung sollte die kompakte Darstellung nicht übermäßig mit Informationen befüllt werden, damit die Bediener die Motivation zum Einsatz des *Booklets* nicht verlieren. Vergleicht man hierzu die im April 2017 aktualisierte Kurzversion der S3-Leitlinienempfehlungen „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, AWMF-Register-Nr. 043/044 mit über 54 Seiten, wird deutlich, dass eine kompakte Version im klinischen Arbeitsalltag in jeder Hinsicht praktikabler anzuwenden ist. Ähnliche Zusammenhänge in Bezug zu Barrieren im Rahmen der Leitlinienadhärenz untersuchten Kranz et al. 2019 mittels einer Umfragestudie unter 307 deutschen Urologen (22). Dabei nahmen sie aufgrund der länger bestehenden Bekanntheit zum Umfragezeitpunkt die S3-Leitlinien „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ aus dem Jahr 2010 (22). Kranz et al. (2019) zeigten auf, dass bei der Frage nach arztbezogenen Barrieren die persönlichen Erfahrungen, die individuellen Gegebenheiten des Patienten und die Gestaltung sowie das *Layout* der S3-Leitlinien eine bedeutende Rolle spielen (22). Es wurde sogar gefordert, die Leitlinien kurz und prägnant zusammenzufassen, ggf. mit Flussdiagrammen auszustatten und im Kitteltaschenformat zu erstellen, um eine schnelle Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu ermöglichen (22). In Nachfolgeuntersuchungen sollte daher auf eine ausgewogene Verteilung und Darstellung der stichpunktartigen Informationen im Kitteltaschen-*Booklet* zur Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen HWI für den Nutzer geachtet und die Praktikabilität sowie die Zeitökonomie des Einsatzes im klinischen Alltag über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

#### 4.2 Erreger der HWI

Ebenso wie in den anderen Studien waren in dieser Studie die am häufigsten nachgewiesenen Erreger mit einem Keimnachweis von über 100 000 pro Milliliter in den Urinkulturen *Escherichia coli* (64 %), gefolgt von Erregern aus den Gruppen *Klebsiella* (4,8 %), Enterokokken (4,3 %) und *Pseudomonaden* (4,3 %) (2, 7, 11, 12,

13, 18, 20, 21). In dieser Studie wurde bei 32 (15,2 %) Patienten ein pathogener Keimnachweis in den Blutkulturen erbracht. Unter diesen nachgewiesenen 32 (15,2 %) Erregern in den Blutkulturen war *Escherichia coli* mit 25 (78,1 %) der am häufigsten nachgewiesene Erreger. In dieser Studie fand sich bei 21 (20,2 %) Patienten der Vor-Interventionsgruppe und bei 24 (22,6 %) Patienten der Nach-Interventionsgruppe eine Sepsis im Entlassungsbrief ( $\chi^2(1) = 0,19$ ,  $p = 0,665$ ). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit der Studie von Pletz et al. (2018), bei der *Escherichia coli* und andere Enterobakterien als häufigste Erreger bei einer Urosepsis genannt wurden (18). Als verbesserungswürdig erscheint die Befunddokumentation bzw. deren Einholung für die Patientenakten. Als Limitation dieser Studie ist zu erwähnen, dass die Befunde der Antibiotogramme mit Resistenzbestimmung der Erreger nicht erfasst wurden, so dass die lokalen Erregerresistenzen nicht abzuleiten sind. Für zukünftige Studien empfiehlt sich die Analyse der Antibiotogramme mit Resistenzbestimmung zur Einschätzung der lokalen Erregerresistenzen.

### 4.3 Antibiotische Therapie der ambulant erworbenen HWI

Während der stationären Behandlung der 210 Patienten mit ambulant erworbener HWI wurden Antibiotika der Gruppen der Penicilline (63,8 %), Cephalosporine (21,0 %) und Chinolone (7,1 %) am häufigsten verordnet. Der Gesamtmittelwert der antibiotischen Behandlungsdauer lag bei 5,8 (Standardabweichung 2,8) Tagen. Folglich zeigt sich, dass die Therapiedauer der ambulant erworbenen HWI während der stationären Behandlung am Klinikum Leverkusen den S3-Leitlinienempfehlungen folgt. Die einzelnen verordneten Antibiotikawirkstoffe sind im Ergebnisteil in den Tabellen 14 und 15 aufgelistet. Die in den S3-Leitlinien aus April 2017 (5) empfohlenen Wirkstoffe Nitrofurantoin, Nitrofurantoin Retardform, Nitroxolin, Pivmecillinam, Norfloxacin, Ofloxacin, Ceftibuten, Cefotaxim, Amikacin, Gentamicin, Imipenem, Cefaclor und Cephalexin wurden im Rahmen dieser Studie nicht eingesetzt. Der Grund für diese Abweichung der S3-Leitlinienempfehlungen kann anhand der Patientenakten nicht angegeben werden, außer für Pivmecillinam, das erst ab 2016 in Deutschland zugelassen war und somit zum Studienzeitpunkt nicht verfügbar gewesen ist. An dieser Stelle sei angemerkt, dass hausinterne Gepflogenheiten zu berücksichtigen sind, die immer nur ein begrenztes Spektrum beinhalten. Möglicherweise spielen die persönlichen Erfahrungen der einzelnen Behandler, klinikinterne Vorgaben oder die fehlende Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe, z. B. aufgrund vertraglicher Vereinbarungen mit der Apotheke bzw. dem Zulieferer, eine Rolle. Ebenso denkbar hierfür sind Kenntnisse der behandelnden Ärzte hinsichtlich der individuellen Gegebenheiten der Patienten oder lokaler Gegebenheiten, die bei der Auswahl der Antibiotikabehandlung berücksichtigt wurden. So gaben Kranz et al. (2017) in einer systematischen Literaturrecherche an, dass die Ärzte, die an der Therapie der unkomplizierten HWI beteiligt sind, sich mit den aktualisierten S3-Leitlinienempfehlungen aus April 2017 vertraut machen sollen (23). Diese empfehlen, bei der Verordnung einer antibiotischen Therapie das individuelle Patientenrisiko, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die Effektivität der antimikrobiellen Substanz, Kollateralschäden und/oder epidemiologische Auswirkungen sowie das Erregerspektrum und die Antibiotikaempfindlichkeit zu berücksichtigen (23).

#### 4.4 Leitlinienadhärenz bei stationären Patienten mit ambulant erworbenen HWI

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch eine Interventionsmaßnahme in Form einer Implementierung eines kurzgefassten Kitteltaschen-*Booklets* eine Steigerung der Leitlinienadhärenz bei der stationären Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener HWI erreicht werden kann. Konkret konnte gezeigt werden, dass nach der Implementierung eines Kitteltaschen-*Booklets* die empfohlenen antibiotischen Behandlungen entsprechend den *Booklet*-Empfehlungen bei der Behandlung der ambulant erworbenen HWI von 16,3 % vor auf 31,1 % nach der Interventionsmaßnahme signifikant höher ausgefallen sind ( $\chi^2(1) = 6,33$ ,  $p = 0,0129$ ). Insgesamt wurden 50 (23,8%) Patienten des Gesamtkollektivs antibiotisch so behandelt, wie es die S3-Leitlinien vorschlagen. Zudem wird deutlich, dass 160 (76,2 %) Patienten und somit zwei Drittel aller stationär behandelten Patienten eine Antibiotikabehandlung erhielten, die nicht nach den Empfehlungen des Kitteltaschen-*Booklets* erfolgte. Folglich bestätigt sich, dass die individuellen Gegebenheiten jedes Patienten durch die S3-Leitlinien-Empfehlungen nicht abgebildet werden können und Abweichungen zu den S3-Leitlinien durchaus berechtigt sein können. Dies bekräftigt zudem die Forderungen zur kurzen und prägnanten Zusammenfassung der S3-Leitlinienempfehlungen für die Kitteltasche aus der Studie von Kranz et al. (2019) (22). Weiterhin konnte anhand der Ergebnisse dieser Studie nachgewiesen werden, dass durch die Implementierung eines Kitteltaschen-*Booklets* eine Steigerung der Leitlinienadhärenz in Bezug auf die antibiotische Behandlung und den dazugehörigen Entlassungsdiagnosen erzielt werden konnte. Veranschaulicht wird dies in der Abbildung 11 im Ergebnisteil. Hierbei stieg die Leitlinienadhärenz zu den antibiotischen Behandlungsempfehlungen bei der Diagnose der einfachen HWI von 5,4 % (vor der Interventionsmaßnahme) auf 12,9 % (nach der Interventionsmaßnahme). Bei den Diagnosen der komplizierten Pyelonephritis und Urosepsis stieg die Leitlinienadhärenz von 21,7 % (vor der Interventionsmaßnahme) auf 46,2 % (nach der Interventionsmaßnahme) und bei den Entlassungsdiagnosen der komplizierten HWI und der unkomplizierten Pyelonephritis stieg die Leitlinienadhärenz von 22,7 % (vor der Interventionsmaßnahme) auf 34,7 % (nach der Interventionsmaßnahme). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer quasi-experimentellen Interventionsstudie von Willems et al. (2012) erzielt werden, bei der das adäquate Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Allgemeinmedizinern bei einer unteren HWI vor und nach einer Interventionsmaßnahme untersucht wurde (24). Es zeigte sich, dass die Adhärenz zu den Empfehlungen der Leitlinien während der Studie von 26,9 % auf 69,4 % adäquate Antibiotikaverschreibungen gesteigert werden konnte, obwohl nach Abschluss der Intervention ein erneuter Rückgang der Adhärenz zu den Leitlinien auf 40,8 % zu verzeichnen war (24). Als vorteilhaft kann somit festgestellt werden, dass durch die Implementierung des Kitteltaschen-*Booklets* am Beispiel des Klinikums Leverkusen eine Steigerung der Leitlinienadhärenz bei der antibiotischen Therapie bei ambulant erworbener HWI erreicht und hierdurch der Entwicklung von Erregerresistenzen durch eine leitliniengerechte Therapie entgegengewirkt werden kann. Nachteilig an dieser durchgeführten Studie erweist sich, dass die Gründe der anderweitigen antibiotischen Behandlung bei zwei Drittel der Patienten mit einer ambulant erworbenen HWI, die nicht nach den Empfehlungen des Kitteltaschen-*Booklets* behandelt wurden, nicht aufgezeigt werden konnten. Dies könnte im Zusammenhang mit den individuellen Patientengegebenheiten stehen, nach denen die Therapieentscheidung seitens der Behandler erfolgte. Verbesserungswürdig erscheint die Dokumentation der Antibiotikaverordnungen, bei der die Behandler ihre

Entscheidung begründen sollten, damit eine Nachvollziehbarkeit der Therapieentscheidung gegeben ist. Verständlicherweise kann aus zeitökonomischen Gründen nicht jeder individuelle Behandlungsaspekt in den Patientenakten dokumentiert werden, so dass man davon ausgehen kann, dass die Behandlungswege internen Kontrollmechanismen obliegen. Zukünftige Studien sollten im Rahmen einer postinterventionellen Nachuntersuchung das Ordnungsverhalten bezüglich der Antibiotikatherapie und somit die Kontinuität der initial gesteigerten Leitlinienadhärenz untersuchen und Rückschlüsse auf die Effektivität ziehen.

#### **4.5 Optimierung des Ressourcenverbrauchs durch eine Steigerung der Leitlinienadhärenz**

Neben den rein medizinischen Aspekten ist auch die Kosteneffektivität einer leitliniengerechten Therapie erwähnenswert. Durch den Einsatz des Kitteltaschen-*Booklets* zeigte sich ein Rückgang der intravenös verabreichten und eine Zunahme der oral verordneten Antibiotika bei der Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener HWI am Beispiel des Klinikums Leverkusen. Konkret ergab sich, dass der Verbrauch der intravenösen Antibiotika bei der Erstgabe von 90,4 % (vor der Interventionsmaßnahme) auf 80,2% (nach der Interventionsmaßnahme) gesenkt werden konnte. Umgekehrt erfolgte ein Anstieg der oralen Antibiotikaverordnungen von 9,6 % (vor der Interventionsmaßnahme) auf 19,8 % (nach der Interventionsmaßnahme). Hierdurch wird deutlich, dass durch die Implementierung eines Kitteltaschen-*Booklets* das Penetrationsrisiko an der Punktionsstelle durch die Haut gemindert und der Ressourcenverbrauch (z. B. Einsparung von Hautdesinfektionsmitteln, Hauttupfer, Infusionszugänge, Infusionsflaschen, Hautpflaster, Verpackungsmaterialien) optimiert werden kann, indem eine leitliniengerechte Behandlungsempfehlung umgesetzt wird. So zeigten Oman et al. (2011) in einer prä- und postinterventionellen Studie, dass durch eine gezielte Schulung des Pflegepersonals die Anzahl katheterassoziierter HWI gesenkt und dabei eine jährliche Einsparung von 52.000 *Dollar* erreicht werden konnte – allein, indem leitliniengerecht gearbeitet wurde (25). Im Hinblick auf eine Optimierung des Ressourcenverbrauchs verweist auch die Studie von Schneidewind et al. (2016), in der auf Strategien der *Antibiotic Stewardship* hingewiesen wird, die das Ziel hat, die Qualität der Antibiotikaverordnungen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um einen optimalen Behandlungserfolg für den Patienten zu erreichen sowie eine Minimierung von Nebenwirkungen, Resistenzentwicklungen und Kosten zu erzielen (26). Nachteilig erweist sich, dass bei der Verordnung einer oralen Antibiotikatherapie die *Compliance* der Patienten hinsichtlich der Einnahme nicht vollständig überwacht werden kann. Zukünftige Studien könnten die Ausmaße der lokalen Einsparungen analysieren und darstellen.

#### **4.6 Vergleich der Einweisungsdiagnosen und der Entlassungsdiagnosen der ambulant erworbenen Harnwegsinfektion**

Von den 210 Patienten des Gesamtkollektivs, die über die ZNA zur stationären Diagnostik und Behandlung bei ambulant erworbener HWI aufgenommen wurden, erhielten sieben (6,7 %) Patienten in der Vor-Interventionsgruppe und acht (7,5 %)



Patienten in der Nach-Interventionsgruppe eine HWI ambulant als Einweisungsdiagnose. Alle anderen Patienten hatten unterschiedliche klinische Beschwerden, zum Beispiel Allgemeinzustandsverschlechterung, Fieber, Schmerzen, Exsikkose, kardiale oder pulmonale Beschwerden, Luftnot, Übelkeit, Erbrechen, Schlaganfallsymptome, Bewusstseinsstörungen, Schwindel, Blutdruckentgleisungen und weitere ähnliche Symptome. In der Übersichtsstudie von Hortmann et al. (2015), bei der eine selektive Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank *PubMed* im Zeitraum zwischen 1990 und 2015 sowie ergänzend hierzu deren eigener Daten aus Nürnberg wurden ähnliche Symptome bei zahlreichen älteren Patienten, die sich in der Notfallambulanz vorstellten, aufgelistet, wobei als häufigste Infektion bei älteren Patienten HWI (22 %), Pneumonien (25 %) bzw. Sepsis und Bakteriämie (18 %) angegeben wurden (27). Diese ähnlichen Symptome bei den zahlreichen älteren Patienten beinhalten neuropsychiatrische Störungen, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, abdominelle Beschwerden, Medikamentennebenwirkungen und aus sozialen Gründen (27). Wie auch in der Studie von Hortmann et al. (2015) zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Einweisungsdiagnosen bezüglich der ZNA nicht unmittelbar einer Diagnose zuzuordnen sind, da bei geriatrischen Patienten in bis zu 20 % der Fälle eine Vorstellung mit unspezifischen Symptomen erfolgt, wobei sich im Verlauf bei 59 % der Patienten eine ernsthafte Erkrankung finden lässt (27). Ähnlich war es in dieser vorliegenden Arbeit. Werden die 49 (23,3 %) Patienten mit komplizierter Pyelonephritis und Urosepsis als Entlassungsdiagnose, sowie die 93 (44,3 %) Patienten mit komplizierte HWI und unkomplizierte Pyelonephritis als Entlassungsdiagnose in dieser Studie addiert, so zeigt sich das bei 142 (67,6 %) von 210 (100 %) Patienten eine ernsthafte Erkrankung vorlag. Als Nachteil dieser Studie ist zu erwähnen, dass die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer der Patienten im Zusammenhang mit der Einweisungsdiagnose und der Entlassungsdiagnose nicht untersucht wurde, so dass in zukünftigen Studien die Liegezeit im Krankenhaus im Zusammenschau ökonomischer Aspekte mituntersucht werden sollte.

#### 4.7 Schlussfolgerung

Die weltweit zunehmende Antibiotikaresistenzentwicklung stellt die Medizin vor eine erhebliche Herausforderung. Diesen Prozess einzudämmen ist im Interesse aller. Ein kurzgefasstes Kitteltaschen-*Booklet* mit Leitlinienempfehlungen für die Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen HWI kann einen Beitrag zur Vermeidung der zunehmenden Entwicklung von Antibiotikaresistenzen leisten und zu einem optimierten Einsatz von Antibiotika und Ressourcen im Krankenhaus führen. Allerdings sollten die Praktikabilität und die Ökonomie über einen längeren Zeitraum in Folgestudien untersucht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. U. Sester, K. G. Naber. (2005). Harnwegsinfektionen: Konsensus? Dtsch Med Wochenschr, 130(36), 2025–2030. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872624>
2. W.H. H r l. (2011). Harnwegsinfektionen. Internist, 52, 1026–1031. <https://doi.org/10.1007/s00108-011-2861-0>
3. Budjan, J., Riffel, P., Ong, M., Bolenz, C., Schönberg, S. & Haneder, S. (2014). Infektionskrankheiten und Verletzungen der Harnblase und der ableitenden Harnwege. Der Radiologe, 54(11), 1111–1124. <https://doi.org/10.1007/s00117-014-2748-x>
4. Kunter, U. (2020). Harnwegsinfektionen. Der Nephrologe, 15(2), 119–131. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00408-8>
5. Leitlinienprogramm DGU. (2017). Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044l\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf)  
(Zugriff am: 12.08.2020)
6. Wagenlehner, F. M. E. & Naber, K. G. (2012). Prescribing Behavior in Urinary Tract Infection. Deutsches Aerzteblatt Online. Published. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0876>
7. Ternes, B. & Wagenlehner, F. M. E. (2020). Leitliniengerechte Therapie von Harnwegsinfektionen. Der Urologe, 59(5), 550–558. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01174-0>
8. Velasco, E., Noll, I., Espelage, W., Ziegelmann, A., Krause, G. & Eckmanns, T. (2012). A Survey of Outpatient Antibiotic Prescribing for Cystitis. Deutsches Aerzteblatt Online, 109(50), 878–884. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0878>
9. Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. M. & Hummers-Pradier, E. (2010). The Diagnosis of Urinary Tract Infection. Deutsches Aerzteblatt Online, 107(21), 361–367. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0361>
10. Glaeske, G., Schicktanz, C. & Barmer GEK. (2015). BARMER Arzneimittelreport | BARMER. <https://www.barmer.de/blob/301138/60143006d7108440f02512a6a80fcaea/data/barmer-gek-arzneimittel-report-2015.pdf>  
(Zugriff am: 12.08.2020)

11. Schito, G. C., Naber, K. G., Botto, H., Palou, J., Mazzei, T., Gualco, L. & Marchese, A. (2009). The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(5), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012>
12. Kahlmeter, G. (2003). An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 69–76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>
13. Schmiemann, G., Gágyor, I., Hummers-Pradier, E. & Bleidorn, J. (2012). Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study. *BMC Urology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2490-12-33>
14. Fauler, J. (2014). Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 9(3), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s11553-014-0448-z>
15. Kopp, I. B., Lorenz, W., Müller, W. & Selbmann, H.-K. (2004). Methodische Empfehlungen zur Leitlinienerstellung. [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/met\\_hoden.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/met_hoden.pdf)  
(Zugriff am: 14.09.2020)
16. Rothberg, M. B. & Wong, J. B. (2004). All dysuria is local. *Journal of General Internal Medicine*, 19(5), 433–443. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.10440.x>
17. Fünfstück, R., Oelschlaeger, T. & Naber, K. (2014). Harnwegsinfektionen. *Der Nephrologe*, 9(1), 63–81. <https://doi.org/10.1007/s11560-013-0801-9>
18. Pletz, M. W., Weis, S., Forstner, C. & Wagenlehner, F. (2018). Urosepsis. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 113(2), 143–156. <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0406-1>
19. Mirsaidov, N. & Wagenlehner, F. M. E. (2016). Harnwegsinfektionen im Alter. *Der Urologe*, 55(4), 494–498. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0048-y>
20. Konik, M., Feldkamp, T. & Witzke, O. (2020). Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen. *Der Nephrologe*, 15(4), 233–239. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00441-7>
21. Naber, K., Fünfstück, R. & Wagenlehner, F. (2015). Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen. *Urologie Scan*, 02(01), 57–78. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391490>
22. Kranz, J., Schlager, D., Mühlstädt, S., Nagler, J., Wagenlehner, F. M. E. & Schneidewind, L. (2019). Barrieren der Leitlinienadhärenz. *Der Urologe*, 58(9), 1019–1028. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0848-3>

23. Kranz, J., Schmidt, S., Lebert, C., Schneidewind, L., Schmiemann, G. & Wagenlehner, F. (2017). Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Deutsches Ärzteblatt Online*, 114, 866–873. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0866>
24. Willems, L., Denckens, P., Philips, H., Henriquez, R. & Remmen, R. (2012). Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(12), 2997–3000. <https://doi.org/10.1093/jac/dks336>
25. Oman, K. S., Makic, M. B. F., Fink, R., Schraeder, N., Hulett, T., Keech, T. & Wald, H. (2012). Nurse-directed interventions to reduce catheter-associated urinary tract infections. *American Journal of Infection Control*, 40(6), 548–553. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.07.018>
26. Schneidewind, L., Kranz, J., Boehm, K., Spachmann, P., Siegel, F., Huck, N. & Fritsche, H. M. (2015). Antibiotic Stewardship (ABS). *Der Urologe*, 55(4), 489–493. <https://doi.org/10.1007/s00120-015-0012-2>
27. Hortmann, M., Singler, K., Geier, F. & Christ, M. (2015). Erkennen von Infektionen beim älteren Notfallpatienten. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 48(7), 601–607. <https://doi.org/10.1007/s00391-015-0903-2>

**Quellenverzeichnis zu Abb. 1:** Schematische Darstellung des Urogenitalsystems  
**Quelle:** Eigene Darstellung

**Quellenverzeichnis zu Abb. 2:** Schematische Darstellung des Urogenitalsystems mit Einteilung in obere und untere HWI mit den typischen Beschwerden.  
**Quelle:** Eigene Darstellung in Anlehnung an Leitlinienprogramm DGU. (2017) (5), Seite 22

**Quellenverzeichnis zu Abb. 3:** Schematische Darstellung der Angriffspunkte unterschiedlicher Antibiotika.  
**Quelle:** Eigene Darstellung in Anlehnung an Fauler, J. (2014) (14), Seite 160

**Quellenverzeichnis zu Tabelle 1:** Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen  
**Quelle:** Modifiziert nach Leitlinienprogramm DGU. (2017) (5), Seite 22.

**Quellenverzeichnis zu Abb. 4:** Kitteltaschen-Kurzinfo; Ausschnitt aus dem *Booklet* zur Therapie und Diagnostik ambulant erworbener Harnwegsinfekte  
**Quelle:** Klinikum Leverkusen gGmbH, Medizinische Klinik 4 (Allgemeine Innere, Infektiologie, Pneumologie, Osteologie). Erscheinungsdatum 12 Dezember 2012.



## Leitlinien zur Diagnostik und Therapie

- Ambulant erworbene Harnwegsinfektionen

## AMBULANT ERWORBENE HARNWEGSINFEKTIONEN

### A) Therapie bei unkompliziertem, unterem Harnwegsinfekt

Diagnostik

Urinstatus

#### Therapie A): unkomplizierter unterer Harnwegsinfekt

|                | Kalkulierte Therapie | Dosierung                       | Therapiedauer |
|----------------|----------------------|---------------------------------|---------------|
| <b>1. Wahl</b> | <b>Fosfomycin</b>    | <b>3000 mg p.o. Einzeldosis</b> | <b>1 Tag</b>  |
| Alternative    | Cefpodoxim           | 200 mg p.o. 2 ED                | 3 Tage        |

### B) Verdacht auf komplizierten unteren Harnwegsinfekt

#### Kriterien: HWInfekt bei

- Männer + Kinder
- Anatomische Anomalie oder Z.n. OP Harnwege
- Dauerkatheter oder suprapubischer Katheter
- AB-Einnahme in letzten 4 Wochen
- Diabetes mellitus
- Immunsuppression, angeboren o. erworben
- Schwangerschaft

#### Diagnostik

- Urinstatus
- Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar)
- Sono-Abdomen anmelden

### C) Verdacht auf unkomplizierte Pyelonephritis

#### Symptome

- wie Harnwegsinfekt
- zusätzlich Flankeschmerz
- kein Fieber

#### Diagnostik

- Urinstatus + Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar)
- Sono Niere durchführen

(Therapie siehe nächste Seite)

### Therapie B) + C): Komplizierter Harnwegsinfekt, unkompl. Pyelonephritis

|               | Kalkulierte Therapie | Dosierung       | Therapiedauer |
|---------------|----------------------|-----------------|---------------|
| <b>1.Wahl</b> | <b>Sultamicillin</b> | 2 x 750 mg p.o. | 10 (-14) Tage |
| Alternative   | Ciprofloxacin        | 2 x 500 mg p.o. |               |
| Alternative   | Ceftriaxon           | 1 x 2 g i.v.    |               |

### D) Verdacht auf komplizierte Pyelonephritis ODER Verdacht auf Urosepsis

#### Symptome V.a. komplizierte Pyelonephritis

- wie unkomplizierte Pyelonephritis
- mit Flankenschmerz PLUS Temp. > 38°C

#### Diagnostik

- Urinstatus + Urinkultur
- Blutkultur (2 Paar),
- großes BB, CRP
- Sono Niere durchführen

#### Symptome V.a. Urosepsis

- wie Harnwegsinfekt oder Pyelonephritis
- zusätzlich mind. 2 SIRS-Kriterien:

a) Fieber >38°C b) HF > 90/min c) AF > 20/min d) Leukos > 12/nl

### Therapie D): Komplizierte Pyelonephritis ODER Urosepsis

|               |                                |                 |                                 |
|---------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| <b>1.Wahl</b> | <b>Piperacillin/Tazobactam</b> | 3 x 4,5 mg i.v. | Bis 5 Tage<br>nach Entfieberung |
| Alternative   | Meropenem                      | 3 x 1 g i.v.    |                                 |
| Alternative   | Ceftriaxon                     | 1 x 2 g i.v.    |                                 |



## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stefan Reuter, Direktor der Medizinischen Klinik 4, Allgemeine Innere, Infektiologie, Pneumologie, Osteologie am Klinikum Leverkusen gGmbH, der mir diese Arbeit ermöglichte.