

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Optimierung der kalkulierten Antibiotikatherapie bei Urosepsis in  
der Universitätsklinik Magdeburg 2012–2014

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Maren Klumm  
aus Heilbronn  
Magdeburg 2018

### Bibliographische Beschreibung:

Klumm, Maren Claudia Beatrix:

Optimierung der kalkulierten Antibiotikatherapie bei Urosepsis in der Universitätsklinik Magdeburg 2012–2014. – 2018. – 100 Bl., 20 Abb., 33 Tab., 4 Anl.

### Kurzreferat

Aufgrund allgemein steigender Resistenzraten wird die antibiotische Therapie zunehmend erschwert. Ziel dieser Arbeit war es Risikofaktoren zur Entwicklung einer Urosepsis herauszufiltern. Des Weiteren sollte ein geeigneter kostengünstiger Marker eruiert werden. Die Analyse des Keim- und Resistenzspektrums bei Urosepsis diente der Optimierung der kalkulierten antibiotischen Therapie.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse stellt sich heraus, dass sich das Keimspektrum nicht verändert hat. Es zeigte sich eine vergleichsweise hohe Resistenzrate gegenüber oraler Antibiotika und lediglich eine zufriedenstellende Rate der intravenösen Antibiotika. Piperacillin/Tazobactam wird zur kalkulierten Therapie empfohlen und ist bei bestimmten Komplikationsfaktoren zu kombinieren oder zu eskalieren. Als Marker der Sepsis im Zeitraum der kalkulierten Antibiotikatherapie zeigte sich die Leukozytenzahl als ein zuverlässiger Marker. Todesfälle waren fast ausschließlich bei multimorbiden Patienten zu beobachten.

### **Schlüsselwörter**

Risikofaktoren

Leukozytenzahl

Keim- und Resistenzspektrum

Kalkuliertes Antibiotikum

# Inhaltsverzeichnis

Titelseite

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Urosepsis .....	8
1.1.1 Definition.....	8
1.1.2 Epidemiologie .....	8
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	8
1.1.4 Diagnostik.....	9
1.1.5 Therapie .....	11
1.1.6 Prognose .....	11
1.2 Sepsis .....	12
1.2.1 Definition und Pathophysiologie der Sepsis .....	12
1.2.2 Sepsisinzidenz und -mortalität.....	12
1.2.3 Ökonomische Aspekte der Sepsis.....	13
1.3 Keimspektrum bei Urosepsis .....	14
1.4 Antibiotikatherapie.....	14
1.4.1 Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung .....	14
1.4.2 Dosierung der Antibiotika .....	16
1.5 (Multi-)resistenzen.....	17
1.5.1 Grundlagen, Ursachen und Problem der Antibiotikaresistenz.....	17
1.5.2 Definitionen multiresistenter Erreger und Resistenzmechanismen .....	18
1.6 Ziel dieser Arbeit .....	19
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	20
2.2 Untersuchte Parameter .....	23
2.2.1 Patientenbeschreibende Daten .....	23
2.2.2 Labor- und Messwerte.....	25
2.2.3 Keime und Antibiogramm .....	26
2.2.4 Einteilung der untersuchten Antibiotika .....	27
2.3 Statistische Methoden .....	29
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
3.1 Beschreibung des Datenpools .....	30
3.1.1 Alter und Geschlecht .....	30
3.1.2 Stationsart und Aufenthaltsdauer .....	30
3.1.3 Entlassungsart.....	31
3.2 Anamnesedaten .....	31
3.2.1 Komorbiditäten .....	31
3.2.2 Charlson Komorbiditäts-Index .....	31
3.2.3 Korrelation Charlson Komorbiditäts-Index und Aufenthaltsdauer.....	32
3.2.4 Vigilanz .....	32

3.2.5 Allgemeinzustand .....	32
3.2.6 Adipositas .....	32
3.2.7 Klinische Symptome .....	33
3.2.8 Urologische Erkrankungen und Komplikationen.....	33
3.2.9 Dauerkatheterträger vor Aufnahme .....	36
3.2.10 Therapie .....	36
3.2.11 Todesfälle .....	37
3.3 Vitalparameter und Laborwerte .....	38
3.3.1 Vitalparameter und Laborwerte im Verlauf.....	38
3.3.2 Entwicklung der Leukozytenzahl im Vergleich wirksamer und nicht wirksamer kalkulierter Antibiotikatherapie .....	42
3.3.3 Aussage über Unterschiede der Wirkung der Antibiotika anhand von Laborveränderungen .....	45
3.4 Antibiotikatherapie.....	46
3.4.1 Antibiotikaeinsatz.....	46
3.4.2 Notwendigkeit zur Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie .....	47
3.4.3 Häufigkeit der Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie .....	48
3.4.4 Hemmstoffnachweis im Urin .....	48
3.5 Keimspektrum .....	49
3.5.1 Keimhäufigkeiten in unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien .....	49
3.5.2 Keimhäufigkeiten bei Risikofaktoren .....	54
3.5.3 Aufenthaltsdauer je Keimart und Initialtherapie.....	56
3.6 Resistenzlage.....	58
3.6.1 Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen .....	58
3.6.2 Relative Häufigkeit der Resistenzlage der einzelnen Antibiotika.....	60
3.6.3 Resistenzlage von E. coli 2012, 2013, 2014 .....	61
3.7 Multiresistenzen .....	61
3.7.1 Multiresistenz Häufigkeit.....	61
3.7.2 Multiresistenzen 2012, 2013, 2014.....	63
3.7.3 Nachweisorte der Multiresistenzen.....	63
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>64</b>
4.1 Diskussion der Methode.....	64
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	64
4.2.1 Patientenkollektiv und Risikofaktoren.....	64
4.2.2 Einzelfallanalyse der Todesfälle .....	67
4.2.3 Vitalparameter und Laborwerte im Hinblick auf einen geeigneten Marker ..	68
4.2.4 Antibiotikatherapie aufgrund des Keim- und Resistenzspektrums .....	70
4.3 Ausblick .....	82
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>83</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Ehrenerklärung .....</b>	<b>97</b>
<b>9. Darstellung des Bildungsweges.....</b>	<b>98</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>99</b>

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition multiresistenter gramnegativer Erreger 3 MRGN und 4 MRGN ....	18
Tab. 2: ICD 10 Diagnose-Ziffern .....	20
Tab. 3: Charlson Komorbiditäts-Index .....	24
Tab. 4: Einteilung der untersuchten Antibiotika .....	27
Tab. 5: Verteilung der Körpergewichte .....	33
Tab. 6: Häufigkeit von Therapiemaßnahmen.....	36
Tab. 7: Faktoren bei den Todesfällen .....	37
Tab. 8: Mittelwerte der Laborwerte der Patienten auf Intensivstation.....	41
Tab. 9: Verlauf der Leukozytenzahl von T <sub>0</sub> zu T <sub>1</sub> nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum.....	42
Tab. 10: Verlauf der Leukozytenzahl von T <sub>0</sub> zu T <sub>2</sub> nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum.....	42
Tab. 11: Verlauf der Leukozytenzahl T <sub>0</sub> zu T <sub>3</sub> nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum.....	43
Tab. 12: Verlauf der Leukozytenzahl von T <sub>0</sub> zum letzten Labor nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum .....	43
Tab. 13: Häufigkeit der kalkulierten, spezifischen und Entlass-Antibiotika .....	46
Tab. 14: Notwendigkeit zur Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie .....	47
Tab. 15: Häufigkeit der Keime aller mikrobiologischen Befunde .....	49
Tab. 16: Häufigkeit der Enterokokkenarten aller mikrobiologischen Befunde .....	50
Tab. 17: Häufigkeit der Candidaarten aller mikrobiologischen Befunde .....	50
Tab. 18: Häufigkeit der sonstigen Bakterien aller mikrobiologischen Befunde .....	50
Tab. 19: Häufigkeit der sonstigen Keime im Blut aerob.....	51
Tab. 20: Häufigkeit der Keime im Urin .....	52
Tab. 21: Häufigkeit der Enterokokkenarten im Urin .....	53
Tab. 22: Häufigkeit der Candidaarten im Urin.....	53
Tab. 23: Häufigkeit der Keime in Abstrichen und Bronchiallavage .....	53
Tab. 24: Anzahl von Keimen, die in Blut und Urin gleichzeitig nachgewiesen wurden .....	54
Tab. 25: Aufenthaltsdauer je Keimart .....	56
Tab. 26: Aufenthaltsdauer je Keimart, wenn Umstellung des Antibiotikums nicht nötig war.....	56
Tab. 27: Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen (a).58	
Tab. 28: Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen (b).59	
Tab. 29: Gesamte relative Häufigkeit der Resistenzen und Sensibilitäten der häufigsten Keime.....	60
Tab. 30: Resistenzentwicklung über die Jahre 2012, 2013 und 2014 gegenüber E. coli .....	61
Tab. 31: Häufigkeit der multiresistenten Keime und ESBL .....	61
Tab. 32: Häufigkeitsverteilung in Nachweisorten der Multiresistenzen.....	63
Tab. 33: Keimanzahl im Urin.....	100

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnostischer und therapeutische Algorithmus bei Urosepsis .....	10
Abb. 2: Kitteltaschenkarte nach Scholze et al. (2015) entsprechend der 2. Version der Sepsisdefinition vor 2016 .....	15
Abb. 3: Ausgewertete Tage der Vital- und Laborparameter .....	25
Abb. 4: Häufigkeiten der Therapiedauern .....	30
Abb. 5: Relative Häufigkeit der Komorbiditäten .....	31
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Charlson Komorbiditäts-Indexes .....	31
Abb. 7: Korrelation zwischen Aufenthaltsdauer und Charlson Komorbiditäts-Index..	32
Abb. 8: Häufigkeit der urologischen Erkrankungen/ Komplikationen .....	33
Abb. 9: Häufigkeit der primären Organentzündungen .....	34
Abb. 10: Häufigkeit der iatrogen-/ fremdkörperassoziierten urologischen Erkrankungen/ Komplikationen.....	34
Abb. 11: Häufigkeit der Abflussstörungen.....	35
Abb. 12: Blutdruckmittelwerte von T <sub>0</sub> auf T <sub>3</sub> .....	40
Abb. 13: Herzfrequenzmittelwerte von T <sub>0</sub> auf T <sub>3</sub> .....	40
Abb. 14: Leukozytenzahlentwicklung der Einzelfälle von T <sub>0</sub> bis T <sub>1</sub> .....	44
Abb. 15: Keimhäufigkeiten im Blut.....	51
Abb. 16: Häufigkeit der nachgewiesenen Keime (3-MRGN, ESBL, MRSA) .....	62
Abb. 17: Häufigkeit der nachgewiesenen multiresistenten Keime (3-MRGN und MRSA) .....	62
Abb. 18: Screenshot Accessdatei Patientendaten – Anamnese, Klinik und Therapie .....	99
Abb. 19: Screenshot Accessdatei Patientendaten – Laborwerte.....	99
Abb. 20: Screenshot Accessdatei Mikrobiologie.....	100

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AT III	Antithrombin III
BDK	Blasendauerkatheter (transurethral)
Blasenentl.	Blasenentleerungs
bzgl.	bezüglich
CCI	Charlson Komorbiditäts-Index
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
CRP	c-reaktives Protein
DDD	Defined daily dose
diastol.	diastolisch
DK	Dauerkatheter
DJK	Doppel-J-Katheter
DRG	Diagnosis Related Groups
Erkrank.	Erkrankung
Entzünd.	Entzündung
Ges.	Gesamt
i.v.	intravenös
K <sup>+</sup>	Kalium
Kalk.	Kalkulierte
max. patholog.	maximal pathologisch
MJK	Mono-J-Katheter
Na <sup>+</sup>	Natrium
N/ n	Anzahl
Pat.	Patient
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
po	per os
PNS	perkutane Nephrostomie
physiolog.	physiologisch
RR	Blutdruck
Sens.	Sensibel
SPK	Suprapubischer Katheter
systol.	systolisch
TUR/ L	Transurethrale Resektion/ Lithotripsie
Zerebrovask.	Zerebrovaskuläre

# 1 Einleitung

## 1.1 Urosepsis

### 1.1.1 Definition

Die Urosepsis ist eine lebensbedrohliche systemische Reaktion auf eine bakterielle Infektion der Urogenitalorgane mit Gefahr eines Schocks. Sie kann in eine unkomplizierte und eine komplizierte Form unterschieden werden (Pallett und Hand, 2010). Bei der komplizierten Urosepsis liegt eine strukturelle oder funktionelle Abnormalität im Urogenitaltrakt vor, einschließlich Ureterobstruktionen durch Nierensteine (Berger et al., 2009).

### 1.1.2 Epidemiologie

9–31 % aller Septitiden gehen aus einer Infektion des Urogenitaltraktes hervor (Levy et al., 2012). Aufgrund des steigenden Anteiles an alten Menschen in der Bevölkerung und damit verbundenen steigenden urologischen Komorbiditäten und Dauerkatheterversorgung ist eine Zunahme des Anteiles der Urosepsis sehr wahrscheinlich (Dreger et al., 2015).

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bei der Urosepsis gelangen Keime über den Harntrakt in die Blutbahn. Meist liegen prädisponierende urologische Erkrankungen zugrunde:

Hauptsächlich:

- Obstruktive Harnabflussstörungen (Prostatahyperplasie, Harnleiterstenose, Harnleiterstein, angeborene Strikturen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Prostatakarzinom)

des Weiteren:

- Entzündliche Vorerkrankungen (Pyelonephritis, Prostatitis, Epididymitis)
- Organabszedierungen (Nierenabszess, paranephritischer Abszess, Prostataabszess)
- Iatrogene Infektionen (Blasenkatheter, Operationen, Prostatastanzbiopsie)



Prädisponierende Grunderkrankungen, die ein Risikofaktor für eine Urosepsis sind:

- hohes Alter durch Immunoseneszenz und Multimorbidität
- Diabetes mellitus
- Maligne Tumore
- Immunsuppression

In Deutschland führt der demografische Wandel in Richtung alternder Bevölkerung auch zu einem Anstieg der Dauerkatheterisierung. Die tägliche Inzidenz einer neu erworbenen Bakteriurie bei transurethral katheterisierten Patienten liegt zwischen 3 und 10 %, sodass nach 30 Tagen bei der Mehrheit der Patienten eine Bakteriurie nachgewiesen werden kann (Warren, 1997).

#### **1.1.4 Diagnostik**

- Vitalparameter: Pulsfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperaturkontrolle, Urinausscheidung und Vigilanz zum Einschätzen der Prognose und Einleitung von intensivmedizinischen Maßnahmen
- Blutkultur: aerob/ anaerob im Fieberanstieg vor antibiotischer Therapie
- Suche nach der Eintrittspforte: Urinkultur, Wundsekret, Abszesseiter, Sputum, Stuhl
- Labor: Differentialblutbild, Blutgerinnung mit AT III und Fibrinogen, Thrombozyten, Kreatinin, Harnstoff, Retentionsparameter, Bilirubin im Serum, Leberwerte, Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), Blutgasanalyse, Laktat, CRP, ggf. Procalcitonin
- Ein- und Ausfuhrbilanz stündlich (Urimeter)
- Bildgebung: Harnstauung, Prostata- und Nebenhodenabszesse sind sonographisch (Methode der ersten Wahl) darstellbar. Zum Nachweis eines Nierenabszesses und bei uneindeutigen sonographischen Befunden kann das CT-Abdomen hilfreich sein. Ein Röntgen-Thorax kann zum Ausschluss einer Pneumonie dienen

In der klinischen Symptomatik äußert sich die Urosepsis wie die unter 1.2.1 beschriebene Sepsis. Des Weiteren treten organspezifische Beschwerden auf.

Eine Arbeit von Rivers et al. (2001) nahm an, dass eine rasche Diagnose essenziell für eine frühe zielorientierte Therapie („early goal-directed therapy“) [EGDT] und, gekoppelt an eine rasche Korrektur von Zielparametern, mit geringerer Mortalität verbunden ist (Rivers et al., 2001).

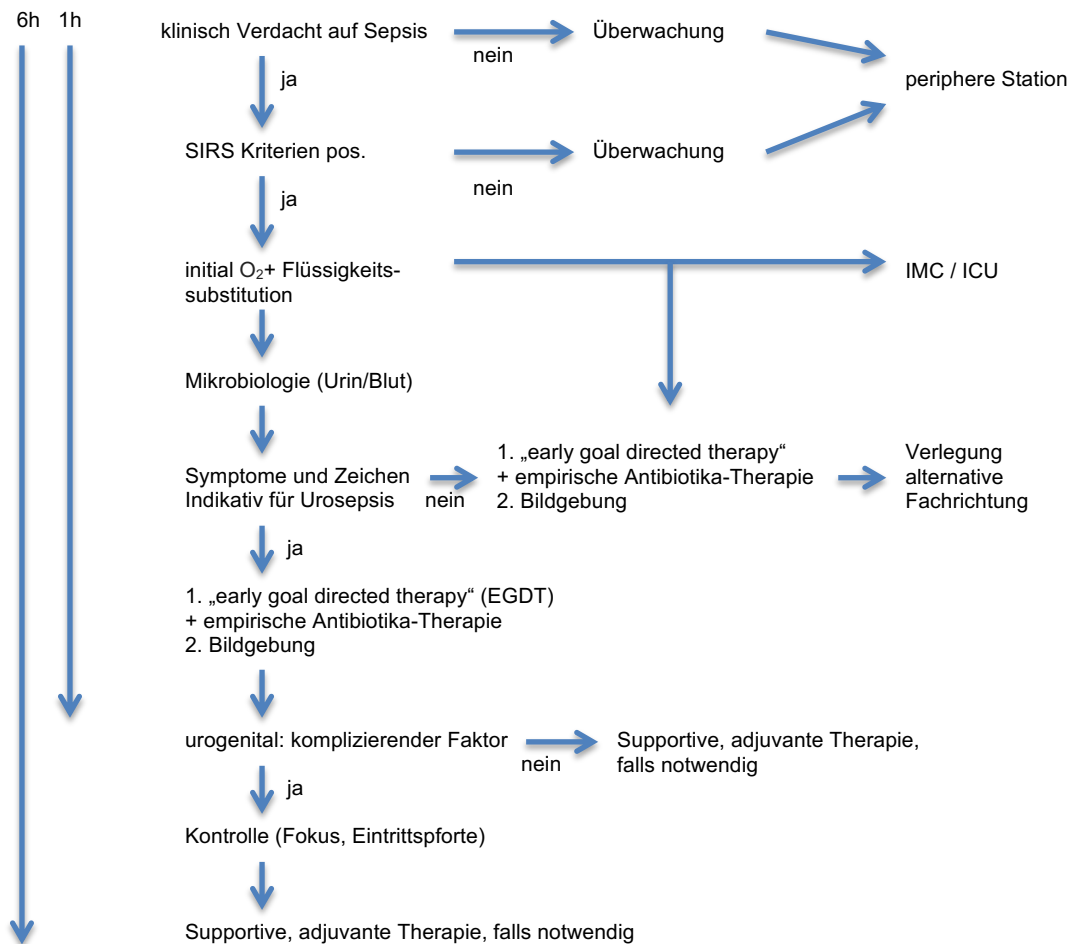


Abb. 1: Diagnostischer und therapeutische Algorithmus bei Urosepsis

IMC: intermediate care, ICU: intensive care unit. Modifiziert nach Grabe et. al, Guidelines on urological infections. In: EAU-Guidelines 2015

Mouncey et al. konnten jedoch nicht bestätigen, dass durch eine strikte Einhaltung des EGDT-Protokolles eine Verbesserung des Outcomes bei Patienten mit septischem Schock erreicht wurde.

### 1.1.5 Therapie

#### Kausale Therapie:

- Antimikrobielle Therapie
- Fokus-/ Herdsanierung: Harnableitung, Drainieren von Abszessen, Harnleiterschienung, Steinsanierung

#### Supportive Therapie: Intensivmedizinisch bei drohendem oder manifestem septischen Schock:

- Volumensubstitution mittels kristalloider isotonischer Lösung zur hämodynamischen Stabilisierung innerhalb der ersten 15 Minuten nach Diagnoseverdacht
- Gabe von  $\beta$ -Sympathikomimetika: Dopamin für selektionierte Patienten (Rhodes et al., 2017), Noradrenalin (1. Wahl) bei arteriellem Mitteldruck < 65 mmHg trotz Volumensubstitution
- Kontrollierte und assistierte Beatmung zur pulmonalen Stabilisierung mit dem Ziel einer arteriellen Sauerstoffsättigung von > 93 % sofern eine adäquate Oxygenierung per Maske nicht möglich war
- Ersatz beziehungsweise Sicherung ausgefallener Organfunktionen

#### Adjuvante Therapie:

Folgende Maßnahmen sind zusätzlich zu erwägen:

- Glukokortikoide im therapierefraktären septischen Schock
- Intensivierte Insulintherapie: Eine strenge Blutglukoseeinstellung empfiehlt sich jedoch nicht, sondern ein Zielbereich zwischen 110 mg/dl und 180 mg/dl und regelmäßige Bestimmung alle 1–2 Stunden (Dellinger et al., 2013).

### 1.1.6 Prognose

Es wird beschrieben, dass die Urosepsis einen klinisch günstigeren Verlauf als eine Sepsis mit Fokus im Gastrointestinaltrakt oder der Lunge zeigt (Gross und Hummel, 1999). Darüber hinaus weist sie eine geringere Mortalität auf. Während die Mortalität bei schwerer Sepsis ohne Differenzierung des Fokus bei 55,2 % liegt (Engel et al., 2007), liegt sie bei schwerer Urosepsis bei 20–40 % (Wagenlehner et al., 2013).

## **1.2 Sepsis**

### **1.2.1 Definition und Pathophysiologie der Sepsis**

Die Sepsis ist definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsreaktion auf eine Infektion verursacht wird. Eine Organfunktionsstörung kann als eine akute Veränderung des Gesamt-SOFA-Wertes  $\geq 2$  Punkte nach der Infektion identifiziert werden (Singer et al., 2016). Die Entwicklung des Wertes im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung gibt Auskunft über das Mortalitätsrisiko. Folgende Parameter gehen in den SOFA-Score mit ein: Atemtätigkeit ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mmHG), Zentrales Nervensystem (Glasgow Coma Score), Herz-Kreislauf (Mittlerer arterieller Druck oder Einsatz von Vasopressoren), Leberfunktion (Bilirubin mg/dl), Blutgerinnung (Thrombozyten  $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl) (Vincent et al., 1996). Der quick SOFA (qSOFA) kann zur ersten Einschätzung in der Notaufnahme bei Verdacht auf eine Infektion angewendet werden, um das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis schnell abzuschätzen. Die Patienten müssen dafür zwei der folgenden Kriterien erfüllen: Atemfrequenz  $\geq 22/\text{min}$ , verändertes Bewusstsein (Glasgow Coma Score  $< 15$ ) oder ein systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg (Singer et al., 2016).

Pathophysiologisch erfolgt die Infektion durch Keimmigration in die Blutbahn. Die darauf folgende Entzündungsreaktion wird durch Ausschüttung von Zytokinen und der Aktivierung von Mediatorstoffen beeinflusst. Es kommt zum inflammatorischen Kontrollverlust durch eine systemische Reaktion des Körpers. Dadurch resultieren Durchblutungsstörungen, verminderter Sauerstofftransport, Veränderung der Permeabilität von Kapillargefäßen und negative Veränderungen im Blutgerinnungssystem. Folge ist die Schädigung lebenswichtiger Organe wie Herz, Lunge, Nieren und Gehirn, was letztendlich zu einem Multiorganversagen führen kann. Die Sepsis gehört zu den am schwersten verlaufenden Krankheitsbildern und kann für den Betroffenen binnen weniger Stunden bis Tagen zum Tod führen. Sie gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland.

### **1.2.2 Sepsisinzidenz und -mortalität**

Die Sepsis geht mit einer hohen Sterblichkeit einher (Stevenson et al., 2014). Das Fehlen belastbarer Zahlen in Deutschland veranlasste 2003 das Kompetenznetzwerk

Sepsis (SepNet) die Inzidenz abzuschätzen. Diese Erhebung war jedoch nur auf die Intensivstation und schwere Sepsis beschränkt. Nach einer Studie von Russell (2006) verstarben auf den Intensivstationen bis zu 30–35 % aller Patienten mit Sepsis. Laut Bone et al. (1989) weist die Sepsis ohne Schock eine Mortalität von 13 % auf, die Sepsis mit Schock eine von 27,5 % und ein Schock, der sich nach der Sepsis entwickelt hat, eine Mortalität von 43 %. Die Kampagne „Surviving Sepsis Guidelines“ strebt an, die Mortalität um 25 % in den nächsten Jahren zu reduzieren (Dellinger et al., 2004). In einer Analyse der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) von 2007 bis 2013 wurden deutschlandweite Daten zur Sepsisinzidenz und -letalität erfasst (Fleischmann et al., 2016), weil bisherige Daten unzureichend waren. Ergebnis der Studie war, dass in Deutschland die Fallzahl der Sepsis jährlich um durchschnittlich 5,7 % gestiegen ist und in 2013 335 von 100 000 Einwohner betroffen waren. Der Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis nahm von 27 % auf 41 % zu. Die Sterblichkeitsrate bei Sepsis sank um 2,7 % auf 24,3 %. Die Sepsishäufigkeit ist bei Neugeborenen und in den hohen Altersklassen besonders hoch und die Letalität steigt ab dem 40. Lebensjahr nahezu linear an. Nach Fleischmann et al. (2016) muss davon ausgegangen werden, dass die Gesamtzahl der Sepsisfälle in Deutschland noch unterschätzt wird, da nach Melamed und Sorvillo (2009) bis 12 % der Sepsispatienten nicht im Krankenhaus, sondern in Pflegeheimen oder zu Haus erkranken und versterben. Als Gründe für den Inzidenzanstieg gelten nach Angus et al. (2006) der demografische Wandel mit einer Zunahme älterer polymorbider Patienten und eine Zunahme medikamentöser und invasiver, immunsuppressiver medizinischer und intensivmedizinischer Maßnahmen. Ein weiterer Grund für die Zunahme der Sepsisinzidenz ist eine vermehrte Codierung der Sepsis aufgrund von finanziellen Anreizen (Rhee et al., 2014). Trotz steigender Inzidenzraten verbessern sich die Mortalitätsraten deutlich (Kumar et al., 2011; Wagenlehner et al., 2013).

### **1.2.3 Ökonomische Aspekte der Sepsis**

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis auf Intensivstation ist kostenintensiv. Analysen legten dar, dass Nicht-Überlebende teurer waren als Überlebende sowohl in den totalen direkten Kosten (25.446 vs. 21.984 Euro) als auch bezüglich der direkten Kosten pro Tag (1.649 vs. 1.162 Euro) (Moerer et al.,

2002). Arzneimittelkosten hatten den größten Anteil an den Behandlungskosten, gefolgt von Personalkosten.

### **1.3 Keimspektrum bei Urosepsis**

Eine Urosepsis wird überwiegend durch gramnegative Bakterien (*E. coli* 52 %, andere *Enterobacteriaceae* spp. 22 %, *Pseudomonas aeruginosa* 4 %), seltener durch grampositive Erreger (*Enterococcus* spp. 5 %, *Staph. aureus* 10 %) verursacht (Young, 2000). Das zu erwartende Keimspektrum beeinflusst die Wahl des kalkulierten Antibiotikums.

### **1.4 Antibiotikatherapie**

#### **1.4.1 Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung**

Bei Infektionen mit Komplikationsfaktoren in den harnableitenden Organen sind Resistenzentwicklungen häufig, sodass die antimikrobielle Therapie eskaliert werden muss, da das Risiko eine Urosepsis zu entwickeln, deutlich höher ist (Melekos und Naber, 2000).

Kumar et al. zeigten, dass die kalkulierte antibiotische Therapie frühestmöglich erfolgen sollte. Der Beginn binnen einer Stunde nach Diagnose einer Hypotonie war assoziiert mit einer 80 %-Überlebensrate (Kumar et al., 2009). Eine Verzögerung war mit einer um 7,6 % verringerten Überlebensrate pro Stunde verbunden (Kumar et al., 2006). Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) nennt als Qualitätskriterium den Einsatz von Antibiotika innerhalb von 60 Minuten nach Diagnosestellung der Infektion/ Sepsis (Braun et al., 2013).

Das ADKA-if-RKI-Surveillance-Projekt stellt dar, dass die Verbrauchsdichte von Antibiotika im stationären Sektor in den letzten Jahren angestiegen ist. Dabei zeigen Universitätskliniken einen Verbrauch von > 60 DDD/100 Pflagetagen (Kern et al., 2015). 2011 waren die am meisten verordneten Antibiotika  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Fluorchinolone. Die Verbrauchsdichte auf Intensivstation war doppelt so hoch als auf Normalstation. Die GERMAP 2012 (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2014) stellte Daten über den Antibiotikaverbrauch und -resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland im Zeitraum 2009–2011, vereinzelt 2012, vor. Demnach war in der Humanmedizin der Verbrauch von Cephalosporinen und Fluorchinolonen sehr hoch. Diese üben einen hohen Druck

zugunsten der Selektion von multiresistenten Erregern aus. So hat sich nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie der Anteil von 3MRGN an allen Escherichia-coli-Isolaten von weniger als 1 % im Jahr 1995 auf 14 % im Jahr 2012 erhöht. Die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART soll maßgeblich zu einer Reduzierung und Verminderung der Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland beitragen (Bundesministerium für Gesundheit, 2011). Ihre Ziele lassen sich folgenden Handlungsfeldern zuordnen: Surveillance-Systeme mit Feedback- und Frühwarnsystemen für Ärzte über lokale Resistenzmuster, Antibiotika-Empfehlungen durch das RKI, Fortbildungen für Ärzte, Zusammenarbeit fördern durch regionale Netzwerke und Förderung der Forschung um zu klären, welche Faktoren den unsachgerechten Einsatz von Antibiotika verursachen. Mit DART 2020, von der Bundesregierung im Mai 2015 beschlossen, wurde dieses Konzept weiterentwickelt und ausgebaut. DART rief dazu auf, den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren. In einer prospektiven Studie von Scholze et al. (2015) wurden daraufhin Maßnahmen ergriffen um den Antibiotikaverbrauch zu senken. So wurden beispielsweise Kitteltaschenkarten mit Handlungsanweisungen bei Sepsis erarbeitet (Abb. 2).

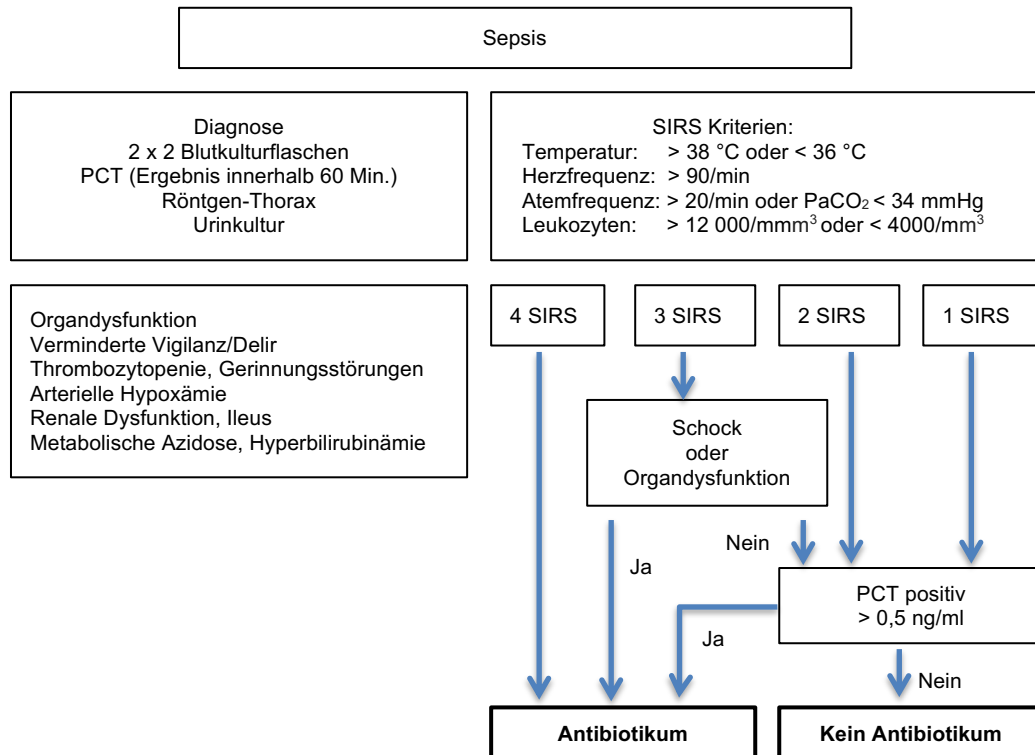


Abb. 2: Kitteltaschenkarte nach Scholze et al. (2015) entsprechend der 2. Version der Sepsisdefinition vor 2016

Im Ergebnis der vorab beschriebenen Studie nach Scholze et al. (2015) war mit dem Rückgang des Antibiotikaverbrauchs um 32 % (DDD/Fall) eine Verringerung der Sterblichkeit von Patienten mit Sepsis von 31 % auf 19 % assoziiert. Dies kann jedoch auch durch eine Optimierung in der Intensivmedizin begründet werden. Des Weiteren war die Anzahl an Patienten mit nosokomial erworbener Sepsis um 28 % rückläufig. Außerdem zeigte sich ein Rückgang der Resistenz bei nosokomial erworbenen Keimen in Urinkulturen, was nach Scholze et al. (2015) dazu animieren kann, auf unnötige Antibiotikatherapien zu verzichten. Dies gilt insbesondere für den Einsatz von Reserveantibiotika. Darüber hinaus weisen de With et al. (2013) darauf hin, dass verstärkt auf eine individuelle Verlaufsanpassung inklusive Therapiedauer, Dosis- und Dosisintervallanpassung der Antibiotikagabe geachtet werden sollte.

Durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft wird für die antibiotische Therapie der Urosepsis eine Empfehlung herausgegeben. Jedoch sind bei der Wahl des Antibiotikums lokale Resistenzraten zu berücksichtigen. Seit 2013 gibt es zu den Strategien zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva (Antibiotic Stewardship) eine S3-Leitlinie (de With et al., 2013). Zu den Antibiotic Stewardship (ABS)-Kernstrategien zählt die Anwendung von Antiinfektiva-Hauslisten. Das Mikrobiologische Institut der Universitätsklinik Magdeburg erstellt mehrmals jährlich eine aktuelle Auflage über die Resistenz- und Erregerspektren der gesamten Universitätsklinik bei Sepsis und Harnwegsinfektion, sowie eine separate jährliche Statistik bezüglich der Klinik für Urologie. Ein spezifischer Leitfaden zur antibiotischen Therapie der Urosepsis wird jedoch nicht erstellt, sodass bestimmte relevante Keime und Antibiotika nicht dargestellt sind. Auch ist die Resistenzlage explizit bezogen auf das Krankheitsbild der Urosepsis aus diesen Listen nicht ablesbar.

#### **1.4.2 Dosierung der Antibiotika**

Aufgrund der durch das Sepsisgeschehen entstehenden kapillaren Lecks und dadurch grösserem Verteilungsvolumen sowie einer erhöhten Clearance durch eine hyperdynamie Kreislaufsituation sind initial hohe Dosierungen anzustreben (AWMF, 2018). Vor allem hydrophile und renal eliminierte Antibiotika ( $\beta$ -Laktam-Antibiotika oder Aminoglykoside, wie Gentamicin) werden dadurch beeinträchtigt (Pea et al., 2005; Roberts und Lipman, 2006).



Fluorchinolone sind dagegen konzentrationsabhängig und werden durch ein verändertes Verteilungsvolumen kaum beeinflusst. Daher sind sie nur bei erhöhten Retentionswerten der Niere anzupassen (Roberts und Lipman, 2006).

Da bei der Entstehung der Urosepsis häufig Komplikationsfaktoren und Fremdkörper wie Katheter, Steine und Obstruktionen im Harntrakt ursächlich sind, spielen Biofilme bei der antibiotischen Therapie eine große Rolle (Goto et al., 1999; Kumon, 2000).

## **1.5 (Multi-)resistenzen**

### **1.5.1 Grundlagen, Ursachen und Problem der Antibiotikaresistenz**

Ist das Antibiotikum gegenüber den Bakterien nicht wirksam, spricht man von Antibiotika-Resistenz. Chromosomal-codierte bzw. erworbene Resistenzen der Keime entstehen im Wechselspiel von mit geringer Häufigkeit stattfindenden Mutationen bzw. Aufnahme von Resistenzgenen (meistens durch konjugierbare Plasmide). Wirksam werden diese Resistenzen aufgrund des Selektionsdruckes durch Antibiotikagaben. Der Austausch von Resistenzgenen zwischen unterschiedlichen Bakterienspezies kann zur Entstehung von multiresistenten Infektionserregern führen (Bundesministerium für Gesundheit, 2008). Krankenhäuser sind diesbezüglich häufige Problemzentren, weil hier unterschiedliche Erreger konzentriert vorkommen und aufgrund des hohen Antibiotika-Einsatzes selektioniert werden. Multiresistenz von gram-negativen Bakterien ist ein großes globales Problem (Curcio, 2014). Eine wichtige Ursache für die Zunahme der Resistenzentwicklung ist die unkritische Verschreibung von Antibiotika, aus Befürchtung von möglichen Haftungs- und Schadensansprüchen bei Unterlassen einer Antibiotika-Therapie und auch weil Patienten danach gezielt fragen. Des Weiteren werden häufig Breitspektrum-Antibiotika verschrieben, die durch Selektion die Ausbreitung von multiresistenten Erregern fördern. Auch die unzuverlässige Antibiotika-Einnahme durch Patienten fördert die Resistenzentwicklung. Der Bedarf an Antibiotika wird aufgrund der alternden Bevölkerung und zunehmenden invasiven Maßnahmen vermutlich weiter ansteigen. Die Kosten pro Infektion durch resistente Erreger sind mehr als doppelt so hoch wie für empfindliche. Die Kosten entstehen durch steigende Arzneimittelkosten, zusätzlicher Pflege und längerem

Krankenhausaufenthalt. Multiresistente Erreger erschweren eine erfolgreiche Antibiotikatherapie und erhöhen damit die Mortalität.

### 1.5.2 Definitionen multiresistenter Erreger und Resistenzmechanismen

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt die in Tab. 1 dargestellte Definition multiresistenter gramnegativer Erreger (**3MRGN und 4MRGN**) (Robert-Koch-Institut, 2012).

Tab. 1: Definition multiresistenter gramnegativer Erreger 3 MRGN und 4 MRGN

Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Eigenschaften (R = resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)							
Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN*	4MRGN*	3MRGN*	4MRGN*	3MRGN*	4MRGN*
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	nur eine der 4 Antibiotika- gruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3. Gen.	Ceftazidim UND/ODER Cefotaxim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem UND/ODER Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

\*3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) \* 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Eine allgemeingültig akzeptierte Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien gibt es nicht. Diese würde eine unzulässige Vereinfachung bringen, da diese Gruppe sehr heterogen ist (Kaase, 2011). Wegen der Vielfalt der betroffenen Spezies und Resistenzmechanismen sei zudem die Diagnostik gramnegativer Erreger erheblich komplizierter und zeitaufwendiger.

Folgend sind für diese Studie erwähnenswerte Resistenzmechanismen dargestellt:

**MRSA** steht für **Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus**. Betroffene Keime sind gegen alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) resistent. Wurden zusätzliche Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotikaklassen (beispielsweise Tetracycline, Aminoglykoside, Makrolide) erworben, besteht eine Multiresistenz.

**ESBL (Extended-Spectrum-Betalaktamasen)** - bildende Bakterien haben eine Resistenz gegenüber Ampicillin, Piperacillin, Aztreonam sowie Cephalosporine der 1. (Cefazolin), 2. (Cefuroxim), 3. (Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim) und auch der 4. Generation (Cefepim). In der Regel sind sie auch gegenüber Ampicillin-Sulbactam und Amoxicillin-Clavulansäure resistent. ESBL sind hemmbar durch Betalaktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure (Paterson und Bonomo, 2005).

### **1.6 Ziel dieser Arbeit**

Auf der Basis der steigenden Inzidenz der Septitiden und einer Zunahme der Resistenzen von Antibiotika, ergeben sich für diese Arbeit folgende zu klärende Fragen:

1. Welche Kriterien zeichnen den Urosepsispatienten aus und welche Risikofaktoren begünstigen den Ausbruch einer Urosepsis?
2. Gibt es einen gängigen kostenneutralen Vitalparameter oder Laborwert, welcher in Bezug auf den Therapieerfolg während der kalkulierten antibiotischen Antibiotikatherapie als prognostischer Marker zuverlässig aussagekräftig ist?
3. Wie ist die Resistenzlage gegenüber den am häufigsten verwendeten Antibiotika?
4. Welche prädominante Keimlage besteht bei Urosepsis-Patienten?
5. Ist aufgrund der aktuellen Keimlage und seiner Einflussstärke auf Vitalparameter oder Laborwerte ein bestimmtes Antibiotikum als kalkuliertes Therapeutikum bevorzugt zu empfehlen?

Die Beantwortung dieser Fragen soll zu einer Optimierung der Therapie von Patienten mit Urosepsis führen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der hier vorgestellten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Hierzu wurde das gesamte Patientenaufkommen der urologischen Station aus dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis 22.07.2014 mittels ICD 10 Nummern (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (Tab. 2) in der Software Medico® Medizinische Basisdokumentation - Cerner HS Deutschland GmbH durchsucht.

In diese Software wurden zuvor die Originalkrankenakten eingescannt und archiviert. Über eine Suchfunktion konnten die PDF-Ansichten dieser Akten eingesehen werden. Ausgewählte Parameter wurden in eine eigens dafür programmierte Access-Datei (Microsoft Office Programm, Version 2007–2013) eingegeben (Screenshots im Anhang).

Die 141 Patientenakten beinhalteten 8 Patienten, die zwei Krankenhausaufenthalte hatten und einen Patient, der drei Aufenthalte hatte.

Tab. 2: ICD 10 Diagnose-Ziffern

ICD Diagnose Ziffer	Diagnose
A41.0	Sepsis durch Staphylococcus aureus
A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
A41.51	Uro-/ Sepsis: Escherichia coli [E. coli]
A41.52	Sepsis: Pseudomonas
A41.58	Uro-/ Sepsis: Sonstige gramnegative Erreger

Die Codierung (Tab. 2) richtet sich nach dem Vorliegen definierter klinischer und paraklinischer Parameter. Die vorliegende Arbeit basierte auf der damals aktuellen Definition der Sepsis. Die 2016 entstandene 3. Version der Sepsis nach Singer et al. (2016) sollte als Grundlage für künftige Arbeiten genutzt werden.

Von der Konsensuskonferenz wurde ein Kriterienkatalog für die Diagnose des SIRS und dessen Organversagen erstellt und von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- & Notfallmedizin wie folgt modifiziert (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.):

**Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese ohne Organkomplikation(en) (Sepsis) müssen folgende Faktoren erfüllt sein:**

Abnahme von mindestens 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Paar)

1. **Negative** Blutkultur, jedoch Erfüllung **aller** vier der folgenden Kriterien

oder

2. **Positive** Blutkultur, und Erfüllung von mindestens **zwei** der folgenden Kriterien:

<b>Fieber</b> ( $\geq 38,0$ °C) oder <b>Hypothermie</b> ( $\leq 36,0$ °C) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
<b>Tachykardie</b> mit Herzfrequenz $\geq 90$ /min
<b>Tachypnoe</b> (Frequenz größer oder gleich 20/min) oder Hyperventilation (bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa bzw. 33 mmHg)
<b>Leukozytose</b> ( $\geq 12.000$ /mm) oder Leukopenie ( $\leq 4.000$ /mm) oder 10 % oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese mit Organkomplikation(en) (schwere Sepsis) sowie eines SIRS nicht-infektiöser Genese ohne oder mit Organkomplikation(en) müssen mindestens zwei der oben genannten vier Kriterien erfüllt sein.

Von der Konsensuskonferenz wurde ein Kriterienkatalog für die Diagnose der Sepsis erstellt und von der Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine wie folgt modifiziert (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.):

**Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn sämtliche folgenden drei Kriterien erfüllt sind:**

**I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation**

(mindestens eines der folgenden Kriterien):

- mikrobiologisch gesicherte Infektion
- klinisch gesicherte Infektion
- vermutete Infektion

## II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)

(mindestens zwei der folgenden Kriterien):

- Hypo- (< 36 °C) oder Hyperthermie (> 38 °C)
- Tachykardie (> 90/min)
- Tachypnoe (> 20/min) und/ oder arterieller pCO<sub>2</sub> < 4,3 kPa (33 mmHg) und/ oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose > 12.000/μl oder Leukopenie < 4.000/μl und/ oder Linksverschiebung > 10% im Diff.-BB

## III. Infektionsbezogene Organdysfunktion

(mindestens eines der folgenden Kriterien):

- Akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/μl oder Thrombozytenabfall > 30 % in 24 Std. ohne Blutverlust als Ursache)
- Arterielle Hypoxämie (paO<sub>2</sub> < 10 kPa (75 mmHg) unter Raumluft, paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 33 kPa (250 mmHg) ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache)
- Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck < 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)
- Renale Dysfunktion (Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/Std. über zumindest eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/ oder Anstieg des Serum-Kreatinins > 2 x über den Referenzbereich des jeweiligen Labors)
- Metabolische Azidose (Basendefizit > 5,0 mEq/l oder eine Plasma-Laktat-Konzentration > 1,5 x oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)

**Ein septischer Schock liegt vor, wenn Kriterium I und II erfüllt sind und zusätzlich eine arterielle Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie nachgewiesen wurde:** Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mmHg für mind. 2 Stunden bzw. Einsatz von Vasopressoren (Dopamin > 5 μg/kgmin bzw. Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich, um den systolischen Blutdruck > 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck > 70 mmHg zu halten.

## 2.2 Untersuchte Parameter

### 2.2.1 Patientenbeschreibende Daten

#### Allgemein:

- Patienten ID
- Geburtsdatum und das daraus errechnete Alter
- Geschlecht
- Größe, Gewicht und der sich daraus berechnete BMI =  $\text{kg/m}^2$
- Entlassungsart
- Stationsart

#### Anamnestische Daten:

- Datum des Antibiotikumbeginns und Entlasstages und die daraus errechnete Therapiedauer (Tag des Antibiotikumbeginns und Entlasstages wurden beide mitgezählt)
- Eingeleitete Therapien der Urosepsis und Sanierung der Infektionsursachen
- Kalkuliertes, nach Eingang des Antibiotogrammes spezifisch eingesetztes und Entlass-Antibiotikum
- Tag der Umstellung der Antibiotikatherapie/ des Eingangs des Resistogrammes
- Ob eine Umstellung von der kalkulierten auf die spezifische Antibiotikatherapie aufgrund des Resistogrammes und der Klinik nötig war (Ja oder Nein)
  - bei Antibiotika Kombination:
    - Umstellung Nein, wenn von der Kombination der kalkulierten Therapie eines abgesetzt wurde
    - Umstellung Ja, wenn zusätzlich ein neues Antibiotikum spezifisch angesetzt wurde
  - bei Antimykotika:
    - Umstellung Nein, wenn ein Antimykotikum zwecks Urinnachweis dazu gegeben wurde
    - Umstellung Ja, wenn ein Pilz in der Blutkultur nachgewiesen wurde (relevant)

- Gleichzeitiger Zweitinfekt: Pneumonie, Kolitis, Pankreatitis, Sepsis durch PICC-Line

Schwere der Krankheit kennzeichnende Parameter:

- Allgemeinzustand
- Vigilanz
- Klinische Zeichen bei Aufnahme: Schmerzen, Übelkeit/ Erbrechen
- Sepsisverdächtige Vitalzeichen bei Aufnahme: Fieber (hierzu wurde auch das Wort ohne Temperaturangabe in den Notarztprotokollen erfasst), Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe

Risikofaktoren:

- Urologische Erkrankungen, die als Risikofaktoren für Urosepsis disponieren können (Obergruppen sind Organentzündungen, iatrogen oder durch Fremdkörper entstanden und eine Abflussstörung)
- Dauerkatheter-Träger vor Aufnahme mit Angabe der Katheterarten
- Komorbiditäten mit Errechnung des Charlson Komorbiditäts-Indexes (Charlson et al., 1987). Dieser errechnet sich aus den Punktwerten aller Komorbiditäten eines Patienten zusammen (Tab. 3).

Tab. 3: Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Punktwert
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	
Periphere Verschlusskrankheit	
Zerebrovaskuläre Erkrankung	
Demenz	
Chronische Lungenerkrankung	
Kollagenose	
Ulkerkrankung	
Leichte Lebererkrankung	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2
Hemiplegie	
Moderate oder schwere Nierenerkrankung (ab Stadium 3)	
Weiterer solider Tumor (nicht metastasiert)	
Leukämie	
Lymphom	3
Moderate oder schwere Lebererkrankung	
Weiterer solider Tumor (metastasiert)	6
AIDS	



## 2.2.2 Labor- und Messwerte

Alle folgenden Parameter wurden je zu vier Zeitpunkten aus der Aktenlage erfasst:

1. Tag des Beginns der Antibiotikatherapie Tag 0 ( $T_0$ )
2. Am Morgen oder am nächsten dokumentierten Zeitpunkt vor der Umstellung auf die resistenzgerechte und wirksame antibiotische Therapie ( $T_{1/2/3 \text{ oder } 4}$ ) und wenn Umstellung an  $T_4$  war, möglichst  $T_3$  erfasst/ wenn keine Umstellung nötig war, ebenfalls möglichst  $T_3$  erfasst
3. Am Entlasstag oder letztes dokumentiertes Labor  $\geq T_4$  ( $T_4$  nur wenn Vitalwerte sich besserten und/ oder das kalkulierte Antibiotikum adäquat war und nicht umgestellt wurde)
4. Am Tag der maximal pathologischen Werte (bei sechs Patienten an  $T_{-6}$ )

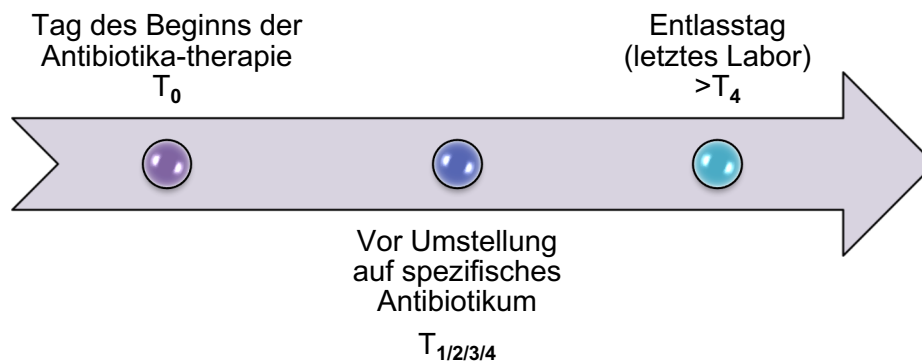


Abb. 3: Ausgewertete Tage der Vital- und Laborparameter

Vor jeden Wert wurde der Tag notiert, von welchem der Laborwert stammte.

- Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) und CKD-EPI ( $\text{ml/min}$ )
- CRP ( $\text{mg/dl}$ ), Leukozyten ( $\text{Gpt/l}$ ) und Thrombozyten ( $\text{Gpt/l}$ )
- Blutdruck ( $\text{mmHg}$ ):
  - systolisch: bei Aufnahme, Tag der Umstellung und Entlassung wurde von den Messwerten eines Tages der Mittelwert genommen. Jedoch wenn ein Wert  $\leq 90 \text{ mmHg}$  (Sepsiskriterium) war, wurde stattdessen dieser notiert. Wenn ein/e Patient/in im Verlauf sonst nur erhöhte Blutdruckwerte hatte, wurde auch ein einmaliger Wert  $\leq 100 \text{ mmHg}$  notiert, weil er als auffälliger Blutdruckabfall gewertet wurde.

- diastolisch: wurde separat vom systolischen Wert erfasst; ebenfalls Mittelwert aus Werten eines Tages
- Herzfrequenz
- Temperatur (°C)
- Atemfrequenz (Atemzüge/min): die standardmäßige Messung auf Normalstation wurde nach dieser Studie eingeführt.

Zur Verifizierung, ob es anhand von Laborwert- und Vitalwertveränderungen möglich ist das geeignete kalkulierte Antibiotikum festzulegen, wurde Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam und Imipenem/Cilastatin als mögliche Einflussgröße auf die Leukozytenzahl unter der Verwendung des Regressionsmodelles untersucht.

### **2.2.3 Keime und Antibiogramm**

Die mikrobiologischen Befunde wurden ausgewertet. Das Mikrobiologische Institut erstellte hierzu die Keimnachweise mittels MALDI-TOF. Die Resistogramme wurden mittels VITEK® 2 AST Karten erstellt. Während des Zeitraumes der vorliegenden Untersuchung, im August 2012, stellte das Mikrobiologische Institut die Vorgehensweise bei den Sensibilitätstestungen auf die Richtlinien der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) um. Diese Umstellung beinhaltete eine Änderung der Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration. Die Keimzählung und Resistenzstatistiken dieser Studie erfolgten nach den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI, 2009). Es wurden die Kulturen der ersten Blutentnahme und der ersten Urinprobe ausgewertet. Diese werden standardmäßig vor Erstgabe des Antibiotikums entnommen. Für die Blutkultur werden 2–3 Sets und pro Flasche 7–10 ml Blut aus einer peripheren Vene nach Hautdesinfektion entnommen. Ein Blutkulturset enthält eine aerobe und eine anaerobe Flasche. Die Urinproben wurden zu 93 % (n = 204/300) als Katheterurin, durch Punktion oder über die Nephrostomieanlage asserviert. In 7 % (n = 16/300) handelte es sich um Spontanurin.

Die Mikrobiologie-Datenbank in Access war nach Keimen sortiert. So wurde das Resistogramm des gleichen Keimes der jeweils ersten erregerpositiven Kultur aus Blut und Urin eines Patienten zusammengeschlossen. Abstriche wurden notiert,

wenn der Verdacht auf eine Übertragung von der Haut oder von Wunden als Keimquelle der Urosepsis bestand.

Folgende Parameter wurden im Einzelnen in die Access-Datenbank erfasst:

- Patienten ID, Labornummer und Tag der Abnahme
- Keimname, Keimzahl und Hemmstoffnachweis: positiv oder negativ
- Probenmaterial: Blut aerob/ anaerob, Urin differenziert in Abnahmearten, Abstrich
- Resistogramm zu 40 verschiedenen Antibiotika mit R = resistent, S = sensibel und I = intermediär erfasst
- 4-MRGN, 3-MRGN, MRSA, ESBL, VRE

### 2.2.4 Einteilung der untersuchten Antibiotika

Die in Tab. 4 dargestellten hausinternen Tagestherapiekosten der Antibiotika wurden aus der Antiinfektivahausliste abgeleitet (Geginat et al., 2015).

Tab. 4: Einteilung der untersuchten Antibiotika

Antibiotikagruppen	Wirkstoff	Handelsname	Applikation	Tages-therapie-kosten/d
Penicilline	Benzylpenicillin	Infectocillin	iv	1–5 €
	Amoxicillin	Amoxicillin	po	< 1 €
	Ampicillin	Ampicillin	iv	6–25 €
	Flucloxacillin	Staphylex	po	< 1 €
Penicillin + $\beta$ -Laktamase-Hemmer	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	iv	1–5 €
	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	po	< 1 €
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	iv	1–5 €
Caphalosporine 2. Generation	Cefuroxim	Cefuroxim	iv	1–5 €
	Cefuroxim/Axetil	Elobact	po	< 1–5 €
Cephalosporine 3. Generation	Cefotaxim	Claforan	iv	1–5 €
	Ceftazidim	Fortum	iv	1–5 €
	Ceftriaxon	Ceftriaxon	iv	< 1 €
	Cefpodoxim	Cefpodoxim	po	1–5 €

Cephalosporine 4. Generation	Cefepim	-	iv	-
Carbapeneme	Imipenem/Cilastatin	Zienam	iv	6–25 €
	Meropenem	Meronem	iv	6–25 €
Makrolide	Clarithromycin	Klacid	po	< 1 €
			iv	6–25 €
	Erythromycin	Erythromycin	po	< 1 €
			iv	6–25 €
Lincosamide	Clindamycin	Clindahexal Clindamycin	po	< 1 €
			iv	1–5 €
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	po/ iv	> 100 €
Aminoglykoside	Gentamicin	Refobacin	iv	< 1–5 €
Tetracycline	Doxycyclin	Doxyhexal	po	< 1 €
			iv	1–5 €
	Tetracyclin	-	po	-
	Tigecyclin	Tygacil	iv	> 100 €
Chinolone (Gyrasehemmer)	Ciprofloxacin	<b>Ciprobay</b> Ciprofloxacin	po	< 1 €
			iv	1–5 €
	Levofloxacin	Tavanic	po	< 1 €
			iv	1–5 €
	Moxifloxacin	Avalox	po	< 1 €
			iv	6–25 €
Nitroimidazole	Metronidazol	Clont	po	< 1 €
			iv	1–5 €
Sulfanomid- Diaminpyrimidine	Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)	Cotrim	po	< 1 €
			iv	1–5 €
Epoxyd-Antibiotika	Fosfomycin	Infectofos	iv	26–100 €
Glykopeptid- Antibiotika	Teicoplanin	Targocid	iv	26–100 €
	Vancomycin	Vancomycin	iv	1–5 €
Nitrofurane	Nitrofurantoin	-	po	-
Antimykotikum	Fluconazol	Fluconazol	po	< 1–5 €
		<b>Diflucan Saft</b>	po	26–100 €
		Fluconazol	iv	1–25 €

### **2.3 Statistische Methoden**

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten mittels Abfragen in der Access-Datei analysiert. Anschließend wurde die Access Datei anonymisiert und in eine SPSS Datei überführt. Mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 22 wurden weiterführende statistische Abfragen und Tests durchgeführt.

Deskriptive Analysen lieferten im Ergebnis absolute und relative Häufigkeiten sowie Lage- und Streuungsparameter (Mittelwert, Median, Standardabweichung).

Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen qualitativen Variablen wurden Kontingenztafelanalysen ausgeführt, wobei der Chi-Quadrat-Test nach Pearson Anwendung fand.

Um zu überprüfen, ob anhand der Laborwerte ein Parameter als geeigneter Marker und ein bestimmtes Antibiotikum als kalkuliertes Therapeutikum zu empfehlen ist, wurden einerseits bivariate Analysen in Form von t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Tests gerechnet. Andererseits wurden, um mögliche wechselseitige Beziehungen zu berücksichtigen, multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0.05$  (alle p-Werte  $< 0.05$  gelten als signifikant) angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Datenpools

#### 3.1.1 Alter und Geschlecht

Den unter 2.1 genannten Such- und Selektionskriterien entsprachen 141 Patienten (n = 141) im o.g. Zeitraum. Unter diesen Patienten waren 95 Männer und 46 Frauen. Die Männer waren im Mittel 73 Jahre alt und die Frauen 69 Jahre alt.

#### 3.1.2 Stationsart und Aufenthaltsdauer

Auf Normalstation wurden 127 Patienten behandelt. 14 Patienten waren temporär intensivpflichtig. Von diesen wurden 43 % (n = 6) beatmet und 57 % (n = 8) erhielten bei Hypotonie Katecholamine. In Abb. 4 sind die Therapiedauern aller Patienten dargestellt. Der Median der Liegedauer aller 141 Patienten lag bei neun Tagen. Der Median von Patienten, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, war mit 11,5 Tagen höher als von Patienten auf Normalstation mit neun Tagen. Dieser Unterschied war nach Mann-Whitney nicht signifikant ( $p = 0,395$ ).

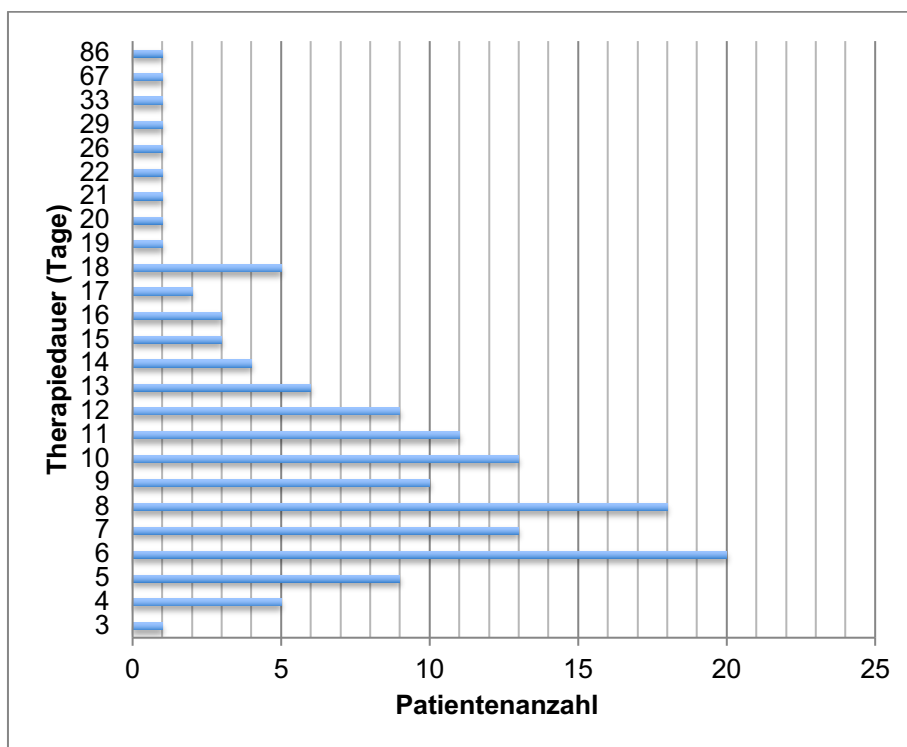


Abb. 4: Häufigkeiten der Therapiedauern

### 3.1.3 Entlassungsart

Von 141 Patienten wurden 132 nach erfolgter Therapie entlassen, drei in andere Kliniken weiterverlegt, und sechs verstarben. Die Sterberate lag somit bei 4,2 %. Von diesen sechs Patienten verstarben zwei auf Intensiv- und vier auf Normalstation.

### 3.2 Anamnesedaten

Abb. 5 und 6 stellen die Komorbiditäten, sowie den daraus resultierender Index dar.

#### 3.2.1 Komorbiditäten

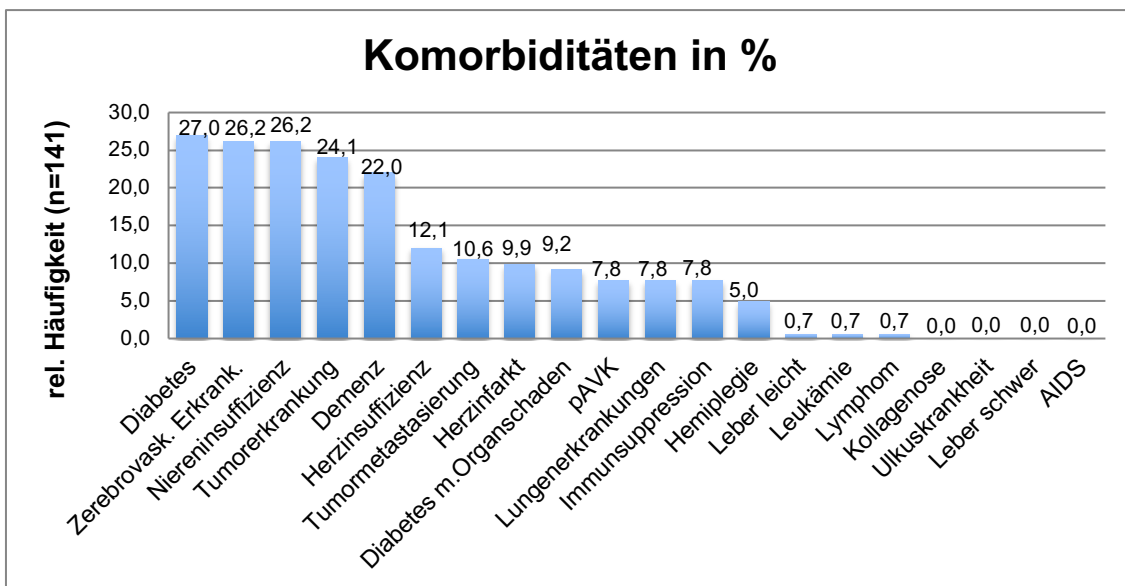


Abb. 5: Relative Häufigkeit der Komorbiditäten

#### 3.2.2 Charlson Komorbiditäts-Index

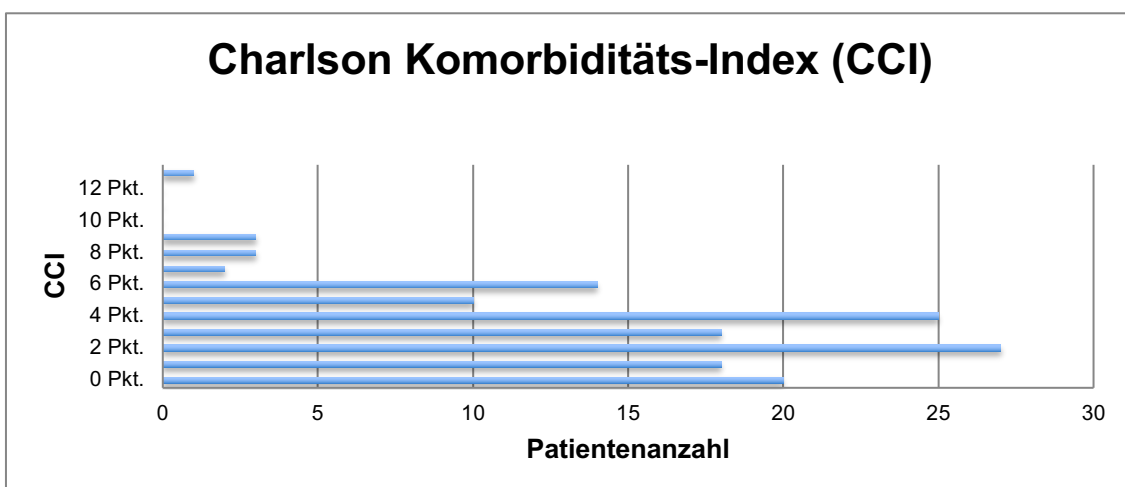


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Charlson Komorbiditäts-Indexes

### 3.2.3 Korrelation Charlson Komorbiditäts-Index und Aufenthaltsdauer

Die Korrelation zwischen Charlson Komorbiditäts-Index und der Länge des Aufenthaltes (Abb. 7) ist signifikant ( $p = 0,01$ ), weist aber nur einen geringen Korrelationskoeffizienten von 0,262 auf. Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss der Aufenthaltsdauer von 67 und 86 Tagen.

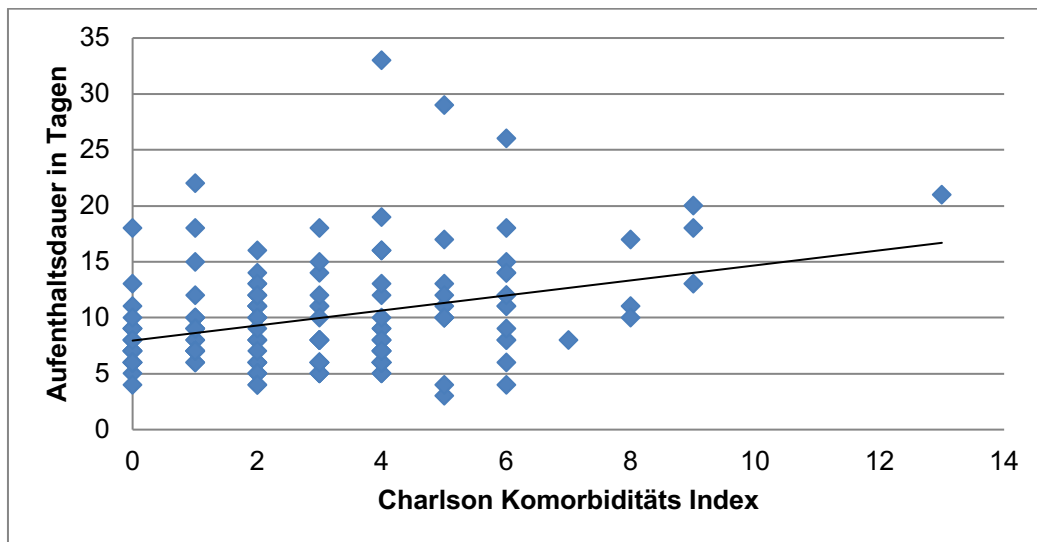


Abb. 7: Korrelation zwischen Aufenthaltsdauer und Charlson Komorbiditäts-Index

### 3.2.4 Vigilanz

Bei 111 Patienten wurde der Bewusstseinszustand in der Akte dokumentiert. Davon waren 70,3 % der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme ( $n = 78$ ) wach, 27,9 % ( $n = 31$ ) somnolent und 1,8 % ( $n = 2$ ) bewusstlos.

### 3.2.5 Allgemeinzustand

73 % ( $n = 103$ ) der Patienten befanden sich bei Aufnahme in einem reduzierten Zustand. 13,5 % ( $n = 19$ ) der Patienten waren bettlägerig.

### 3.2.6 Adipositas

Bei 94 von 141 Patienten konnte der BMI aufgrund von Angabe der Körpergröße und des Gewichtes gemessen werden. Die Beurteilung erfolgte mittels Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach WHO, Stand 2008 (WHO). In Tab. 5 sind die Body-mass-Indizes der Patienten dargestellt.



Tab. 5: Verteilung der Körpergewichte

Kategorie	BMI	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Untergewicht	< 18,5	0	0 %
Normalgewicht	18,5 – < 25	32	34 %
Übergewicht	25 – < 30	34	36,2 %
Adipositas	> 30	28	29,8 %

### 3.2.7 Klinische Symptome

18,4 % der Patienten (n = 26) klagten über Übelkeit und Erbrechen. 31,9 % der Patienten hatten Flankenschmerzen (n = 45). 19,1 % der Patienten (n = 27) gaben Bauchschmerzen an, 4,3 % (n = 6) Lumbago und 9,2 % (n = 13) Genitalschmerzen.

### 3.2.8 Urologische Erkrankungen und Komplikationen

Als mögliche Ursachen und Erfassung von Risikofaktoren der Urosepsis wurden alle urologischen Erkrankungen und Komplikationen in den harnableitenden Organen eines Patienten erfasst, die sepsisdisponierend wirken können. Dafür wurden die Erkrankungen je Ursache in drei Kategorien unterteilt: primäre Organentzündungen, iatrogen-/ fremdkörperassoziiert oder Abflussstörungen.

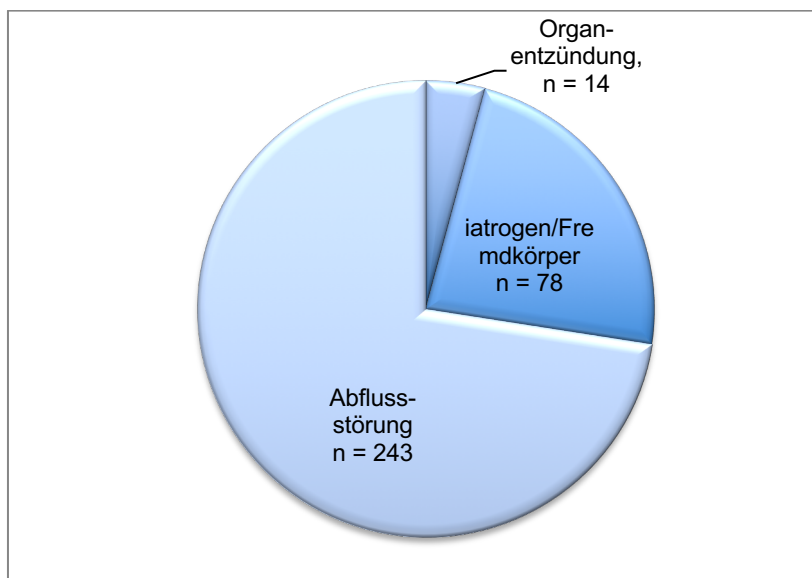


Abb. 8: Häufigkeit der urologischen Erkrankungen/ Komplikationen

Die Abflussstörungen hatten, wie in Abb. 8 dargestellt, mit 73 % den größten Anteil an den angegebenen Komplikationsfaktoren. Ihre Ursachen werden in Abb. 11 dargelegt.

In Abb. 9 sind die primären Organentzündungen dargestellt, die im Patientenkollektiv zur Urosepsis führten.

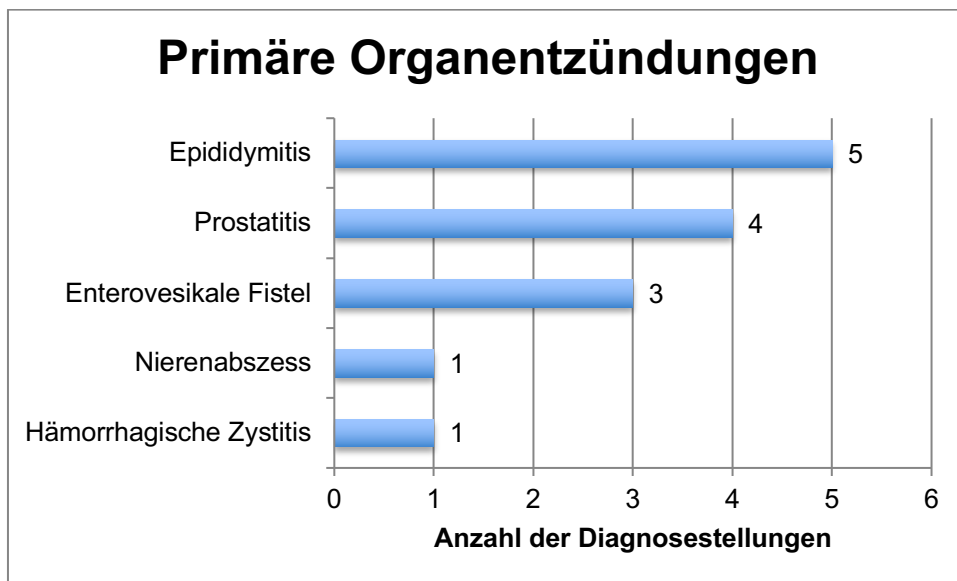


Abb. 9: Häufigkeit der primären Organentzündungen

In Abb. 10 werden die iatrogenen, sowie fremdkörperassoziierten Ursachen dargestellt, die bei Patienten dieser Studie zur Urosepsis führten.

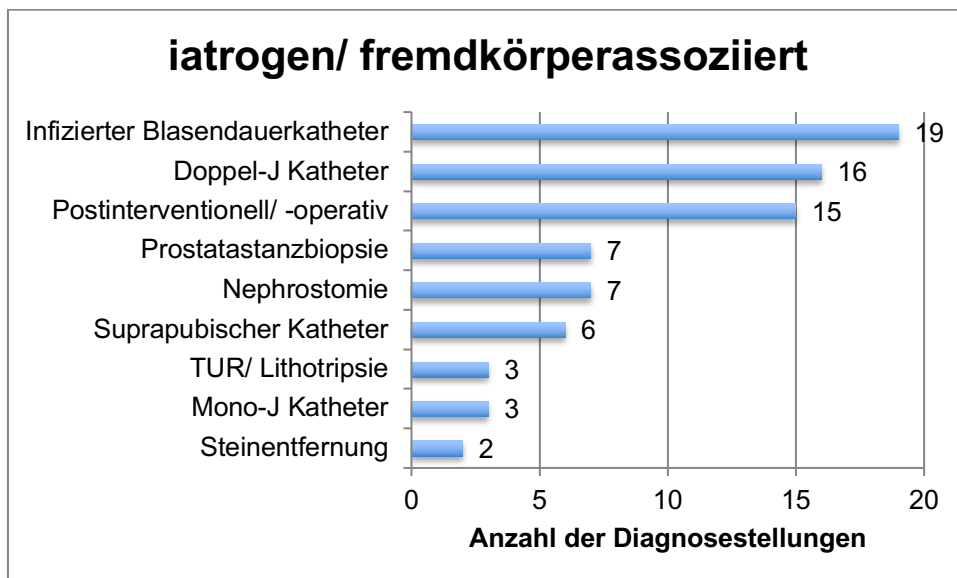


Abb. 10: Häufigkeit der iatrogen-/ fremdkörperassoziierten urologischen Erkrankungen/ Komplikationen

\*Dauerkatheter sind in Abb. 10 nur aufgeführt, wenn sie als Ursache der Sepsis benannt wurden.

70 % (n = 99) der insgesamt 141 Patienten hatten mindestens einen Fokus einer Abflussstörung als Ursache der Urosepsis. In Abb. 11 sind alle Abflussstörungen abgebildet.

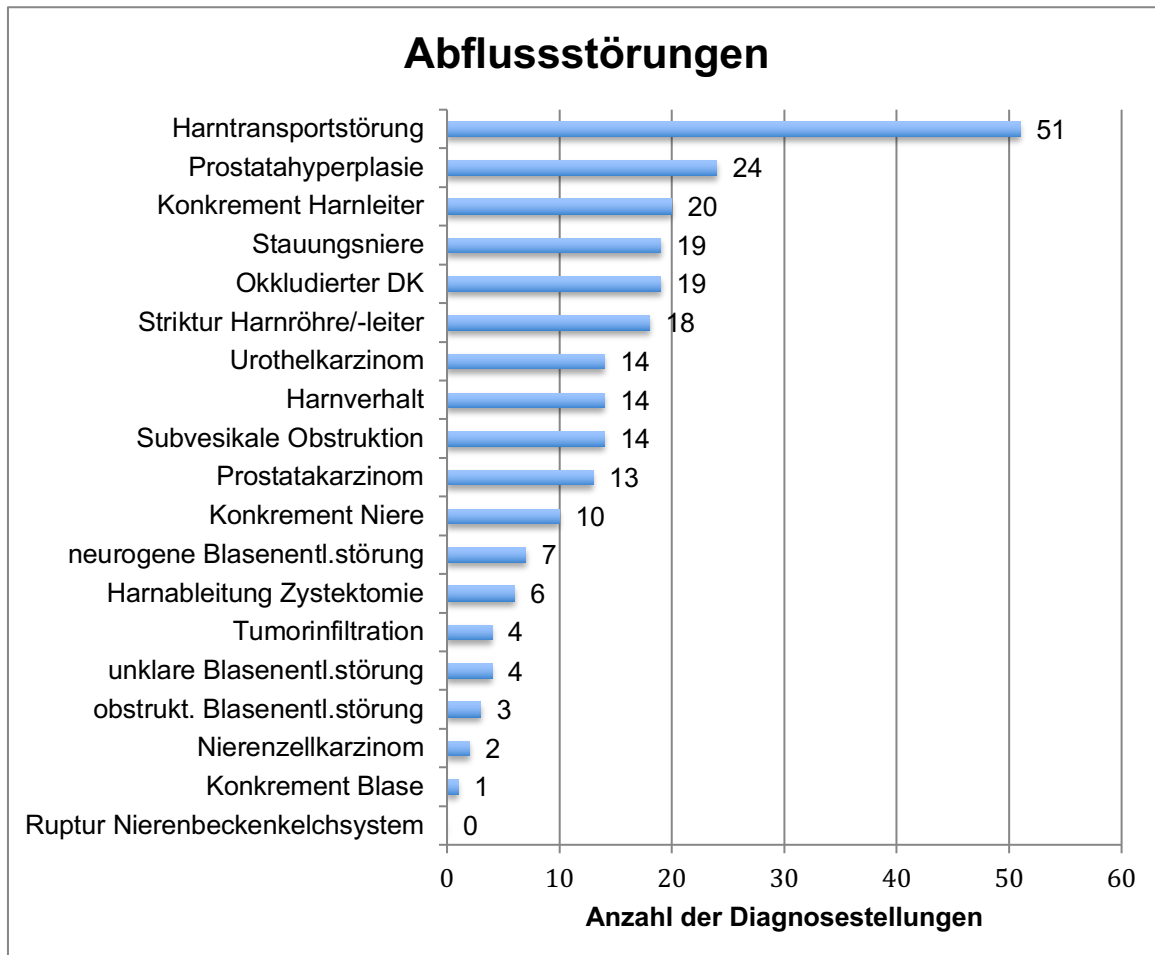


Abb. 11: Häufigkeit der Abflussstörungen

17,7 % der Patienten (n = 25) hatten nur eine urologische Erkrankung oder Komplikation im Harntrakt. Das bedeutet, dass 82,3 % der Patienten (n = 116) mehr als eine urologische Erkrankung oder Komplikation hatten.

### 3.2.9 Dauerkatheterträger vor Aufnahme

51,8 % (n = 73) aller 141 Patienten hatten mindestens eine Katheterart zur Urinableitung bei Aufnahme.

In der Differenzierung der insgesamt vorhandenen unterschiedlichen Urinableitungen (n = 85) ergibt sich, dass 29,8 % der Patienten (n = 42) mit einem liegenden transurethralen Dauerkatheter aufgenommen wurden, 9,9 % (n = 14) mit einem suprapubischen Katheter, 2,1 % (n = 3) mit einem Mono-J-Katheter, 13,5 % (n = 19) mit einem Doppel-J-Katheter und 5 % (n = 7) mit einer perkutanen Nephrostomie.

Tab. 6 und Tab. 7 stellen die durchgeführten Therapiemaßnahmen und die Todesfälle vor.

### 3.2.10 Therapie

Tab. 6: Häufigkeit von Therapiemaßnahmen

	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>
Antibiotikatherapie	141	100 %
Beatmung	6	4,3 %
Katecholamine	9	6,4 %
Volumensubstitution	66	46,8 %
BDK	87	61,7 %
SPK	11	7,8 %
MJK	13	9,2 %
DJK	31	22 %
Nephrostomie	16	11,3 %
TUR/ L	6	4,3 %
Steinentfernung	5	3,5 %

\*Bezüglich der Katheterzahl wurden auch Katheterwechsel als Therapiemaßnahme erfasst. Das bedeutet, dass der Patient bereits bei Aufnahme mit dieser Katheterart versorgt war und/ oder während des Aufenthaltes zwischen DJK und MJK gewechselt wurde.

### 3.2.11 Todesfälle

Tab. 7: Faktoren bei den Todesfällen

Pat.	Station	Alter	CCI	Dauerkatheter	Keime im Blut	Keime im Urin	Kalk. Antibiotikatherapie wirksam	Zweitinfekt/-entzündung	MOF	Todesursache
1	ITS	80	3	Ja (BDK)	Staph. aureus, Candida albicans	Staph. aureus, Serratia marc.	Ja	Nein	Nein	Herzinfarkt
2	Normal	60	3	Ja (DJK)	Proteus mirabilis	Proteus mirabilis, E. coli, Morganella m., Prot. v.	Ja	V.a. Pankreatitis	Ja	Sepsis-geschehen
3	Normal	90	3	Ja (BDK)	-	E.coli	Ja	Nein	Nein	Nieren-versagen
4	Normal	88	4	Ja (PNS)	Staph. aureus	-	Nein	V.a. Pneumonie (u. infizierte Hüft-TEP)	Nein	*Sepsis-geschehen
5	ITS	79,7	2	Ja (BDK)	Candida, E. coli	-	Nein	(Duodenal-ischämie)	Nein	Sepsis-geschehen
6	Normal	82	5	Ja (BDK)	E. coli	E. coli	Nein	Nein	Nein	Unklar bei Entzünd.-rückgang

\*bei diesem Patienten bestand zusätzlich eine Kachexie und Multimorbidität

### 3.3 Vitalparameter und Laborwerte

#### 3.3.1 Vitalparameter und Laborwerte im Verlauf

##### 3.3.1.1 Vitalparameter bei Aufnahme

85,1 % der Patienten (n = 120) hatten bei Aufnahme Fieber ( $\geq 38$  °C).

74,5 % (n = 105) waren tachykard (Herzfrequenz  $\geq 90$ ).

Bei 19,1 % (n = 27) wurde eine Hypotonie (systol. Blutdruck  $\leq 90$  mmHg) dokumentiert.

34,8 % (n = 49) hatten eine Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20$  Atemzüge/min).

##### 3.3.1.2 Vitalparameter und Laborwerte vor der Umstellung auf ein spezifisches Antibiotikum

Im Folgenden werden Parameter dargestellt, die passend zu den Sepsiskriterien, erhoben wurden. Aussagewert hat hier die Entwicklung der Mittelwerte der Parameter vom Aufnahmetag mit Beginn des Antibiotikums ( $T_0$ ) bis zu dem Labor an  $T_1$  oder 2 oder 3 vor Umstellung auf das resistenzgerechte und wirksame Antibiotikum. Eingeschlossen sind jeweils nur Patienten (N), bei denen an  $T_{1/2/3}$  der jeweilige Wert bestimmt wurde und die zu dieser Patientenauswahl dazugehörigen Aufnahmetage. In diesem Abschnitt wurde nicht differenziert, ob die initiale Antibiotikatherapie wirksam war.

#### **Kreatinin (physiolog.: männlich: 59–104 $\mu\text{mol/l}$ , weiblich: 45–84 $\mu\text{mol/l}$ ):**

<b>mit Abflussstörung*</b>	<b>ohne Abflussstörung</b>
(N = 25)	(N = 10)
$T_0$ : 184 $\pm$ 142 $\mu\text{mol}$	$T_0$ : 167 $\pm$ 100 $\mu\text{mol/l}$
$T_3$ : 145 $\pm$ 111 $\mu\text{mol/l}$	$T_3$ : 116 $\pm$ 85 $\mu\text{mol/l}$

\*initial durch Deobstruktion therapiert

Nach dem Wilcoxon-Test kam es zu einem signifikanten Absinken des Kreatininwertes in der Patientengruppe mit Abflussstörung ( $p = 0,0001$ ), sowie ohne Abflussstörung ( $p = 0,001$ ), aber nicht in den physiologischen Bereich.

### **CKD-EPI (> 90 ml/min):**

N = 35

T<sub>0</sub>: 45 ± 27 ml/min

T<sub>3</sub>: 59 ± 31 ml/min

Es kam zu einer Verbesserung des CKD-EPI Wertes, jedoch nicht in den physiologischen Bereich. Die GFR des Aufnahmetages sowie an T<sub>3</sub> entspricht dem Stadium 3 der Niereninsuffizienz (30–59 ml/min).

### **CRP (< 5 mg/dl):**

Jeweilige Patientenauswahl, mit Labor an T<sub>1/2/3</sub> und dazugehörige Aufnahmewerte:

N = 25	N = 41	N = 36
T <sub>0</sub> : 143 ± 85 mg/dl	T <sub>0</sub> : 153 ± 96 mg/dl	T <sub>0</sub> : 175 ± 114 mg/dl
T <sub>1</sub> : 185 ± 84 mg/dl	T <sub>2</sub> : 171 ± 79 mg/dl	T <sub>3</sub> : 130 ± 68 mg/dl

Folglich lässt sich sagen, dass das C-reaktive Protein bis T<sub>2</sub> anstieg und erst ab T<sub>3</sub> abfiel. Dort lag es immer noch im pathologischen Bereich.

### **Leukozyten (4–10 Gpt/l)**

N = 23	N = 46	N = 36
T <sub>0</sub> : 15,6 ± 6,6 Gpt/l	T <sub>0</sub> : 14,5 ± 7,4 Gpt/l	T <sub>0</sub> : 14,7 ± 6,5 Gpt/l
T <sub>1</sub> : 15,5 ± 5,9 Gpt/l	T <sub>2</sub> : 10,4 ± 5 Gpt/l	T <sub>3</sub> : 10,3 ± 5,4 Gpt/l

Schon ab T<sub>1</sub> kam es zu einem Abfall des Mittelwertes der Leukozytenzahl aller Patienten. An T<sub>3</sub> normalisierte sich diese in den physiologischen Bereich.

### **Thrombozyten (140–360 Gpt/l):**

N = 36

T<sub>0</sub>: 206 ± 80 Gpt/l

T<sub>3</sub>: 206 ± 100 Gpt/l

Die Thrombozytenzahl bewegte sich über den gesamten Aufenthalt im Schnitt im physiologischen Bereich.

**RR systolisch (> 90 mmHG) N = 88 und Herzfrequenz (< 90 bpm) N = 87:**

In Abb. 12 und 13 sind die Blutdrücke dargestellt im Vergleich von T<sub>0</sub> zu T<sub>3</sub>.

Der Mittelwert der systolischen Blutdrücke und der Herzfrequenz war an T<sub>3</sub> im physiologischen Bereich.

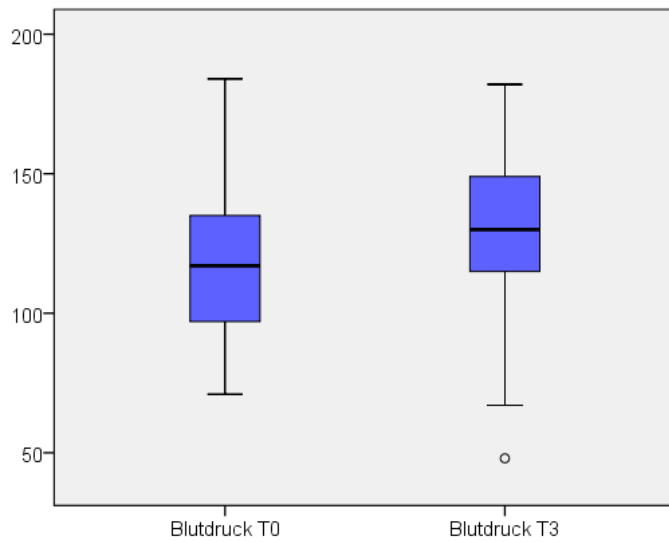


Abb. 12: Blutdruckmittelwerte von T<sub>0</sub> auf T<sub>3</sub>

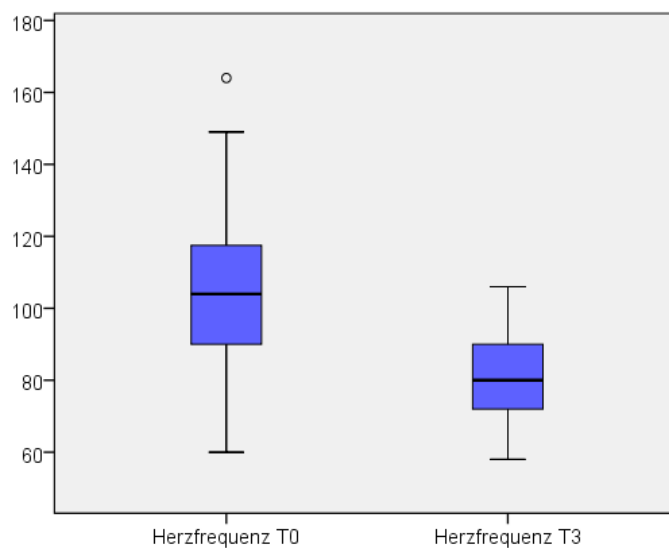


Abb. 13: Herzfrequenzmittelwerte von T<sub>0</sub> auf T<sub>3</sub>



### Temperatur (36–38 °C):

N = 13	N = 21	N = 91
T <sub>0</sub> : 39,1 ± 0,7 °C	T <sub>0</sub> : 38,3 ± 1 °C	T <sub>0</sub> : 38,5 ± 1,3 °C
T <sub>1</sub> : 37,1 ± 1 °C	T <sub>2</sub> : 37,3 ± 1 °C	T <sub>3</sub> : 36,8 ± 0,8 °C

Bereits ab T<sub>1</sub> normalisierte sich die Temperatur in den physiologischen Bereich.

81 Patienten hatten während des Aufenthaltes eine Temperatur > 38,5°C,

(12 Patienten = 38,5 °C) und 19 Patienten ≥ 40 °C.

#### **3.3.1.4 Laborwerte und Vitalparameter der Patienten auf Intensivstation**

Patienten, die intensivpflichtig wurden, hatten in folgenden Parametern auffallend schlechtere maximal pathologische Werte als die Patienten auf Normalstation. Tab. 8 stellt die Mittelwerte der Parameter derjenigen Patienten gegenüber, bei denen eine Messung auf Station durchgeführt wurde.

Tab. 8: Mittelwerte der Laborwerte der Patienten auf Intensivstation

Stationsart	Leukozytenzahl	RR systol.	Herzfrequenz	Temperatur
Intensivstation:	21,7 ± 8,3 Gpt/l (n = 8)	82 ± 16 mmHg (n = 9)	124 ± 29 bpm (n = 8)	39 ± 0,8 °C (n = 9)

### 3.3.2 Entwicklung der Leukozytenzahl im Vergleich wirksamer und nicht wirksamer kalkulierter Antibiotikatherapie

#### 3.3.2.1 Verlauf der Leukozytenzahl im Vergleich wirksamer und nicht wirksamer kalkulierter Antibiotikatherapie

Der Vergleich zwischen Patienten, bei denen eine initiale Antibiotikatherapie aufgrund von Resistenz oder aufgrund der Einschätzung des behandelnden Arztes anlässlich unverbesserter klinischer Symptome umgestellt werden musste und denjenigen, bei denen die initiale Antibiotikatherapie wirksam war und daher keine Umstellung notwendig war, zeigte sich am Tag 1 ein nicht signifikanter ( $p = 0,065$ ) und vor Entlassung ein signifikanter ( $p = 0,002$ ) Unterschied nach Mann-Whitney (Tab. 9–12). So war der Mittelwert der Leukozytenzahl der Patienten bei initial wirksamer Antibiotikatherapie zu beiden Zeitpunkten niedriger und von  $T_0$  auf  $T_1$  gesunken, während er bei den initial nicht wirksam Behandelten bis  $T_1$  anstieg. Ein Mehrfachauftauchen der einzelnen Patienten in den einzelnen Gruppen der folgenden Messtage ist möglich.

Tab. 9: Verlauf der Leukozytenzahl von  $T_0$  zu  $T_1$  nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum

Kalkuliertes Antibiotikum	Mittelwert der Leukozytenzahl [Gpt/l]
<b>Wirksam</b> <b>(Umstellung nicht nötig):</b>	( $n^* = 5$ ) $T_0: 12,5 \pm 4,8$ Gpt/l $T_1: 11 \pm 3,1$ Gpt/l
<b>Nicht wirksam</b> <b>(Umstellung nötig):</b>	( $n = 16$ ) $T_0: 16,3 \pm 7,2$ Gpt/l $T_1: 16,9 \pm 6,3$ Gpt/l

\* $n$  = Anzahl der Patienten, deren Leukozytenzahl an den jeweiligen Tagen vor Umstellung auf ein resistenzgerechtes Antibiotikum bestimmt wurde.

$T_0$  stellt die dazugehörigen Werte zu Beginn des Antibiotikums dar.

Tab. 10: Verlauf der Leukozytenzahl von  $T_0$  zu  $T_2$  nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum

Kalkuliertes Antibiotikum	Mittelwert der Leukozytenzahl [Gpt/l]
<b>Wirksam</b> <b>(Umstellung nicht nötig):</b>	( $n = 23$ ) $T_0: 15,4 \pm 7,6$ $T_2: 9,9 \pm 4,7$
<b>Nicht wirksam</b> <b>(Umstellung nötig):</b>	( $n = 23$ ) $T_0: 13,7 \pm 7,3$ $T_2: 11 \pm 5,2$

Tab. 11: Verlauf der Leukozytenzahl T<sub>0</sub> zu T<sub>3</sub> nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum

<b>Kalkuliertes Antibiotikum</b>	<b>Mittelwert der Leukozytenzahl [Gpt/l]</b>
<b>Wirksam</b> <b>(Umstellung nicht nötig):</b>	(n = 26) T <sub>0</sub> : 14,4 ± 5,8    T <sub>3</sub> : 10,2 ± 5,6
<b>Nicht wirksam</b> <b>(Umstellung nötig):</b>	(n = 10) T <sub>0</sub> : 15,8 ± 8,3    T <sub>3</sub> : 10,6 ± 4,9

Tab. 12: Verlauf der Leukozytenzahl von T<sub>0</sub> zum letzten Labor nach wirksamen oder nicht wirksamen kalkuliertem Antibiotikum

<b>Kalkuliertes Antibiotikum</b>	<b>Mittelwert der Leukozytenzahl [Gpt/l]</b>
<b>Wirksam</b> <b>(Umstellung nicht nötig):</b>	(n = 40) T <sub>0</sub> : 15,4 ± 6,8    T <sub>E</sub> *: 8,3 ± 3,1
<b>Nicht wirksam</b> <b>(Umstellung nötig):</b>	(n = 39) T <sub>0</sub> : 16,9 ± 8,5    T <sub>E</sub> : 11,3 ± 5,8

\* T<sub>E</sub> = zuletzt bestimmtes Labor vor Entlassung

### 3.3.2.2 Leukozytenzahlabfall- oder anstieg nach kalkuliertem Antibiotikum

Folgend sind die Patientenfälle, die in Tab. 9 im Mittel dargestellt wurden, in Abb. 14 einzeln dargestellt.

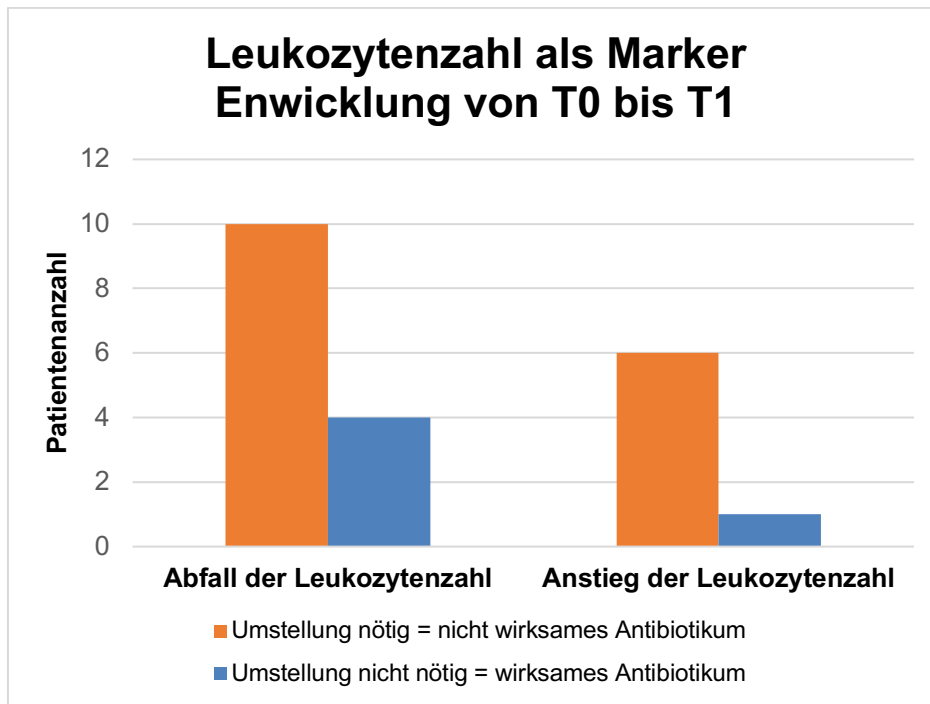


Abb. 14: Leukozytenzahlentwicklung der Einzelfälle von T<sub>0</sub> bis T<sub>1</sub>

\*Nach dem Chi-Quadrat-Test ist der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,624$ ).

Die Berechnung der diagnostischen Kenngrößen erfolgte gemäß folgenden Überlegungen: Test (T) = Leukozytenzahlanstieg/ -abfall und Reaktion (R) = Umstellung Antibiotikatherapie nötig/ nicht nötig.

Daraus ergab sich:

Sensitivität =  $P ( T/R ) = 6/16 = 0,375$  und Spezifität =  $P ( T/R ) = 4/5 = 0,8$

Positiv prädiktiver Wert =  $P ( T/R ) = 6/7 = 0,857$

Negativ prädiktiver Wert =  $P ( T/R ) = 4/14 = 0,286$

### **3.3.3 Aussage über Unterschiede der Wirkung der Antibiotika anhand von Laborveränderungen**

#### **3.3.3.1 Einflussstärke der verschiedenen Antibiotika auf die Leukozytenzahl**

Ein Einfluss von Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam und Imipenem/Cilastatin auf die Leukozytenzahl hatte im Regressionsmodell keinen signifikanten Unterschied (0,946). Demzufolge wies auch keines der Antibiotika einen hohen Beta-Koeffizienten auf, der den Vergleich der Effektstärke von mehreren Variablen ermöglicht. Die Beta-Koeffizienten lagen bei den untersuchten Antibiotika im Bereich von 0,10 – 0,12.

#### **3.3.3.2 Prozentuale Veränderung der Leukozytenzahl durch verschiedene Antibiotika vom Aufnahmetag bis zur spezifischen Umstellung**

Hinsichtlich der prozentualen Änderung der Leukozytenzahl vom Aufnahmetag bis zum Tag der Umstellung des Antibiotikums zeigte sich statistisch kein Einfluss der einzeln betrachteten Antibiotika.

Durch den Wilcoxon-Test wurde festgestellt, dass bei Gabe von Piperacillin/Tazobactam die Zahl der Leukozyten am Aufnahmetag ( $M = 14,1$ ) signifikant höher war als an  $T_3$  ( $M = 9,4$ ;  $p = 0.017$ ).

Der Mann-Whitney-Test zum Vergleich der relativen Änderung der Leukozytenzahl bei der Gabe von Piperacillin/Tazobactam ( $M = -22,0$ ) und bei der Gabe eines anderen Antibiotikums ( $M = -25,8$ ) zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,548$ ).

### 3.4 Antibiotikatherapie

#### 3.4.1 Antibiotikaeinsatz

Tab. 13: Häufigkeit der kalkulierten, spezifischen und Entlass-Antibiotika

Antibiotikagruppen	Antibiotikum	kalkuliert	spezifisch	Entlassung
Penicillin + $\beta$ -Laktamase-Hemmer	Piperacillin/Tazobactam	54	38	0
	Amoxicillin/Clavulansäure	1	1	1
	Ampicillin/Sulbactam	19	17	28
Cephalosporine 2. Generation	Cefuroxim	2	2	13
Cephalosporine 3. Generation	Cefotaxim	10	14	0
	Ceftazidim	1	2	0
	Ceftriaxon	3	1	0
	Cefpodoxim	0	0	6
Carbapeneme	Imipenem/Cilastatin	17	33	1
	Meropenem	4	9	0
Makrolide	Clarithromycin	1	0	0
	Erythromycin	0	1	0
Lincosamide	Clindamycin	0	2	0
Oxazolidinone	Linezolid	1	3	0
Aminoglykoside	Gentamicin	4	6	0
Tetracycline	Doxycyclin	0	0	2
Chinolone (Gyrasehemmer)	Ciprofloxacin	23	20	22
	Levofloxacin	2	2	2
Nitroimidazole	Metronidazol	7	3	1
Sulfanomid-Kombination	Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)	3	4	6
Glykopeptid-Antibiotika	Vancomycin	2	4	2
Antimykotika	Caspofungin	0	2	1
	Fluconazol	6	13	6
	Kein Antibiotikum	-	-	51

### 3.4.2 Notwendigkeit zur Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie

Tab. 14: Notwendigkeit zur Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie

Antibiotika- gruppen	Antibiotika	Alle kalkuliert	Weitergegeben ohne Kombiänderung	Weiter plus weiteres Antibiotikum	Ab- gesetzt	Ab- gesetzt in [%]
Penicillin + β-Laktamase- Hemmer	Piperacillin/ Tazobactam	54	26	4	23	43 %
	Amoxicillin/ Clavulansäure	1	0	0	1	100 %
	Ampicillin/ Sulbactam	19	5	1	13	68 %
Cephalosporine 2. Generation	Cefuroxim	2	0	1	1	50 %
Cephalosporine 3. Generation	Cefotaxim	10	6	0	4	40 %
	Ceftazidim	1	0	0	1	100 %
	Ceftriaxon	3	1	0	2	67 %
Carbapeneme	Imipenem/ Cilastatin	17	11	2	4	24 %
	Meropenem	4	2	2	0	0 %
Makrolide	Clarithromycin	1	0	0	1	100 %
Oxazolidone	Linezolid	1	0	1	0	0 %
Aminoglykoside	Gentamicin	4	2	0	2	50 %
Chinolone (Gyrase- hemmer)	Ciprofloxacin	23	12	0	11	48 %
	Levofloxacin	2	1	0	1	50 %
Nitroimidazole	Metronidazol	7	2	1	4	57 %
Sulfonamid- Kombination	Cotrimoxazol	3	1	0	2	67 %
Glykopeptid- Antibiotika	Vancomycin	2	1	0	1	50 %

Wie in Tab. 14 dargestellt, wurde der häufig kalkuliert eingesetzte Wirkstoff Ampicillin/Sulbactam in 68 % (n = 13) der Einsätze wieder abgesetzt. Piperacillin/Tazobactam wurde in 43 % (n = 23) der Einsätze abgesetzt, Ciprofloxacin in 48 % (n = 11), Imipenem/Cilastatin zu 24 % (n = 4) und Cefotaxim zu 40 % (n = 4).

### **3.4.3 Häufigkeit der Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie**

In 51,8 % der Antibiotikatherapien (n = 73) musste die kalkulierte Antibiotikatherapie komplett abgesetzt und durch ein anderes Antibiotikum ersetzt werden oder durch einen Kombinationspartner ergänzt werden, größtenteils weil die Antibiotikatherapie nicht resistenzgerecht war oder die klinischen Symptome des Patienten sich nicht besserten. Von den 73 Umstellungen waren 44 durch nachgewiesene Resistenz und 21 durch den klinischen Verlauf des Patienten bedingt. In einem Fall wurde die Antibiotikatherapie deeskaliert, in zwei Fällen bestand eine Allergie auf das kalkulierte Antibiotikum und bei den restlichen fünf Fällen wurde die Antibiotikatherapie auf ein oral applizierbares Antibiotikum umgestellt.

In 46,8 % (n = 66) wurde die kalkulierte Antibiotikatherapie adäquat ausgewählt, da das entsprechende oder mindestens ein Antibiotikum der Kombinationstherapie wirksam war. Bei n = 2 der 141 Patienten fehlte die Pflegedokumentation im Online Archiv Medico, sodass hierzu keine Aussage möglich ist.

### **3.4.4 Hemmstoffnachweis im Urin**

In den Mikrobiologischen Befunden der Urinkulturen war der Hemmstoffnachweis in 80 Keimtestungen positiv und in 126 Testungen negativ.



### 3.5 Keimspektrum

#### 3.5.1 Keimhäufigkeiten in unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien

##### 3.5.1.1 Keimspektrum aller mikrobiologischen Befunde in Blut, Urin und Ausstrichen/ Bronchiallavage

Tab. 15: Häufigkeit der Keime aller mikrobiologischen Befunde

Keimnamen	Anzahl	Relative Häufigkeit	Normalstation	Intensivstation
Escherichia coli	101	34,7 %	89	12
Enterococcus spp.	31	10,7 %	27	4
Proteus mirabilis	26	8,9 %	25	1
Staphylococcus epidermidis	16	5,5 %	16	0
Pseudomonas aeruginosa	15	5,2 %	15	0
Staphylococcus aureus	13	4,5 %	10	3
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus	6	2,1 %	6	0
Klebsiella pneumoniae	10	3,4 %	9	1
Aerococcus urinae	7	2,4 %	7	0
Serratia marcescens	6	2,1 %	4	2
Corynebacterium spp.	6	2,1 %	6	0
Enterobacter spp.	5	1,7 %	5	0
Morganella morganii	5	1,7 %	5	0
Staphylococcus	4	1,4 %	4	0
Bacteroides fragilis	3	1,0 %	2	1
Klebsiella oxytoca	2	0,7 %	2	0
Streptococcus anginosus	2	0,7 %	2	0
Citrobacter spp.	2	0,7 %	2	0
Providencia stuartii	2	0,7 %	2	0
Sonstige Bakterien	10	3,4 %	8	2
Candida spp.	19	6,5 %	13	6
Gesamtsumme aller Keime	291	100 %	259	32

Alle Sonstigen Enterobakterien, außer E. coli, zusammengefasst, kamen zu 20,9 % (n = 61) vor.

Da sich in Bezug auf die Untergruppen der Enterokokkenart eine andere Resistenzlage ergibt und damit verbunden eine andere Therapie empfiehlt, sind diese Untergruppen in Tab. 16 dargestellt.

Tab. 16: Häufigkeit der Enterokokkenarten aller mikrobiologischen Befunde

<b>Enterokokken</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl in Bezug auf alle Keimarten (n = 291) in [%]</b>	<b>Normalstation</b>	<b>Intensivstation</b>
Ent. faecalis	23	7,9 %	20	3
Ent. faecium	7	2,4 %	7	0
Ent. spp.	1	0,3 %	0	1

Tab. 17: Häufigkeit der Candidaarten aller mikrobiologischen Befunde

<b>Keimnamen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Normalstation</b>	<b>Intensivstation</b>
Candida albicans	6	5	1
Candida tropicalis	5	4	1
Candida glabrata	3	3	0
Candida krusei	1	1	0
Candida Spezies	4	0	4

Tab. 18: Häufigkeit der sonstigen Bakterien aller mikrobiologischen Befunde

<b>Keimnamen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Normalstation</b>	<b>Intensivstation</b>
Streptococcus agalactiae	1	1	0
Staphylococcus haemolyticus	1	1	0
Staphylococcus warneri	1	1	0
Staphylococcus intermedius	1	1	0
Proteus vulgaris	1	1	0
Acinetobacter baumannii	1	1	0
Providencia rettgeri	1	0	1
Ureaplasma urealyticum	1	1	0
Lactobacillus	1	0	1
Mykoplasma hominis	1	1	0

### 3.5.1.2 Keimanzahlen im Blut aerob

Insgesamt wurden in den Blutkulturen aller Patienten 138 Keime detektiert.

In Abb. 15 sind die am häufigsten aufgetretenen Keime dargestellt. Tab. 19 zeigt die sonstigen Keime.

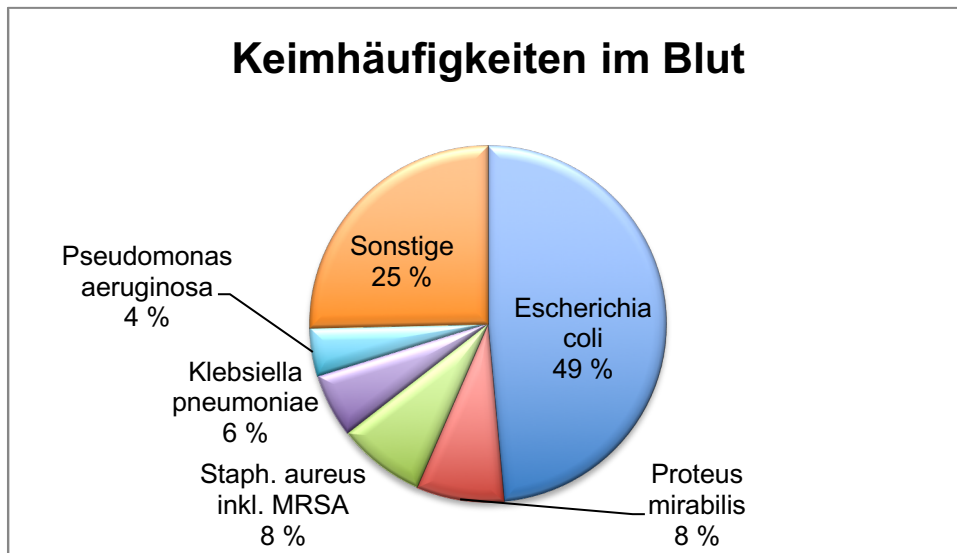


Abb. 15: Keimhäufigkeiten im Blut

Tab. 19: Häufigkeit der sonstigen Keime im Blut aerob

Keimnamen im Blut	Keimanzahl	Relative Häufigkeit
Staphylococcus epidermidis	11	8 %
Enterobacter spp.	3	2,2 %
Serratia marcescens	3	2,2 %
Staph. hominis spp.	3	2,2 %
Morganella morganii	2	1,4 %
Enterococcus faecalis	1	0,7 %
Klebsiella oxytoca	1	0,7 %
Citrobacter koseri	1	0,7 %
Acinetobacter baumannii	1	0,7 %
Staphylococcus warneri	1	0,7 %
Streptococcus anginosus	1	0,7 %
Candida spp.	7	5,1 %

Alle sonstigen Enterobakterien, ausgenommen E. coli, kamen in 21,7 % (n = 30) der Keime im aeroben Blut vor. Die Candidaarten setzten sich aus zwei C. albicans, einer C. tropicalis und vier C. spp zusammen.

In den **anaeroben** Blutkulturen kamen 2 Bacteroides fragilis vor.

### 3.5.1.3 Keimanzahlen im Urin

Tab. 20: Häufigkeit der Keime im Urin

Keimnamen im Urin	Keimanzahl	Relative Häufigkeit
Escherichia coli	80	36,4 %
Enterococcus spp.	29	13,2 %
Proteus mirabilis	24	11 %
Staphylococcus aureus	9	4,1 %
Klebsiella pneumoniae	8	3,6 %
Pseudomonas aeruginosa	7	3,2 %
Aerococcus urinae	7	3,2 %
Staphylococcus epidermidis*	7	3,2 %
Morganella morganii	5	2,3 %
Corynebacterium spp.	5	2,3 %
Serratia marcescens	4	1,8 %
MRSA	3	1,4 %
Enterobacter cloacae	2	0,9 %
Klebsiella oxytoca	2	0,9 %
Staph. hominis ssp hominis	2	0,9 %
Providencia stuartii	2	0,9 %
Staphylococcus haemolyticus	1	0,5 %
Staphylococcus intermedius	1	0,5 %
Streptococcus agalactiae	1	0,5 %
Streptococcus anginosus	1	0,5 %
Acinetobacter baumannii	1	0,5 %
Citrobacter diversus	1	0,5 %
Enterobacter amnigenus	1	0,5 %
Proteus vulgaris	1	0,5 %
Providencia rettgeri	1	0,5 %
Lactobacillus	1	0,5 %
Candida spp.	14	6,4 %
Gesamtsumme aller Keime	220	100 %

\*In zwei Fällen ist eine Kontamination von Staph. epi. im Urin nicht auszuschließen.

Sonstige Enterobakterien, außer E. coli, kamen zu 23,6 % (n = 52) im Urin vor.

Tab. 21: Häufigkeit der Enterokokkenarten im Urin

Keimnamen	Anzahl
Enterococcus faecalis	22
Enterococcus faecium	7

Tab. 22: Häufigkeit der Candidaarten im Urin

Keimnamen	Anzahl
Candida albicans	5
Candida tropicalis	5
Candida glabrata	3
Candida krusei	1

### 3.5.1.4 Keimanzahl in Abstrichen und Bronchiallavage

Tab. 23: Häufigkeit der Keime in Abstrichen und Bronchiallavage

Keimnamen in Abstrich/ Bronchiallavage	Keimanzahl
Escherichia coli	6
Pseudomonas aeruginosa	6
MRSA	4
Staphylococcus aureus	3
Enterococcus faecalis	2
Proteus mirabilis	2
Staphylococcus epidermidis	1
Serratia marcescens	1
Enterococcus spp.	1
Bacteroides fragilis	1
Corynebacterium	1
Mykoplasma hominis	1
Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans	1
Candida tropicalis	1
Gesamtsumme aller Keime	32

### 3.5.1.5 Anzahlen von Keimen, die in Blut und Urin gleichzeitig nachgewiesen wurden

In Tab. 24 ist dargestellt, wie oft die im Urin detektierten Keime auch in der Blutkultur detektiert werden konnten.

Tab. 24: Anzahl von Keimen, die in Blut und Urin gleichzeitig nachgewiesen wurden

Keimnamen	Anzahl	Anteil von Keimen im Urin in [%]
E. coli	49	61 %
Proteus mirabilis	9	38 %
Staphylococcus aureus	6	67 %
Klebsiella pneumoniae	6	75 %
MRSA	2	67 %
Pseudomonas aeruginosa	2	29 %
Staphylococcus epidermidis	2	29 %
Morganella morganii	2	40 %
Enterococcus faecalis	1	4,5 %
Serratia marcescens	1	25 %
Enterobacter cloacae	1	50 %
Klebsiella oxytoca	1	50 %
Staphylococcus hominis	1	50 %
Acinetobacter baumannii	1	100 %
Candida tropicalis	1	20 %
Candida albicans	1	20 %
Alle	86	39 %

### 3.5.2 Keimhäufigkeiten bei Risikofaktoren

#### 3.5.2.1 Keimhäufigkeiten bei Patienten auf Intensiv- bzw. Normalstation

Beim Vergleich zwischen Keimen, aus allen Materialien, auf Intensivstation und ihrem Vorkommen auf Normalstation zeigte sich zusammen betrachtet ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,007$ ). Dabei war insbesondere ein häufigeres Auftreten von Candida auf der Intensivstation festzustellen.

Auf Normalstation betrug der Anteil von Candida am Keimvorkommen 5,4 % ( $n = 9/168$ ), auf Intensivstation dagegen 18,8 % ( $n = 6/32$ ). Dieser Unterschied erwies sich isoliert betrachtet als signifikant ( $p = 0,018$ ).

Sechs von sieben im Blut nachgewiesenen Candida spp. stammten von Patienten, welche auf Intensivstation lagen. Einer dieser sieben Patienten war immunsupprimiert und fünf Patienten waren Diabetiker. Candida wurde bei sechs

von diesen sieben Patienten erst in Blutkulturen von T<sub>3-10</sub> und bei einem an T<sub>1</sub> nachgewiesen. Bei 3/7 Patienten erfolgte am selben oder darauffolgenden Tag der Blutkulturabnahme, in der später Candida nachgewiesen wurde, ein Anstieg der Leukozytenzahl.

### **3.5.2.2 Keimhäufigkeiten bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes mellitus**

Durch eine erhöhte Infektanfälligkeit ist Diabetes mellitus ein Risikofaktor für eine Bakteriurie und daraus folgend für eine Urosepsis. Es stellt sich die Frage, ob durch das veränderte Milieu im Genitalbereich eines Diabetikers bestimmte Keime bevorzugt zu einer Infektion des Harntraktes führen und, ob dies Folgen auf die Auswahl des kalkulierten Antibiotikums haben könnte.

Im Vergleich der bei Diabetikern vorkommenden Keime – aus allen Kulturmedien – zu ihrem Vorkommen bei Nicht-Diabetikern zeigte sich zusammen betrachtet ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,062$ ). So wurde *Aerococcus urinae* bei Diabetikern häufiger nachgewiesen. Betrachtet man alle nachgewiesenen Keime der Diabetiker kam *Aerococcus urinae* zu 5,5 % ( $n = 5/91$ ) vor. Im Vergleich der Keime, die bei Diabetikern auftraten, kam *Aerococcus urinae* bei Patienten ohne Diabetes mellitus nur zu 1,2 % ( $n = 2/163$ ) vor. Dieser Unterschied erwies sich isoliert betrachtet als nicht signifikant ( $p = 0,101$ ).

### **3.5.2.3 Keimhäufigkeiten bei Implantat, Prostatastanzbiopsie, Konkrement**

Bei der Analyse wurden drei Gruppen eingeteilt. Es wurden jeweils die Keimhäufigkeiten verglichen, bzgl. Implantatträger (Harnableitende Katheter), vorrangegangene Prostatastanzbiopsie und Vorhandensein eines Konkrementes. Hierbei zeigten Patienten mit einem Implantat im Harntrakt einen signifikanten Unterschied in der Keimhäufigkeit von *Proteus mirabilis* ( $p = 0,035$ ) und *E. coli* ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Implantat. So wurden bei Patienten mit einem Implantat mehr *Proteus mirabilis* nachgewiesen ( $n = 17$ ) als bei Patienten ohne Implantat ( $n = 9$ ). *Escherichia coli* wurde hingegen bei Implantatträgern weniger nachgewiesen ( $n = 30$ ) als bei Patienten ohne Implantat ( $n = 71$ ).

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,049$ ) in der Keimhäufigkeit von *Escherichia coli* bezüglich Prostatastanzbiopsie.

Beim Vergleich der einzelnen Keimhäufigkeiten zwischen den Gruppen Implantat, Prostatastanzbiopsie und Konkrement, ohne die Kombination der drei Faktoren und

einander ausschließend, ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) bezüglich *Escherichia coli*. So kam *E. coli* bei Patienten mit Prostatastanzbiopsie ( $n = 5$ ) und Konkrement ( $n = 16$ ) öfter vor als bei Patienten ohne diese Faktoren.

### 3.5.3 Aufenthaltsdauer je Keimart und Initialtherapie

Tab. 25 stellt die Aufenthaltsdauer in Bezug zum Keim dar. Zwei Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, weil der lange Aufenthalt (Therapiedauer  $\geq 67$  Tage) dieser beiden Patienten nicht durch das Sepsisgeschehen begründet war.

Tab. 25: Aufenthaltsdauer je Keimart

Keimname	Anzahl	Mittelwert Aufenthaltstage und Standardabweichung
Candida spp.	16	15,4 ± 8,3
MRSA	6	13,7 ± 10
Pseudomonas aeruginosa	13	13,3 ± 8,2
Enterococcus spp.	25	13,2 ± 7,5
Klebsiella pneumoniae	9	12,1 ± 6,7
Escherichia coli	95	10 ± 5,1
Staph. aureus	13	10 ± 6,7
Staph. epidermidis	16	11,2 ± 2,5
Proteus mirabilis	25	8,9 ± 5,7

In Tab. 26 sind nur Keime aufgeführt, die bei Therapien erfasst wurden, wobei die kalkulierte Antibiotikatherapie nicht umgestellt werden musste. Die unterschiedlichen Aufenthaltsdauern ergaben sich nach dem Kruskal-Wallis-Test mit einer Signifikanz von  $p = 0,017$ . Post-Hoc-Tests lieferten keine Signifikanzen.

Tab. 26: Aufenthaltsdauer je Keimart, wenn Umstellung des Antibiotikums nicht nötig war

Keimname	Anzahl	Mittelwert Aufenthaltstage und Standardabweichung
Candida spp.	6	13,5 ± 6,5
Staph. epidermidis	4	12,3 ± 3,3
Klebsiella pneumoniae	6	11,5 ± 4,2
Enterococcus spp.	11	9,9 ± 3
Pseudomonas aeruginosa	4	9,3 ± 3,3
Escherichia coli	47	8,6 ± 3,7
MRSA	1	8
Proteus mirabilis	12	7,5 ± 2,4
Staph. aureus	4	6,3 ± 1,3



Die Aufenthaltsdauer von initial antibiotisch wirksam Behandelten mit einer Candida spp.-Infektion (n = 6) war einzeln betrachtet mit durchschnittlich  $13,5 \pm 6,5$  Tagen länger als bei den anderen Keimen mit  $\bar{x} = 8,9 \pm 3,4$  Tagen. Dieser Unterschied war nach Mann-Whitney nicht signifikant ( $p = 0,096$ ).

Des Weiteren ergab sich in gemeinsamer Betrachtung der in Tab. 25 und 26 beschriebenen Keime, dass initial wirksam therapierte Patienten mit einem Median von 8 Tagen eine kürzere Stationsaufenthaltsdauer hatten, als Patienten, die initial nicht wirksam therapiert wurden, mit einem Median von 12 Tagen. Dieser Unterschied war nach Mann-Whitney signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.6 Resistenzlage

Im folgenden Unterkapitel wird die Resistenzrate der häufigsten Keime gegenüber den relevantesten Antibiotika dargestellt (Tab. 27 – 29). Die dargestellten Antibiotika in diesem Kapitel wurden nur gegen das natürlich wirksame bakterielle Spektrum getestet.

Die Darstellungen enthalten 85 % aller befundeten Keime, da nur Keime mit  $n \geq 4$  einbezogen wurden, und 91 % der im Blut detektierten Keime ( $n > 1$ , außer *Enterococcus faecalis* mit  $n = 1$ ).

#### 3.6.1 Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen

Tab. 27: Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen (a)

Bakterien Anteil in [%] sensible Isolate		Enterobakterien							Nonfermenter
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enterobacter spp.	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Penicilline	Ampicillin/ Sulbactam	% Sensibel N: Sens./Ges.	42 % 42/100	76 % 19/25	80 % 8/10	25 % 1/4	0 % 0/6	0 % 0/5	- -
	Piperacillin/ Tazobactam	% Sensibel N: Sens./Ges.	62 % 61/99	100 % 25/25	90 % 9/10	60 % 3/5	83 % 5/6	100 % 5/5	93 % 14/15
Cephalosporine 3	Cefotaxim	% Sensibel N: Sens./Ges.	71 % 71/100	100 % 25/25	90 % 9/10	50 % 2/2	83 % 5/6	100 % 5/5	- -
	Ceftazidim	% Sensibel N: Sens./Ges.	70 % 70/100	100 % 25/25	90 % 9/10	50 % 2/2	83 % 5/6	100 % 5/5	100 % 15/15
Carbapeneme	Imipenem/ Cilastatin	% Sensibel N: Sens./Ges.	100 % 100/100	56 % 14/25	100 % 10/10	100 % 4/4	100 % 6/6	100 % 5/5	71 % 10/14
	Meropenem	% Sensibel N: Sens./Ges.	100 % 101/101	100 % 26/26	100 % 10/10	100 % 4/4	100 % 6/6	100 % 5/5	80 % 12/15
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	% Sensibel N: Sens./Ges.	45 % 45/100	63 % 15/24	60 % 6/10	100 % 5/5	67 % 4/6	60 % 3/5	67 % 10/15
	Levofloxacin	% Sensibel N: Sens./Ges.	45 % 45/100	71 % 17/24	70 % 7/10	100 % 4/4	67 % 4/6	60 % 3/5	75 % 3/4
	Cotrimoxacol	% Sensibel N: Sens./Ges.	51 % 51/100	16 % 4/25	90 % 9/10	100 % 4/4	83 % 5/6	40 % 2/5	0 % 0/13
	Vancomycin	% Sensibel N: Sens./Ges.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
	Gentamicin	% Sensibel N: Sens./Ges.	85 % 85/100	76 % 19/25	100 % 10/10	100 % 4/4	83 % 5/6	80 % 4/5	100 % 15/15

Tab. 28: Sensibilitäten der relevantesten Antibiotika zu den häufigsten Keimen (b)

Bakterien Anteil (in [%]) sensible Isolate			Enterokokken		Staphylokokken				Grampos Kokken	Grampos Stäbchen
			Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Staphylococcus aureus	Methicillin-res. S. aureus	Staphyloc. epidermidis	Staphyloc. hominis	Aerococcus urinae	Corynebacterium spp
Penicilline	Ampicillin/ Sulbactam	% Sensibel N: Sens./Ges. 23/23	100 % 23/23	14 % 1/7	100 % 1/1	- -	- -	- -	100 % 1/1	- -
	Piperacillin/ Tazobactam	% Sensibel N: Sens./Ges. 1/1	100 % 1/1	- -	- -	- -	0 % 0/1	- -	- -	100 % 1/1
Cephalo- sporine 3	Cefotaxim	% Sensibel N: Sens./Ges. -	- -	- -	100 % 12/12	0 % 0/4	40 % 6/15	25 % 1/4	- -	0 % 0/3
	Ceftazidim	% Sensibel N: Sens./Ges. -	- -	- -	- -	- -	100 % 1/1	- -	- -	- -
Carbapene- me	Imipenem/ Cilastatin	% Sensibel N: Sens./Ges. 22/22	100 % 22/22	14 % 1/7	100 % 12/12	0 % 0/4	40 % 6/15	25 % 1/4	100 % 7/7	100 % 2/2
	Meropenem	% Sensibel N: Sens./Ges. 1/1	100 % 1/1	- -	- -	- -	100 % 1/1	- -	- -	100 % 1/1
Fluor- chinolone	Ciprofloxacin	% Sensibel N: Sens./Ges. 0/1	0% 0/1	- -	67 % 2/3	- -	0 % 0/3	100 % 1/1	- -	100 % 1/1
	Levofloxacin	% Sensibel N: Sens./Ges. -	- -	- -	54 % 7/13	0 % 0/4	31 % 5/16	25 % 1/4	- -	100 % 1/1
	Cotrimoxacol	% Sensibel N: Sens./Ges. -	- -	- -	100 % 12/12	100 % 4/4	81 % 13/16	100 % 4/4	- -	- -
	Vancomycin	% Sensibel N: Sens./Ges. 23/23	100 % 23/23	100 % 7/7	100 % 13/13	100 % 4/4	100 % 16/16	100 % 4/4	100 % 7/7	100 % 5/5
	Gentamicin	% Sensibel N: Sens./Ges. 2/2	100 % 2/2	100 % 1/1	100 % 13/13	100 % 4/4	88 % 14/16	100 % 4/4	- -	50 % 2/4

Das Reserveantibiotikum Linezolid zeigte keine Resistenz gegenüber gram-positiven Bakterien.

### 3.6.2 Relative Häufigkeit der Resistenzlage der einzelnen Antibiotika

Tab. 29: Gesamte relative Häufigkeit der Resistenzen und Sensibilitäten der häufigsten Keime

	Anteil in [%] sensible Isolate		Summe N der Keimtestungen	Summe der Resistenzlage in %
Penicilline	Ampicillin/Sulbactam	R	84	46 %
		I	2	1 %
		S	96	53 %
	Piperacillin/Tazobactam	R	27	16 %
		I	17	10 %
		S	124	74 %
Cephalosporine	Cefotaxim	R	52	28 %
		S	136	72 %
	Ceftazidim	R	26	16 %
		S	132	80 %
Carbapeneme	Imipenem/Cilastatin	R	27	11 %
		I	10	4 %
		S	200	84 %
	Meropenem	R	3	2 %
S	167	98 %		
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	75	43 %
		I	7	4 %
		S	92	53 %
	Levofloxacin	R	93	49 %
		I	1	0,5 %
		S	97	51 %
Cotrimoxacol	R	91	46 %	
	S	108	54 %	
Vancomycin	R	0	0 %	
	S	79	100 %	
Gentamicin	R	27	13 %	
	S	182	87 %	

### 3.6.3 Resistenzlage von E. coli 2012, 2013, 2014

Tab. 30: Resistenzentwicklung über die Jahre 2012, 2013 und 2014 gegenüber E. coli

Antibiotika	2012			2013			2014 *bis Juli		
	R	S	I	R	S	I	R	S	I
Ampicillin/Sulbactam	56 % n = 24	42 % n = 18	2 % n = 1	62 % n = 29	38 % n = 18	-	40 % n = 4	60 % n = 6	-
Piperacillin/Tazobactam	28 % n = 12	63 % n = 27	9 % n = 4	26 % n = 12	55 % n = 26	19 % n = 9	10 % n = 1	80 % n = 8	10 % n = 1
Cefotaxim	28 % n = 12	72 % n = 31	-	32 % n = 15	68 % n = 32	-	20 % n = 2	80 % n = 8	-
Ceftazidim	26 % n = 11	72 % n = 31	2 % n = 1	26 % n = 12	66 % n = 31	9 % n = 4	0 % n = 0	80 % n = 8	20 % n = 2
Ciprofloxacin	47 % n = 20	54 % n = 23	-	62 % n = 29	36 % n = 17	2 % n = 1	50 % n = 5	50 % n = 5	-
Levofloxacin	49 % n = 21	51 % n = 22	-	62 % n = 29	38 % n = 18	-	50 % n = 5	50 % n = 5	-
Cotrimoxazol	44 % n = 19	56 % n = 24	-	57 % n = 27	43 % n = 20	-	30 % n = 3	70 % n = 7	-
Imipenem/Cilastatin	-	100 % n = 43	-	-	100 % n = 47	-	-	100 % n = 10	-
Meropenem	-	100 % n = 43	-	-	100 % n = 47	-	-	100 % n = 10	-
Gentamicin	14 % n = 6	86 % n = 37	-	17 % n = 8	83 % n = 39	-	10 % n = 1	90 % n = 9	-

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Resistenzrate der dargestellten Antibiotika (Tab. 30) gegenüber E. coli von 2012 auf 2013 stieg, mit Ausnahme von Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und den Carbapenemen. 2014 sank die Resistenzrate der dargestellten Antibiotika, mit Ausnahme der Fluorchinolone, deutlich und sogar unter die von 2012. Die niedrige Resistenzlage von Imipenem/Cilastatin und Meropenem blieb über die Jahre unverändert. Bei Piperacillin/Tazobactam fiel die Resistenzrate bereits 2013.

## 3.7 Multiresistenzen

### 3.7.1 Multiresistenz Häufigkeit

Tab. 31: Häufigkeit der multiresistenten Keime und ESBL

Keimnamen	Anzahl gesamt	Intensivstation	Normalstation
3-MRGN*	18	0	18
ESBL*	23	2	21
MRSA	5	0	5

\*In neun Fällen wurde derselbe Keim sowie als 3-MRGN als auch als ESBL befundet.

Wie in Abb. 16 dargestellt betrug der Anteil der ESBL-bildenden 3-MRGN, ESBL-bildenden Keime ohne Multiresistenz und der MRSA an allen Keimen 12,7 % (n = 37). Auf Normalstation betrug er 13,5 % (n = 35) und auf Intensivstation 6,3 % (n = 2).

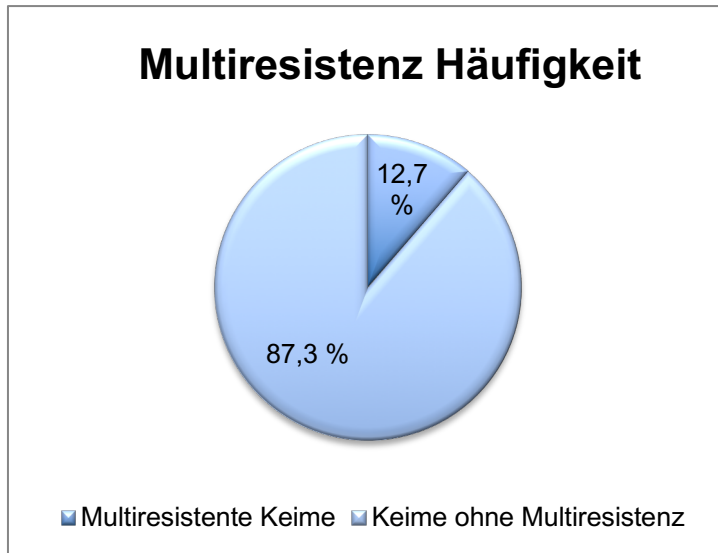


Abb. 16: Häufigkeit der nachgewiesenen Keime (3-MRGN, ESBL, MRSA)

Wie in Abb. 17 dargestellt waren 7,9 % (n = 23) aller befundeten Keime multiresistent.

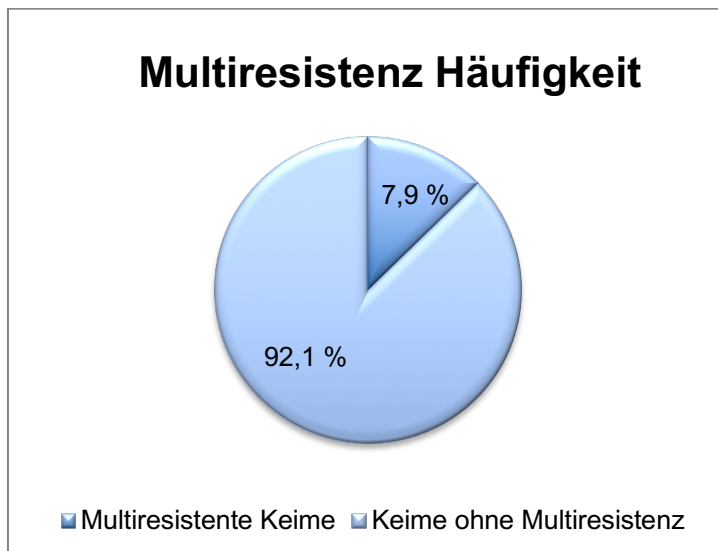


Abb. 17: Häufigkeit der nachgewiesenen multiresistenten Keime (3-MRGN und MRSA)

4-MRGN und VRE wurden in keinem Befund nachgewiesen.

Bei 22,7 % (n = 32) aller 141 Patienten wurde mindestens ein ESBL-bildender 3-MRGN, ein ESBL-bildender Keim ohne Multiresistenz oder ein MRSA in allen Materialien nachgewiesen. Von den Patienten auf Normalstation (n = 127) hatten 23,6 % (n = 30) mindestens einen dieser Keime und von den Patienten auf Intensivstation (n = 14) 14,3 % (n = 2).

### 3.7.2 Multiresistenzen 2012, 2013, 2014

2013 traten zum ersten Mal 3-MRGN auf. Diese beinhalten zusätzlich zu der Resistenz gegenüber Piperacillinen und Cephalosporinen weitere Resistenzmechanismen gegenüber Fluorchinolonen. 2014 sank die Zahl der 3-MRGN wieder stark.

### 3.7.3 Nachweisorte der Multiresistenzen

Tab. 32: Häufigkeitsverteilung in Nachweisorten der Multiresistenzen

Keimnamen	Blut aerob	Urin	Abstrich
3-MRGN*	9	17	2
ESBL*	11	21	2
MRSA	2	3	4

\*In vier Fällen lag ein ESBL-bildender 3-MRGN vor.

Der Anteil der Keime, die in Tab. 32 dargestellt sind, im Blut betrug 13 % (n = 18).

8 % (n = 11) der Keime im Blut (3-MRGN und MRSA) waren multiresistent.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methode**

Für diese retrospektive Studie wurde das gesamte Patientenaufkommen der urologischen Station aus dem Zeitraum vom 01.01.2012 bis 22.07.2014 mittels ICD 10 Nummern in der Software Medico® durchsucht. Ob eine antibiotische Vorbehandlung stattfand, ist nur in wenigen Fällen dokumentiert. Auch das Vorhandensein einer Tachypnoe, die zu den Sepsiskriterien gehört, wurde nicht standardisiert erfasst. Eine nachträgliche Überprüfung wichtiger Kriterien ist somit nur eingeschränkt möglich, eine klinische Unschärfe demnach nicht auszuschließen. Aus der Studie ausgeschlossen wurden zwei Patienten, deren Fokus der Sepsis nach Dokumentation höchstwahrscheinlich durch Pneumonie und vier Patienten, deren Infektion durch den Port bedingt war.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie fehlt in Einzelfällen der Nachweis der täglichen Laborwertkontrolle, die ihrerseits in die Datenanalyse mit eingegangen. Es muss beachtet werden, dass die Aussagen zur Signifikanz bei kleinen Stichproben eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Erwähnt werden muss, dass das Mikrobiologische Institut während der Studie, im August 2012, die Vorgehensweise bei den Sensibilitätstestungen von den Richtlinien der Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) umstellte auf die der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (Leclercq et al., 2013). Bei der Umstellung auf EUCAST sind von Liu et al. (2014) und Polsfuss et al. (2012) steigende Resistenzen bei Enterobakterien gegen Betalaktame beschrieben worden.

### **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.2.1 Patientenkollektiv und Risikofaktoren**

Ziel der vorliegenden Studie war es, Risikofaktoren zu erkennen, die eine Urosepsis begünstigen, um zeitnah eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie einleiten zu können. 14 der 141 untersuchten Patienten mit Urosepsis waren temporär auf Intensivstation. Nach Gross und Hummel (1999) zeigt die Urosepsis einen milderen Verlauf als eine Sepsis mit Fokus im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge.

Unter den Patienten waren doppelt so viele Männer wie Frauen. Auch bei einer Untersuchung, die Sepsisfälle von 1979–2000 in Akutversorgungs-Krankenhäusern



in Amerika untersuchte, erlagen mehr Männer als Frauen einer Sepsis (Martin et al., 2003).

Es handelte sich fast ausschließlich um alte Menschen (nach WHO Definition ab dem 65. Lebensjahr). Alte Menschen sind durch Immunseneszenz und Multimorbidität besonders anfällig für Infektionskrankheiten. Die Sepsishäufigkeit ist somit in den hohen Altersklassen besonders hoch. Auch in anderen Studien wird ein Zusammenhang zwischen hohem Alter und urogenitalen Infektionen dargestellt. So sind sie mit rund 25 % die zweithäufigste Infektionsform bei geriatrischen Patienten (Ruben et al., 1995).

Das untersuchte Patientenkollektiv zeichnete sich durch eine hohe Anzahl an Komorbiditäten aus. Der Anteil von Diabetikern war mit 27 % relativ hoch. Im BARMER GEK Gesundheitsreport 2013 wurde beschrieben, dass im Hinblick auf Diabetes in den neuen Bundesländern durchgängig ein größerer Anteil der Männer betroffen ist als in fast allen alten Bundesländern (BARMER GEK Krankenkasse). Bei einer diabetischen Erkrankung ist bei Frauen das Risiko eines Harnwegsinfektes zwei bis vierfach erhöht. Folglich steigt auch die Wahrscheinlichkeit eine Urosepsis zu entwickeln (Patterson und Andriole, 1997). Geriatrische Patienten sind durch ihre Multimorbidität besonders gefährdet, schwere Verläufe bei Infektionskrankheiten zu erleiden (Heppner et al., 2016).

Die Korrelation zwischen Charlson Score und der Länge des Aufenthaltes war signifikant ( $p = 0,01$ ), wies aber nur einen geringen Korrelationskoeffizienten von 0,262 auf. Die Anzahl an Komorbiditäten scheint also nicht generell den Krankheitsverlauf der Patienten maßgeblich zu beeinflussen. Dies könnte an der zunehmenden Verbesserung der intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten liegen.

Die Fokussuche und Diagnosestellung ist oftmals schwierig, da nicht immer typische Symptome auftreten. Bei der vorliegenden Studie gaben bezüglich der klinischen Symptome beispielsweise als Hinweis auf eine infizierte Harnstauungsniere nur 31,9 % der Patienten ( $n = 45$ ) Flankenschmerzen an.

Die klassischen Symptome der Sepsis können nach Heppner et al. (2016) aufgrund der Multimorbidität überlagert sein. Die septische Enzephalopathie mit der akuten Verwirrtheit (Delir) kann demnach möglicherweise das einzige Symptom sein. Fast ein Drittel der Patienten der vorliegenden Studie waren bei Aufnahme somnolent und

1,8 % (n = 2) bewusstlos. Somit muss das Krankheitsbild der Urosepsis häufig durch eine Ausschlussdiagnostik der Differentialdiagnosen festgestellt werden.

Als ein weiterer Risikofaktor konnte die Adipositas identifiziert werden. Fast ein Drittel der Patienten war adipös. In einer retrospektiven Studie zeigte sich, dass Übergewicht ein erhöhtes Risiko für Patienten mit infizierter Hydronephrose darstellte, eine Urosepsis zu entwickeln (Christoph et al., 2005).

An den urologischen Erkrankungen und Komplikationsfaktoren, die sepsisdisponierend wirken können, nahmen bei der vorliegenden Studie die Abflussstörungen den größten Anteil ein. 70 % (n = 99) der insgesamt 141 Patienten hatten mindestens einen Fokus einer Abflussstörung als Ursache der Urosepsis. In einer anderen Studie war eine Obstruktion in 78 % für die Entstehung einer Urosepsis verantwortlich (Hofmann, 1990). In der vorliegenden Studie wurden 31 Konkremente in Niere, Harnleiter oder Blase detektiert. Auch Wagenlehner et al. (2013) beschreiben, dass unter den Harnabflussstörungen die Urolithiasis die häufigste Ursache ist. Die Obstruktion ist auf der einen Seite durch infizierten Harn Ursache für die Urosepsis und auf der anderen Seite beeinflusst sie die Pharmakogenetik der Antibiotika im Urin. Während einer akuten Obstruktion werden hohe Konzentrationen von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden erreicht, die mit abnehmender glomerulärer Filtrationskraft abnehmen (Naber und Madsen, 1973). 82,3 % der Patienten (n = 116) hatten mehr als eine urologische Erkrankung oder Komplikation. Bei dem Verdacht auf eine Urosepsis sollte dementsprechend frühestmöglich eine Fokussuche und Sanierung stattfinden und bedacht werden, dass Resistenzen bei Komplikationsfaktoren häufig sind.

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer Urosepsis ist die Durchführung einer Prostatastanzbiopsie. Diese erfolgt bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Sieben Patienten der vorliegenden Studie erhielten vor Auftreten der Sepsis eine Prostatastanzbiopsie. Vier der sieben Patienten hatten nachweislich eine Sepsis mit einem resistenten Keim gegenüber Ciprofloxacin. Fluorchinolone sind die meisteingesetzten und bisher effektivsten antibiotischen Prophylaktika, um infektiöse Komplikationen zu verhindern. Um einen Anstieg der Uroseptiden und Hospitalisation nach transrektalen Biopsien zu verhindern, ist jedoch der vermehrte Einsatz anderer Antibiotika zur Prophylaxe zu erwägen, gelenkt durch rektale Abstriche oder transperineale Biopsien (Toner et al., 2016).

51,8 % aller 141 Patienten hatten mindestens eine Katheterart vor Aufnahme. 29,8 % der Patienten wurden mit einem liegenden transurethralen Dauerkatheter aufgenommen. Der Dauerkatheter ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren eines Harnwegsinfektes, da er durch Urothelverletzungen eine Invasion von Mikroorganismen ermöglicht und schlussendlich zur einer Urosepsis führen kann.

#### **4.2.2 Einzelfallanalyse der Todesfälle**

Durch eine optimale Therapie sollen Todesfälle bei Urosepsis vermieden werden. Daher wurde in der vorliegenden Studie analysiert, welche Faktoren zu den Todesfällen geführt haben.

Die verstorbenen Patienten lagen mit 80–90 Jahren deutlich über dem Altersdurchschnitt von 71 Jahren des untersuchten Patientenkollektives, mit einer Ausnahme von 60 Jahren.

Die Letalität steigt ab dem 40. Lebensjahr nahezu linear an (Fleischmann et al., 2016). Als primäre Todesursache wurde bei einem Patienten ein Herzinfarkt und bei einem anderen Nierenversagen angegeben. Dies bedeutet, dass bei beiden nicht die Urosepsis primär zum Tod geführt hat, sondern ein multimorbides Geschehen. Bei weiteren drei Patienten war der Tod wahrscheinlich durch einen multifaktoriellen Vorgang bedingt, da der Verdacht auf eine/n Zweitinfekt/-erkrankung (V.a. Pneumonie (mit zusätzlich infizierter Hüft-TEP), V.a. Pankreatitis und Duodenalischämie) bestand.

Nachgewiesene Keime im Blut waren ausschließlich *Candida* spp., *Staph. aureus*, *E. coli* und *Proteus mirabilis*. Es ist zu beachten, dass bei einer *Staphylococcus aureus* Bakteriämie, wie auch bei einer *Candidämie* eine *Staphylococcus aureus* Bakteriurie bzw. *Candidurie* vorkommen kann, ohne primären Harnwegsinfekt.

Eine Sepsis mit *Candida* zählt zu den schwerwiegenden Formen. Bei der Hälfte der Todesfälle war die kalkulierte antibiotische Therapie nicht wirksam und verzögerte somit eine schnelle Keimelimination. Eine wirksame initiale Antibiotikatherapie ist somit von großer Bedeutung.

Die Sterberate der vorliegenden Studie lag bei 4,2 % (n = 6/141). Im Vergleich zu anderen Studien ist dies sehr niedrig. So war die Mortalitätsrate nach einer Studie von Wagenlehner et al. (2013) bei schwerer Urosepsis bei 20–40 %. Laut Bone et al. (1989) weist die Sepsis ohne Schock eine Mortalität von 13 % auf und die Sepsis mit

Schock eine von 27,5 %. Eine mögliche Erklärung für die geringe Sterberate der Patienten mit Urosepsis auf der urologischen Station ist die konsequente und schnelle Blasen katheteranlage und die damit verbundene forcierte Keimeliminierung im Harnsystem.

#### **4.2.3 Vitalparameter und Laborwerte im Hinblick auf einen geeigneten Marker**

In der vorliegenden Studie hatten bei Aufnahme 85,1 % der Patienten Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ). Somit konnte nicht bei allen Patienten Fieber nachgewiesen werden. Dies könnte darin begründet sein, dass die Körpertemperatur beim alten Menschen niedriger ist und bei einer Infektion nicht zwangsläufig auf  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ansteigt. Bei einem Patienten über 75 Jahre ist bei dem Verdacht auf eine Sepsis schon bei einer Temperatur von  $37,4^{\circ}\text{C}$  von Fieber auszugehen (Blatteis, 2012).

74,5 % der Patienten waren bei Aufnahme tachykard, wobei zu beachten ist, dass 17 Patienten ein vorstationär nicht medikamentös eingestelltes Vorhofflimmer/-flattern oder eine Tachyarrhythmie hatten. Bei 19,1 % wurde eine Hypotonie dokumentiert. Somit sind bei Aufnahme nicht immer alle Sepsiskriterien vorhanden, was die primäre Diagnostik erschwert.

Zur Analyse eines prognostisch günstigen Markers wurde die Entwicklung der Mittelwerte der Parameter vom Aufnahmetag ( $T_0$ ) bis zu  $T_{1/2/3}$  analysiert.  $T_3$  wurde als aussagekräftiger Zeitpunkt vor Antibiotikaeinstellung festgelegt, weil die Zeitspanne bis dahin als ausreichend erachtet wurde, um eine prognostische Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit der Antibiotikatherapie treffen zu können. Insbesondere die Entwicklung der Entzündungswerte wurde dabei berücksichtigt.

Als geeigneter Marker stellte sich die Leukozytenzahl heraus. Das Ergebnis ist jedoch bei sehr geringer Fallzahl bedingt aussagekräftig. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Unterschiede nicht zufällig entstanden sein können, ist es zu empfehlen, für zukünftige Arbeiten einen längeren Betrachtungszeitraum zu wählen oder/und die Datenerhebung prospektiv durchzuführen. Alle anderen klassischen Parameter waren wie im Folgenden beschrieben nicht zuverlässig aussagekräftig.

Bezüglich der Nierenfunktion im Sepsisgeschehen kam es im Mittel bis  $T_3$  zu einem signifikanten Absinken des Kreatininwertes in den Patientengruppen mit und ohne Abflussstörung. Dieses Absinken kann der therapeutischen Entlastung bei Harnwegsobstruktion und einer wirksamen Antibiotikatherapie zugeschrieben

werden. Denn durch die antiinflammatorische Therapie wird die Zytokin-vermittelte Stickoxyd-Synthese und die damit einhergehende Gefäßdilataion mit folgendem Nierenversagen unterdrückt (Doi, 2016). Kreatinin ist kein guter Prognosemarker, da es von der Muskelmasse und Nierenfunktion der Patienten abhängig ist und es erst ansteigt, wenn die Nierenfunktion bereits unter 50 % liegt. Eine Arbeitsgruppe des NIDDKD (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) hat daher die „CKD-EPI“-Formel entwickelt (Levey et al., 2009). Bis T<sub>3</sub> verbesserte sich der Wert, jedoch nicht in den physiologischen Bereich. Die GFR des Aufnahmetages sowie an T<sub>3</sub> entsprach dem Stadium 3 der Niereninsuffizienz (30–59 ml/min).

Der Mittelwert der Thrombozytenzahl aller Patienten war während des gesamten Aufenthaltes im physiologischen Bereich, der der Blutdrücke und der Herzfrequenz an T<sub>3</sub> und der der Temperatur bereits ab T<sub>1</sub>. 81 Patienten hatten während des Aufenthaltes eine höhere Temperatur als 38,5 °C. Zum Fieberverlauf ist eine mögliche Verzerrung durch fiebersenkende Mittel nicht betrachtet worden.

Im Rahmen des inflammatorischen Geschehens wurden Entzündungswerte erhoben. Die Entzündungswerte könnten bei sechzehn Patienten durch eine Diagnose oder Verdacht auf gleichzeitigen Zweitinfekt (Pneumonie, Kolitis, Pankreatitis, Sepsis durch PICC-Line und einer Duodenalischämie) beeinflusst worden sein. Nur bei drei Patienten ist jedoch ein Einfluss wahrscheinlich.

Das C-reaktive Protein stieg bis T<sub>2</sub> und fiel erst ab T<sub>3</sub> ab. An T<sub>3</sub> lag es immer noch im pathologischen Bereich. Eine Einschätzung, ob das kalkulierte Antibiotikum wirksam ist, lässt sich also anhand des CRP Wertes nicht sicher sagen, da die CRP-Konzentration der Krankheitsaktivität mit Verzögerung folgt. Des Weiteren ist sie durch Manipulation im Harntrakt, die in der Therapie der Sepsis durch Katheranlage und operativer Fokussanierung entstehen kann, beeinflussbar.

Hinsichtlich des Mittelwertes der Leukozytenzahl aller Patienten kam es schon ab T<sub>1</sub> zu einem Abfall. An T<sub>3</sub> normalisierte sich diese in den physiologischen Bereich.

Jedoch, wenn es in Betrachtung der einzelnen Patientenfälle in 12–24 Stunden zu einem Abfall der Leukozytenzahl kommt, ist nicht sicher abschätzbar, ob ein antimikrobieller Therapieerfolg wahrscheinlich ist (negativ prädiktiver Wert = 0,286). Grund hierfür ist, dass trotz notwendiger Umstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie in 10 von 16 Fällen, die Leukozytenzahl von T<sub>0</sub> bis T<sub>1</sub> sank. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die vom mikrobiologischen Labor festgelegten

Grenzwerte der minimalen Hemmstoffkonzentration zu fehlerhaften Ergebnissen des Antibiogrammes führen können. Somit könnten als resistent getestete Antibiotika in beschriebenen zehn Fällen doch auch intermediär wirksam gewesen sein. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Bedingungen im Labor nicht deckungsgleich mit dem im Urin sind und sich Bakterien in vivo gegenseitig beeinflussen können.

Im Umkehrschluss jedoch lässt sich bei einem positiv prädiktiven Wert von 0,857 sagen, dass bei einem Anstieg der Leukozytenzahl eine Umstellung sehr wahrscheinlich nötig sein wird.

So ist es empfehlenswert bei einem Anstieg der Leukozytenzahl von  $T_0$  bis  $T_1$ , auch ohne bisherige Kenntnis des Resistogrammes, eine Hinzunahme einer anderen antibiotischen Wirkstoffgruppe oder in schwerwiegenden Fällen eine Eskalation mittels eines Carbapenems, ein Reserveantibiotikum mit breitem Wirkspektrum, zu veranlassen.

Der zeitliche Verlauf der Leukozytenzahl ist somit als Marker des Sepsisgeschehens geeignet. Einschränkend ist zu beachten, dass operative Eingriffe eine Leukozytenzahlerhöhung durch einen Entzündungsreiz verursachen können (Egger und Geissmann, 2011).

#### **4.2.4 Antibiotikatherapie aufgrund des Keim- und Resistenzspektrums**

In 51,8 % der Behandlungen bei Urosepsis der vorliegenden Studie musste die kalkulierte Antibiotikatherapie komplett abgesetzt und durch ein anderes Antibiotikum ersetzt oder durch einen Kombinationspartner ergänzt werden. Dies geschah, wenn die Antibiotikatherapie nicht resistenzgerecht war, oder die klinische Symptomatik des Patienten sich nicht besserte.

Initial wirksam therapierte Patienten hatten mit einem Median von acht Tagen eine kürzere Stationsaufenthaltsdauer als Patienten, die initial nicht wirksam therapiert wurden. Hier lag der Median bei 12 Tagen. Dieser Unterschied war nach Mann-Whitney signifikant ( $p < 0,001$ ). Eine wirksame initiale Antibiotikatherapie führt dementsprechend zu einer geringeren Krankenhausaufenthaltsdauer.

##### **4.2.4.1 Keimspektrum**

Ursache für die hohe Zahl der Umstellungen der Antibiotikatherapie ist nicht ein verändertes Keimspektrum, sondern vielmehr eine gestiegene Resistenzlage.

Im Vergleich zu bisherigen Verteilungsschätzungen nach Young (2000) hat sich die Häufigkeitsverteilung der urosepsisverursachenden Keime nicht verändert. In den Keimnachweisen der Blutkulturen der Patienten der vorliegenden Studie befanden sich unter den gramnegativen Erregern zu 48,6 % *Escherichia coli*; sonstige Enterobakterien zu 21,7 % und *Pseudomonas aeruginosa* zu 4,3 %. Unter den grampositiven Erregern befanden sich *Staphylococcus aureus* inklusive MRSA zu 8 % und *Enterococcus* spp. zu 0,7 %. In den Urinkulturen wurde *Enterococcus* spp. zu 13,2 % (n = 29) nachgewiesen. Nach Young (2000) wird die Urosepsis überwiegend durch gramnegative Bakterien (*E. coli* 52 %, andere Enterobacteriaceae spp. 22 %, *Pseudomonas aeruginosa* 4 %), seltener durch grampositive Erreger (*Enterococcus* spp. 5 %, *Staph. aureus* 10 %) verursacht. In einer Studie nach Christoph et al. (2005) mit 50 Patienten waren in 20 % der Fälle Enterokokken für die Urosepsis verantwortlich. Der Unterschied der Häufigkeit der Enterokokken im Blut könnte damit zu erklären sein, dass ein Keimnachweis im Blut nicht immer gelingt. In maximal 30–40 % der Sepsisfälle gelingt es einen Erreger in der Blutbahn nachzuweisen. Eine adäquate Befüllung der Blutkulturflaschen ist daher zu beachten, weil die Keimnachweisrate volumenabhängig ist und eine um einen Milliliter geringere Blutbefüllung zu um 3 % falsch negativen Ergebnissen führt (Cockerill et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde bei 83 % der Patienten eine positive Blutkultur nachgewiesen. Ein gleichzeitiger Keimnachweis in Blut- und Urinkultur gelang beispielsweise für *E. coli* in 61 % der Fälle. Ähnliche Keimanzahlen lieferte eine Substudie der GPIU-Studie, in der aus 70 Ländern Europas, Asiens, Afrikas und Amerikas 2003–2013 das Keim- und Resistenzspektrum bei Urosepsis erfasst wurde (Tandoğdu et al., 2015). Lediglich *Pseudomonas aeruginosa* wurde mit einem Anteil von 10 % häufiger nachgewiesen als in der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass kein Ausschluss von primär nicht uropathogenen Erregern, wie Koagulase-negativen Staphylokokken (in Blutkulturen oder anderen Materialien), sowie Hautkeimen (z.B. *Korynebakterien*), erfolgte, da die Codierung durch Begutachtung des behandelnden Arztes erfolgte. Es ist nicht sicher auszuschließen, dass Kontaminationen von Kulturen teilweise in die Erhebung mit eingingen. Für zukünftige Studien könnte ein Ausschluss der Ziffer A41.1 durchaus diskutiert werden. Koagulase-negative Staphylokokken zählen zu den typischen Kontaminationen in Blutkulturen (Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards, 2007).

#### 4.2.4.2 Resistenzlage

Es erfolgte eine Auswertung der gesamten relativen Häufigkeiten der Resistenzen und Sensibilitäten der häufigsten Keime. Rund 45 % der getesteten Isolate zeigten Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ampicillin/Sulbactam. Gegenüber Cefotaxim waren 28 % der Keime resistent. Vergleichsweise niedrig waren die Resistenzen von Piperacillin/Tazobactam mit 16 % und Imipenem/Cilastatin mit 11 %.

Nach Ergebnissen der Studie von Tandođdu et al. (2015) war die Resistenzrate bei einfacher Urosepsis von Aminopenicillin/  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor mit 60 %, Piperacillin/Tazobactam mit 37 %, Cefotaxim 50 % und Ceftazidim 49 % höher als in der vorliegenden Studie. Imipenem und Fluorchinolone hatten eine vergleichbare Resistenzrate. Vergleichbare statistische Erhebungen bezüglich der Resistenzlage bei Urosepsis vor 2012 in der Universitätsklinik Magdeburg gibt es nicht und wären durch die Umstellung auf EUCAST 2012 auch nur bedingt vergleichbar. Das Robert-Koch-Institut liefert Resistenzübersichten. Demnach waren nach der ARS (Antibiotika Resistenz Surveillance) für die Region Nordost (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt) im Jahr 2014 in der Schwerpunkt- und Maximalversorgung aus allen Materialgruppen E. coli-Isolate gegenüber Cipro- und Levofloxacin im Vergleich zur Resistenzrate der vorliegenden Studie nur zu 21 % (n = 1163/5543 und 1160/5530) resistent (Robert-Koch-Institut, a). In der Resistenzübersicht der ARS von E.coli-Stämmen rein aus Blutkulturen war Ciprofloxacin zu 24,3 % resistent (n = 1121/460) und Levofloxacin zu 23,2 % resistent (n = 106/457). Ebenfalls geringere Resistenzraten bezüglich der Chinolone als bei den Urosepsispatienten der vorliegenden Studie wurden im Antiinfektiva Leitfaden des Mikrobiologischen Institutes der Universitätsklinik Magdeburg nach Geginat et al. (2015) dargestellt. Hier waren 2013 ausgewertete E. coli-Isolate (n = 767) bei Harnwegsinfekt (ohne Intensivstation) zu 27 % resistent gegenüber Ciprofloxacin. Somit ist das Resistenzspektrum bei Urosepsis der Klinik nicht von Statistiken mit gemischten Krankheitsbildern, Sepsis aller Genese oder wie folgend gezeigt von einem Harnwegsinfekt abzuleiten. Resistenzstatistiken der Klinik allein zum Krankheitsbild der Urosepsis existieren bis zu dem Zeitpunkt der vorliegenden Studie nicht und sind demnach zukünftig zu empfehlen.



In einer parallelen Studie bezüglich kompliziertem Harnwegsinfekt, die zeitgleich an der Klinik für Urologie an der Universitätsklinik Magdeburg durchgeführt wurde, hatten alle E.coli-Isolate auf Ciprofloxacin eine Resistenzrate von nur 14,3 % (n = 11) und Ampicillin/Sulbactam von 24,7 % (n = 19). Das bedeutet, dass Patienten mit einem Harnwegsinfekt ambulant noch adäquat mit Ciprofloxacin und bei Verdacht auf einen aufsteigenden Harnwegsinfekt mit Ampicillin/Sulbactam versorgt werden können. In den mikrobiologischen Befunden der Urinkulturen der Urosepsispatienten der vorliegenden Studie war der Hemmstoffnachweis häufig positiv. Eine antibiotische Vorbehandlung einiger Patienten und folgende Einweisung in die Universitätsklinik nach Symptomverschlechterung durch Resistenz ist somit ein vorstellbarer Hergang. Des Weiteren ist in einigen Fällen davon auszugehen, dass die Urinproben nach Erstgabe des Antibiotikums entnommen wurden. In einer multinationalen Studie konnte gezeigt werden, dass die Resistenzraten von Erregern, die eine Urosepsis verursachten, signifikant (Likelihood ratio < 0.05) höher waren, als die Erreger, die nicht septische Harnwegsinfektionen verursachten (Tandoğdu et al., 2015). Dadurch ergibt sich das unterschiedliche Resistenzmuster und schlussfolgernd eine andere antimikrobielle Therapieempfehlung bei kompliziertem Harnwegsinfekt und Urosepsis.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Resistenzrate der relevantesten Antibiotika (s. Kapitel 3.6.3) gegenüber E. coli von 2012 auf 2013 stieg, mit Ausnahme von Piperacillin/Tazobactam und den Carbapenemen. 2014 sank die Resistenzrate der Antibiotika, mit Ausnahme der Fluorchinolone, deutlich und sogar unter die von 2012. Die niedrige Resistenzlage von Imipenem/Cilastatin und Meropenem blieb über die Jahre gleich. Bei Piperacillin/Tazobactam fiel bereits 2013 die Resistenzrate. Bezüglich Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin zeigen sich beim ARS Projekt ähnliche Trends.

#### **4.2.4.3 Multiresistenzen**

Bezogen auf die Keimzahl waren insgesamt 12,7 % (n = 37) der Keime ESBL-bildende 3-MRGN, ESBL-bildende Keime ohne Multiresistenz oder MRSA. Seit 2012 sollte nach Angaben des Mikrobiologischen Institutes ESBL nicht mehr zu den multiresistenten Keimen gezählt werden. Im August 2013 war der letzte ESBL-

bildende Keim auf den mikrobiologischen Befunden detektiert. Somit waren 7,9 % (n = 23) aller befundeten Keime multiresistent.

Bezogen auf die Patientenzahl hatten fast ein Viertel der Patienten auf Normalstation mindestens einen ESBL-bildenden 3-MRGN, einen ESBL-bildenden Keim ohne Multiresistenz oder einen MRSA im Blut, Urin oder Abstrich; auf Intensivstation nur 14,3 % (n = 2/14) der Patienten. Multiresistente und ESBL-bildende Keime scheinen also nicht zwangsläufig einen schwereren Verlauf der Sepsis und dadurch Intensivpflichtigkeit zu bedingen.

Im Blut waren 8 % (n = 11) der Keime multiresistent. Dies liegt deutlich unter dem Bundesdurchschnitt (Statista, 2013). Nach einer Studie von Tandođdu et al. (2015) waren bei Urosepsispatienten 45% der Enterobacteriaceae und 21% von *P. aeruginosa* multiresistent.

In der vorliegenden Studie traten 2013 erstmals seit Beginn des Untersuchungszeitraumes 3-MRGN auf. Diese beinhalten zusätzlich zu der Resistenz gegenüber Piperacillinen und Cephalosporinen weitere Resistenzmechanismen gegenüber Fluorchinolonen. 2014 sank die Zahl der 3-MRGN wieder stark.

In den Jahren vor dem Untersuchungszeitraum kam es zu einem hohen Anstieg der multiresistenten Keime. Das ARS Projekt des Robert-Koch-Institutes beschreibt eine Zunahme an multiresistenten (3-MRGN) *Escherichia coli* von 5,1 % in 2008 auf 7,7 % in 2012 für Normal- und Intensivstation. Auf Normalstation stieg die Resistenz der *E. coli*-Isolate nach dem ARS-Projekt 2012 auf 2013 und 2014 blieb die Resistenzrate stabil. Auf Intensivstation stieg sie 2014 auf 11,5 % (Robert-Koch-Institut, b).

Aufgrund der Tatsache, dass die Resistenzrate der Fluorchinolone in der vorliegenden Studie von 2012 auf 2013 anstieg und seit 2014 abfiel, lässt sich schlussfolgern, dass durch steigende Bekanntheit der Problematik der Antibiotikaresistenz bei Hausärzten und Urologen ein Umdenken und verändertes Verhalten hinsichtlich Wirkstoffwahl und Verordnungshäufigkeit stattfand. So ist anzunehmen, dass seit einiger Zeit bei Harnwegsinfekten vermehrt Fosfomycin verordnet wird, weil Fosfomycin nach S3-Leitlinie von 2010 als Einmalgabe als Mittel der Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen gilt (AWMF, 2010). In einer laborbasierten Beobachtungsstudie wurde die Sensibilität von Fosfomycin gegenüber ESBL bei Harnwegsinfekt nachgewiesen

(Kresken et al., 2014). Die S3-Leitlinie von 2010 bezüglich unkomplizierter Zystitis empfiehlt, solange therapeutische Alternativen mit vergleichbarer Effizienz und akzeptablem Nebenwirkungsspektrum bestehen, Fluorchinolone und Cephalosporine, aufgrund der Gefahr der Selektion multiresistenter Erreger, nicht als Antibiotikum der ersten Wahl einzusetzen. Vorrangegangene Empfehlungen haben sich mit der S3-Leitlinie von 2017 nicht geändert (AWMF, 2017). Inwieweit ambulante antibiotische Vorbehandlungen der Patienten dieser Studie anhand dieser Leitlinie orientiert waren ist unklar. In der S3-Leitlinie von 2010, sowie 2017 wurde leider der Bezug zum alten Patienten außer Acht gelassen. So besteht nach Heppner et al. (2016) die Gefahr der unreflektierten Übertragung. Bei Harnwegsinfekt muss mit einer hohen Rate chinolonresistenter Bakterien gerechnet werden (Nicoletti et al., 2010), wobei Männer häufiger ciprofloxacinresistente E.coli-Stämme tragen als Frauen (Hof et al., 2012). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass in der Universitätsklinik häufiger Männer mit einer entwickelten Urosepsis vorstellig wurden. Ein weiterer möglicher Grund für die Resistenzentwicklung könnte der hohe Konsum von Fleisch sein, der mit resistenten Keimen besiedelt ist. Im Fleischatlas 2016 wurde der bundesweite Vergleich der Essgewohnheiten dargestellt (Heinrich-Böll-Stiftung, 2016). Danach verzehren in Sachsen-Anhalt die Männer im Durchschnitt 164 Gramm tierische Lebensmittel pro Tag und die Frauen 95 Gramm pro Tag. Die Frauen gehörten damit im Vergleich der Bundesländer zu der Gruppe mit dem höchsten und die Männer mit dem zweithöchsten Verzehr. Das Bundesinstitut für Risikobewertung bestätigte 2015 in einer Pressemitteilung, dass resistente Keime über kontaminiertes rohes Fleisch wegen mangelnder Hygiene von Küchenutensilien von Verbrauchern aufgenommen werden können (BfR, 2015). Dass ESBL-bildende Bakterien von Nutztieren und Lebensmitteln zu Infektionen bei Menschen führen können, belegen nach dem BfR Vergleiche der Verteilung von Resistenzgenen. Allerdings kann bislang noch nicht quantifiziert werden in welchem Ausmaß. Nach dem BfR stieg in der Putenfleischkette die Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen von 37,4 % im Jahr 2012 auf 40,6 % im Jahr 2014 an. Im nationalen Resistenzmonitoring wurde 2014 vom BfR nach einem jahrelangen Anstieg der Resistenzraten kein weiterer Anstieg gegenüber Cephalosporinen bei E. coli beobachtet. Der Anteil der ESBL- bzw. AmpC-bildenden Keime, die als problematisch gelten, sank in E. coli-Isolaten aus der Putenfleischkette von 3,2 % im Jahr 2013 auf 2,6 % im Jahr 2014. Darüber hinaus wurde 2014 bei keinem

untersuchten Isolat eine Carbapenemase gefunden. Grund für den Rückgang der Resistenzen soll eine Veränderung im Ordnungsverhalten der deutschen Nutztierärzte sein. Der Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft ist dadurch rückläufig, sodass antibiotikaresistente Keime in der Lebensmittelkette nicht weiter zunehmen. Somit zeigt sich im Laufe der Jahre 2012–2014 ein paralleler Trend der Resistenzen des Patientenkollektives dieser Studie und der Daten über die tierische Lebensmittelindustrie.

#### **4.2.4.4 Antibiotikaeinsatz im Untersuchungszeitraum**

Das Erregerspektrum einer Urosepsis ist nicht mit dem bei Sepsis durch Pneumonie oder Haut-/ Weichteilinfekt gleichzusetzen. Die Pathogenese einer Urosepsis ist fast immer durch einen Harnwegsinfekt bedingt. Im Gegensatz zum Harnwegsinfekt besteht ihr Erregerspektrum jedoch zu einem höheren Anteil auch aus anderen Keimen als *E. coli*. Bei einem klinisch septischen Patienten muss zunächst ein Antibiotikum kalkuliert angesetzt werden, welches das gesamte potenzielle Erregerspektrum abdecken kann. Wenn die infektiologische Genese noch nicht ganz sicher geklärt ist, sind Resistenzstatistiken und Leitlinien zur Sepsis und Harnwegsinfektion zu berücksichtigen. Seit 2018 wird die Urosepsis separat in der S2k-Leitlinie zur „Kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ erwähnt (AWMF, 2018).

Im Untersuchungszeitraum wurden am häufigsten Piperacillin/Tazobactam ( $n = 54$ ), Ciprofloxacin ( $n = 23$ ), Ampicillin/Sulbactam ( $n = 19$ ) und Imipenem/Cilastatin ( $n = 17$ ) als kalkuliertes Antibiotikum verabreicht, gefolgt von Cefotaxim ( $n = 10$ ). Ceftazidim wurde nur einmal verordnet.

Im Antiinfektivleitfaden der Universitätsklinik Magdeburg wird bereits seit 2012 als erste Wahl zur kalkulierten Therapie der Sepsis Piperacillin/Tazobactam  $3 \times 4,5$  g i.v. oder alternativ Meropenem  $3 \times 1$  g i.v. für 7–10 Tage empfohlen. Bei schwerer Sepsis und septischem Schock wird seitdem eine Kombinationstherapie mit Levofloxacin  $2 \times 500$  mg i.v. empfohlen.

Es ist nicht dokumentiert, wann im Verlauf des Aufenthaltes die Diagnose der Urosepsis gestellt wurde. Es ist aber anzunehmen, dass bei einigen anfangs nur der Verdacht eines (komplizierten) Harnwegsinfektes bestand, da die Diagnose der Sepsis, insbesondere bei geriatrischen Patienten, nicht immer sicher zu stellen ist

(Heppner et al., 2016). Somit wurden anfangs öfter Antibiotika mit kleinerem Wirkspektrum und Wirkstärke, wie Ampicillin/Sulbactam und Ciprofloxacin, gewählt. Keines der beiden erfolgte in Kombinationstherapie mit einem anderen Antibiotikum.

Eine Absetzung des kalkulierten Antibiotikums erfolgte bei Ampicillin/Sulbactam in 68 % (n = 13/19) der Einsätze. Piperacillin/Sulbactam wurde in 43 % (n = 23/54) der Einsätze abgesetzt, Ciprofloxacin in 48 % (n = 11/23), Imipenem/Cilastatin zu 24 % (n = 4/17) und Cefotaxim zu 40 % (n = 4/10). Gründe dafür waren eine mangelnde Besserung der klinischen Symptome und Resistenzen. Ampicillin/Sulbactam scheint also am wenigsten wirksam gewesen zu sein und ist somit als kalkuliertes Antibiotikum bei Urosepsis in der Maximalversorgung nicht zu empfehlen.

Des Weiteren muss der mögliche Einfluss einer zu niedrigen Dosierung der Antibiotika im Untersuchungszeitraum berücksichtigt werden. 2012–2014 wurde Ampicillin/Sulbactam (Unacid) 2 x 1,5 g pro Tag gegeben, seit Einführung der pharmakologisch-mikrobiologischen Visite nach Beendigung des Untersuchungszeitraumes dieser Studie bis zu 3 x 3 g, je nach Nierenfunktion.

#### **4.2.4.5 Resultierende Antibiotikaempfehlung**

Es konnte keine valide Schlussfolgerung gezogen werden, welches Antibiotikum als kalkuliert eingesetztes Therapeutikum einen signifikanten Unterschied in der Einflussstärke und prozentualen Veränderung auf den Leukozytenverlauf hatte. Grund dafür könnte eine zu kleine Fallzahl sein. Der Bezug zum behandelten Erreger, sowie der individuelle Verlauf der Leukozytenzahlen wurde außer Acht gelassen.

Nach Erkenntnis des vorherrschenden Keim- und Resistenzspektrums der vorliegenden Studie ist bei Verdacht einer Urosepsis das durch den Antiinfektiva-Leitfaden bei Sepsis empfohlene Piperacillin/Tazobactam am wirksamsten und auch aufgrund seiner hohen Wirkstärke als kalkuliertes Antibiotikum zu empfehlen. Dies gilt vorrangig für die Region Magdeburg, da die Resistenzen regional variieren können. Ein bundesweiter Trend ist jedoch zu vermuten, da sich die Empfehlung auch in anderen Studien widerspiegelt. Demnach kommen in einer Übersichtsarbeit von Heppner et al. (2016) folgende Antibiotika für die initiale Therapie zum Einsatz:

Acylaminopenicilline mit Beta-Laktamase-Inhibitor (z.B. Piperacillin/Combactam oder Tazobactam 3 x 4,5 g i.v.), Cephalosporine der Gruppe 3 (zB. Cefotaxim), alternativ bei Unverträglichkeit Fluorchinolone mit hoher Urinausscheidung oder ein Carbapenem. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. empfiehlt zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bei ambulant erworbener Urosepsis Aminopenicilline, Fluorchinolone Gruppe 2/3 und Cephalosporine Gruppe 3a und Carbapeneme Gruppe 2 (Bodmann et al., 2010). Nach der S2k-Leitlinie zur Sepsis von 2010 wird bei der Diagnose Sepsis empfohlen, ein Pseudomonas-wirksames Antibiotikum anzuwenden (Reinhart et al., 2010). Genannt werden Piperacillin, Cephalosporine der Gruppe 3/4 (Ceftazidim oder Cefepim) oder Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem) unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster. Die S2k-Leitlinie zur „Kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ von 2018 empfiehlt bezüglich Urosepsis eine Therapie mit Cephalosporinen der Gruppen 3 oder 4. Alternativen sind ein Acylaminopenicillin/BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam) oder ein Cephalosporin/BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) oder der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) (AWMF, 2018).

Mit Beginn der pharmakologischen Visite, nach Beendigung dieses Untersuchungszeitraumes, wurde von Ciprofloxacin auf Levofloxacin umgestellt, da zweiteres auch bei Pneumokokken wirksam ist, wenn der Verdacht der Sepsis aufgrund von Pneumonie noch nicht ausgeschlossen wurde. Außerdem hat Levofloxacin eine höhere Elimination über die Niere. Fluorchinolone als Monotherapie sind jedoch aufgrund hoher Resistenzlage zur Therapie der Urosepsis in einem Haus der Maximalversorgung, wie der Universitätsklinik, nicht zu empfehlen. Die Sepsis-Leitlinie verweist diesbezüglich auf die steigende Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas. Ampicillin/Sulbactam ist ebenfalls aufgrund einer hohen Resistenzrate nicht zu empfehlen. Cefotaxim hat zwar mit 72 % eine gute Sensibilität, ist jedoch nicht gegen Enterokokken und Pseudomonaden wirksam. Ceftazidim muss nach Sepsis-Leitlinie mit einer Substanz im grampositiven Wirkungsbereich kombiniert werden. Des Weiteren ist die intrinsische Wirkstärke der Penicilline und Carbapeneme besser als die der Cephalosporine. Carbapeneme haben weiterhin eine hohe Sensibilität und sollten daher als Reserveantibiotika nur in schwerwiegenden Fällen eingesetzt werden.

Eine Kombinationstherapie bei Urosepsis scheint generell nicht nötig zu sein. Demnach konnte die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid nach der Sepsis-Leitlinie genau so wenig belegt werden, wie die Überlegenheit einer Kombination von Beta-Laktam-Antibiotikum und Fluorchinolon. In der MAXSEP-Studie konnte kein Zusatznutzen bei der Verwendung einer dualen empirischen Antibiotika-Therapie (Meropenem vs. Meropenem plus Moxifloxacin) erzielt werden (Brunkhorst et al., 2012). Nach Tandođdu et al. (2015) ergab auch die Kombination unterschiedlicher Antibiotikagruppen (Carbapenem ausgeschlossen) Resistenzraten von 20 % und höher.

Für die MRSA-Therapie empfiehlt die Sepsis-Leitlinie Linezolid (oder Daptomycin bei unklarer Genese) (Reinhart et al., 2010). Bei multiresistenten Keimen ist eine initiale adäquate antimikrobielle Therapie von essentieller Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf (Pletz et al., 2015).

#### **4.2.4.6 Modifizierte Antibiotikaempfehlung bei Vorhandensein bestimmter Faktoren**

Beim Vergleich der vorkommenden Keime war insbesondere ein häufigeres Auftreten von Candida bei intensivmedizinisch hospitalisierten Patienten festzustellen. Sechs von sieben im Blut nachgewiesenen Candida spp. stammten von Patienten, welche auf Intensivstation lagen.

Candida kam gehäuft bei Diabetikern vor, wurde ausnahmslos nosokomial erworben und führte zu längeren Liegezeiten. Teils erfolgte ein erneuter Anstieg der Leukozytenzahl. Die Candida-Besiedelung kann durch eine lange Antibiotikatherapie bedingt worden sein. Bei beschriebener Risikogruppe und erneuter Verschlechterung der Klinik ist demnach eine Candida-Sepsis in Betracht zu ziehen. Initial zu Beginn der Antibiotikatherapie ist jedoch nach S2k-Leitlinie zur Sepsis von 2010 die prophylaktische Gabe eines Antimykotikums nicht empfohlen (Reinhart et al., 2010). Da in einigen Fällen Candida albicans nicht als pathogenetisch relevant, sondern als Kontaminante zu bewerten sein kann, sollte die Bewertung der antimykotischen Therapie mit Vorsicht erfolgen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass Echinocandine kaum im Urin ausgeschieden werden, und daher die Bewertung als „wirksam“ in Bezug auf die Harnwege als fraglich betrachtet werden kann.

Des Weiteren gibt die S2k-Leitlinie zur Sepsis an, dass bei neutropenischen Patienten Antimykotika bei unklarem Fieber dann eingesetzt werden sollten, wenn eine kalkulierte Antibiotikatherapie nach 72 – 96 Stunden erfolglos war und der klinische Zustand des Patienten sich verschlechtert. Beachtet werden muss, dass *Candida* spp. als Biofilmbildner und/ oder nach mehrfacher antibiotischer Vor-Therapie häufig an Kathetern im Urin nachweisbar ist. Dies repräsentiert normalerweise keine Infektion und daher wurde bisher kein signifikanter Nutzen einer antimykotischen Therapie dokumentiert. Allein die Entfernung des Katheters reinigt den Urin von *Candida* in 40 % der Fälle (Ruhnke et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurden keine Kriterien festgelegt, wann ein *Candida*-Nachweis im Urin als gesicherter Infektionserregernachweis zu betrachten war.

Diabetiker sind durch ihre krankheitsbedingte Immunschwäche und Glukosurie anfälliger für eine Bakteriurie. Auch wenn der Vergleich der Keime bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern keine statistische Signifikanz zeigte, zeichnete sich dennoch ein Trend ab ( $p = 0,062$ ). *Aerococcus* *urinae* wurde bei Diabetikern häufiger nachgewiesen ( $p = 0,101$ ). Da dieser Keim mit einem Penicillin gut behandelbar ist, ergibt sich keine andere Therapiekonsequenz für Diabetiker. Bereits seit Ende des Untersuchungszeitraumes wird Piperacillin/Tazobactam bei Sepsis als kalkuliertes Antibiotikum bevorzugt verabreicht. In der S3-Leitlinie zu Harnwegsinfektionen von 2010 wird beschrieben, dass sich das Erregerspektrum von Diabetikern nicht grundsätzlich von dem bei Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus unterscheidet (AWMF, 2010). Die S3-Leitlinie zu Harnwegsinfektionen von 2017 bestätigt, dass die antimikrobielle Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis und unkomplizierten Pyelonephritis von Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen der Therapieempfehlung für Patienten ohne Diabetes mellitus entspricht (AWMF, 2017).

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bestimmte Komplikationsfaktoren unterschiedliche Keimbesiedelungen begünstigen.

Diesbezüglich zeigten Patienten mit einem Implantat im Harntrakt (Katheter) einen signifikanten Unterschied in der Keimhäufigkeit von *Proteus mirabilis* ( $p = 0,035$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Implantat. So wurden bei Patienten mit einem Implantat häufiger *Proteus mirabilis* nachgewiesen ( $n = 17$ ) als bei Patienten ohne Implantat



(n = 9). Somit haben Implantatträger ein relatives Risiko von 1,544 eine Infektion mit *Proteus mirabilis* zu erlangen. Eine Erklärung hierfür könnte ein physikalischer Resistenzmechanismus sein, da *Proteus mirabilis* einen Biofilm bilden kann (Jacobsen und Shirliff, 2011). Darüber hinaus werden beim Katheterwechsel Keime abgestreift, welche sich unmittelbar am neuen Schlauch absetzen. Die Minimale Hemmkonzentration in Biofilmen ist 10–100-fach erhöht. Um den von *Pseudomonas aeruginosa* verursachten Biofilm zu eliminieren, wurden in einer Studie hohe Dosen von Antibiotika benötigt (Goto et al., 1999). Neben Goto et al. zeigte eine weitere Studie, dass Fluorchinolone eine abtötende Wirkung gegen die Zellen des Biofilms haben (Kumon, 2000). Piperacillin/Tazobactam war in den getesteten Isolaten zu 100 % sensibel gegenüber *Proteus mirabilis* und ist somit bei Patienten mit harnableitendem Katheter als kalkuliertes Antibiotikum zu empfehlen. Bei einem Anstieg der Leukozytenzahl an Tag 1 besteht die Möglichkeit einer Therapieresistenz aufgrund eines Biofilms und dementsprechend ist dann zu überlegen, ein Fluorchinolon, wie Levofloxacin, mit einer Sensibilität von 71 % gegenüber *Proteus mirabilis* zusätzlich zu verordnen. Im Unterschied dazu wurden in einer Studie von 2010 bei Patienten mit chronischer Katheterapplikation vor allem grampositive Bakterien nachgewiesen (Chin et al., 2011).

*Escherichia coli* dagegen wurde bei Implantatträgern weniger nachgewiesen (n = 30) als bei Patienten ohne Implantat (n = 71). Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). Somit haben Implantatträger ein relatives Risiko von 0,513 eine Infektion mit *Escherichia coli* zu erlangen. Ursächlich könnte hier eine erhöhte Keimeliminierung von *E. coli* über einen harnableitenden Katheter sein.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,049$ ) in der Keimhäufigkeit von *Escherichia coli* nach Prostatastanzbiopsie. So hatten die behandelten Urosepsispatienten aufgrund einer vorangegangenen Prostatastanzbiopsie ein siebenfach höheres Risiko mit *E. coli* infiziert worden zu sein. In einer US-amerikanischen retrospektiven Studie wurden 25 von 1000 Patienten, die sich einer Prostatastanzbiopsie unterzogen hatten, mit einem Infekt der Harnwege vorstellig. Bei 75 % der Urosepsispatienten war ein chinolon-resistenter *E. coli* für die Infektion verantwortlich (Pinkhasov et al., 2012).

Im Ergebnis dieser Studie kam *E. coli* bei Patienten mit einem Konkrement im Harntrakt öfter vor als bei Patienten ohne diese Faktoren ( $p = 0,001$ ). In einer Studie von Barr-Beare et al. (2015) wurde *E. coli* in Calciumoxalat-Nierensteinen

identifiziert. Piperacillin/Tazobactam war zu 62 % sensibel gegenüber E. coli-Isolaten und ist somit bei Patienten mit Konkrement und vorrangigere Prostatatanzbiopsie als kalkuliertes Antibiotikum zu empfehlen. Aufgrund von 38 % resistenten Isolaten ist jedoch an Tag 1 auf einen Anstieg der Leukozyten zu achten, bei dem zu überlegen ist, die Antibiotikatherapie auf Imipenem/Cilastatin, das zu 100 % gegenüber E. coli sensibel war, zu eskalieren.

Alle diese Überlegungen der modifizierten Antibiotikatherapie sind aufgrund der kleinen Fallzahl als Trend zu betrachten und sind in jeder Region zu überprüfen.

Durch die nach Beendigung dieser Studie auf der urologischen Station eingeführte wöchentliche pharmakologisch-mikrobiologische-Visite können Wirkspektrum, Wirkstärke, optimale Dosierung, Interaktionspotential und sinnvolle Kombinationspartner der Antibiotika-Therapie diskutiert werden.

#### **4.3 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie bieten Ansatzpunkte für weiterführende Erhebungen zur antibiotischen Therapie. Eine Überwachung der Entwicklung der Resistenzlage wäre für die zukünftige Therapie von Urosepsispatienten förderlich. Nach Beendigung dieser Studie wurde die wöchentliche pharmakologische Visite eingeführt. Aufgrund derer wurden kalkulierte Antibiotika überdacht und Dosierungen erhöht. Es könnte verglichen werden, ob sich durch die Veränderungen in der antimikrobiellen Therapie die Geschwindigkeit der Patientengenesung, gemessen an der Leukozytenzahl, verbessert hat. Ob die Pharmakologische Visite die Resistenzrate von nosokomial erworbenen Keimen beeinflusst hat, wäre ein interessanter Aspekt für eine weitere Studie. Die infektionsepidemiologische Variabilität ist hoch. So kann es regional und selbst innerhalb eines Hauses große Unterschiede hinsichtlich Erreger- und Resistenzspektrum geben. Statistiken dahingehend sollten daher nach Empfehlung der S2k-Leitlinie für Sepsis für jede Station eines Krankenhauses einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen kommuniziert werden. Die vorliegende Studie wurde in einer interdisziplinären Konferenz zwischen Urologen, Mikrobiologen und Pharmakologen der Universitätsklinik Magdeburg vorgestellt und ein Dialog und Wissensaustausch eröffnet. Einer engen Zusammenarbeit zwischen Hausärzten/ Geriatrern/ Urologen und der Klinik für Urologie/ Intensivmedizin, sowie Mikrobiologie, Hygiene, klinischer Infektiologie und Pharmakologie kommt in Anbetracht der infektiologischen Probleme der Zukunft eine hohe Bedeutung zu.

## 5. Zusammenfassung

Hohe Resistenzraten gängiger Antibiotika erschweren in der Urologie zunehmend die erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen des Harntraktes.

Diese retrospektive Studie umfasst klinische sowie mikrobiologische Daten von 141 Patienten, welche zwischen 2012 und 2014 an der Universitätsklinik für Urologie Magdeburg aufgrund einer Urosepsis behandelt wurden. Die Codierung erfolgte anhand der Sepsiskriterien der DSG. Die Resistogramme der Keime in Blut- und Urinkulturen wurden mittels Vitek® 2 AST Karten erstellt. Die Keimzählung und Resistenzstatistik wurde nach CLSI Leitlinie erstellt. Die Keimasservation aus dem Urin erfolgte mittels Katheter.

Zusammenfassend zeigten rund 45 % der getesteten Isolate Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin/Levofloxacin und Ampicillin/Sulbactam. Cefotaxim war zu 28 % resistent. Vergleichsweise niedrig waren die Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam mit 16 % und Imipenem/Cilastatin mit 11 %. Während 2013 noch ein Anstieg der Resistenzen beobachtet wurde, kam es seit 2014 zu einem Abfall. 8 % (n = 11) der Keime im Blut waren multiresistent. In den Blutkulturen wurde *E. coli* zu 48,6 % (n = 67) nachgewiesen, sonstige Enterobakterien zu 21,7 % (n = 30) und *Staph. aureus* inkl. MRSA zu 8 % (n = 11). Nosokomial erworbene *Candida*-Infektionen wurden vermehrt bei intensivmedizinisch betreuten Patienten festgestellt. Während bei Patienten mit einem harnableitenden Dauerkatheter vermehrt *Proteus mirabilis* nachgewiesen wurde, wurde bei Patienten mit Prostatastanzbiopsie oder Konkrementen in erster Linie *E. coli* nachgewiesen. Die Sterberate lag bei 4,2 %. Ein Anstieg der Leukozytenzahl nach einem stationären Tag wies darauf hin, dass die initiale antibiotische Therapie nicht wirksam war.

In der vorliegenden Studie zeigt sich keine Veränderung des Keimspektrums bei Urosepsis, sondern eine hohe Resistenz gegen orale Antibiotika. Piperacillin/Tazobactam ist aufgrund seiner guten Sensibilität, Wirkstärke und breiten Abdeckung zur kalkulierten Therapie zu empfehlen. Bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik ist an eine *Candida* Infektion zu denken. Bei Patienten mit einem harnableitenden Katheter wird eine Kombinationstherapie mit Levofloxacin empfohlen. Bei Konkrement oder Urosepsis bei vorangegangener Prostatabiopsie ist die Antibiotikatherapie gegebenenfalls auf Imipenem/Cilastatin zu eskalieren. Multiresistente Keime zeigten sich als weniger problematisch und hatten einen geringeren Einfluss auf den Krankheitsverlauf als erwartet. Der Verlauf der

Leukozytenzahl kann als Marker zur Einschätzung der Effektivität der kalkulierten Antibiotikatherapie verwendet werden.

Eine weiterführende Überwachung der Resistenzlage sowie ein interdisziplinärer Dialog sind für die Sicherung einer adäquaten antimikrobiellen Therapie der Urosepsis notwendig.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Angus, D.C.**, Pereira, C.A.P., Silva, E., 2006. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 6, 207–212.
2. **AWMF**, 2010. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html> (zitiert am 17.4.2016).
3. **AWMF**, 2017. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044I\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf) (zitiert am 20.09.2018).
4. **AWMF**, 2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018-1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf) (zitiert am 20.09.2018).
5. **BARMER GEK Krankenkasse** - Gesundheitsreport 2013, URL: [https://firmenangebote.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Firmenangebote/Gesundheitsangebote-fuer-Beschaefigte/Gesundheit-im-Unternehmen/Gesundheitsfakten/Gesundheitsreport/Gesundheitsreports-2013\\_\\_PDF/Gesundheitsreport-2013.html](https://firmenangebote.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Firmenangebote/Gesundheitsangebote-fuer-Beschaefigte/Gesundheit-im-Unternehmen/Gesundheitsfakten/Gesundheitsreport/Gesundheitsreports-2013__PDF/Gesundheitsreport-2013.html) (zitiert am 06.04.2016).
6. **Barr-Beare, E.**, Saxena, V., Hilt, E.E., Thomas-White, K., Schober, M., Li, B., Becknell, B., Hains, D.S., Wolfe, A.J., Schwaderer, A.L., 2015. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits. *PloS One* 10, e0139575. doi:10.1371/journal.pone.0139575
7. **Berger, I.**, Wildhofen, S., Lee, A., Ponholzer, A., Rauchenwald, M., Zechner, O., Stackl, W., Madersbacher, S., 2009. Emergency nephrectomy due to severe urosepsis: a retrospective, multicentre analysis of 65 cases. *BJU Int.* 104, 386–390. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08414.x
8. **BfR**. Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft rückläufig, Antibiotikaresistenzen stagnieren. URL: [http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2015/32/einsatz\\_von\\_antibiotika\\_in\\_der\\_landwirtschaft\\_ruecklaeufig\\_antibiotikaresistenzen\\_stagnieren-195493.html](http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2015/32/einsatz_von_antibiotika_in_der_landwirtschaft_ruecklaeufig_antibiotikaresistenzen_stagnieren-195493.html) (zitiert am 14.04.2016)
9. **Blatteis, C.M.**, 2012. Age-dependent changes in temperature regulation - a mini review. *Gerontology* 58, 289–295. doi:10.1159/000333148
10. **Bodmann KF**, Grabein B: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. *Chemotherapy J.* 2010, 19: 179-255.

- 11. Bone, R.C.**, Fisher, C.J., Clemmer, T.P., Slotman, G.J., Metz, C.A., Balk, R.A., 1989. Sepsis syndrom: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit. Care Med.* 17, 389–393.
- 12. Braun, J.-P.**, Kumpf, O., Deja, M., Brinkmann, A., Marx, G., Bloos, F., Kaltwasser, A., Dubb, R., Muhl, E., Greim, C., Bause, H., Weiler, N., Chop, I., Waydhas, C., Spies, C., 2013. The German quality indicators in intensive care medicine 2013--second edition. *Ger. Med. Sci. GMS E-J.* 11, Doc09.  
doi:10.3205/000177
- 13. Brunkhorst, F.M.**, Oppert, M., Marx, G., Bloos, F., Ludewig, K., Putensen, C., Nierhaus, A., Jaschinski, U., Meier-Hellmann, A., Weyland, A., Gründling, M., Moerer, O., Riessen, R., Seibel, A., Ragaller, M., Büchler, M.W., John, S., Bach, F., Spies, C., Reill, L., Fritz, H., Kiehntopf, M., Kuhnt, E., Bogatsch, H., Engel, C., Loeffler, M., Kollef, M.H., Reinhart, K., Welte, T., German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet), 2012. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307, 2390–2399.  
doi:10.1001/jama.2012.5833
- 14. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit**, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.
- 15. Bundesministerium für Gesundheit:** Deutsche Antibiotika-Resistenz-strategie (DART). Berlin: Bundesministerium für Gesundheit 2011. URL: [www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche\\_Antibiotika\\_Resistenzstrategie\\_DART\\_110331.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf) (zitiert am 29.03.2016).
- 16. Bundesministerium für Gesundheit:** Deutsche Antibiotika-Resistenz-strategie (DART). Berlin: Bundesministerium für Gesundheit 2008. URL: [http://www.antiinfektiva-surveillance.de/files/xxx\\_deutscheantibiotikaresistenzstrategie.pdf](http://www.antiinfektiva-surveillance.de/files/xxx_deutscheantibiotikaresistenzstrategie.pdf) (zitiert am 18.09.2018)
- 17. Charlson, M.E.**, Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383.
- 18. Chin, B.S.**, Kim, M.S., Han, S.H., Shin, S.Y., Choi, H.K., Chae, Y.T., Jin, S.J., Baek, J.-H., Choi, J.Y., Song, Y.G., Kim, C.O., Kim, J.M., 2011. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 52, e50-55.

doi:10.1016/j.archger.2010.05.011

**19. Christoph, F.,** Weikert, S., Müller, M., Miller, K., Schrader, M., 2005. How septic is urosepsis? Clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies. *World J. Urol.* 23, 243–247. doi:10.1007/s00345-005-0002-x

**20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document M39-A3 (ISBN 1-56238-692-1). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2009.

**21. Cockerill, F.R.,** Wilson, J.W., Vetter, E.A., Goodman, K.M., Torgerson, C.A., Harmsen, W.S., Schleck, C.D., Ilstrup, D.M., Washington, J.A., Wilson, W.R., 2004. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 38, 1724–1730. doi:10.1086/421087

**22. Curcio, D.,** 2014. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? *Curr. Clin. Pharmacol.* 9, 27–38.

**23. Dellinger, R.P.,** Carlet, J.M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., Gea-Banacloche, J., Keh, D., Marshall, J.C., Parker, M.M., Ramsay, G., Zimmerman, J.L., Vincent, J.-L., Levy, M.M., 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 30, 536–555. doi:10.1007/s00134-004-2210-z

**24. Dellinger, R.P.,** Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R., Osborn, T.M., Nunnally, M.E., Townsend, S.R., Reinhart, K., Kleinpell, R.M., Angus, D.C., Deutschman, C.S., Machado, F.R., Rubenfeld, G.D., Webb, S., Beale, R.J., Vincent, J.-L., Moreno, R., Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup, 2013. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 39, 165–228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8

**25. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.** Kriterienkatalog DSG. URL: <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Kriterienkatalog+DSG?sid=15tmA5FZUSKXK64SDwfJHg&iid=2>. Letztes Update am 30.06.2010 (zitiert am 24.03.2016).

**26. Doi, K.,** 2016. Role of kidney injury in sepsis. *J. Intensive Care* 4, 17. doi:10.1186/s40560-016-0146-3

- 27. Dreger, N.M.**, Degener, S., Ahmad-Nejad, P., Wöbker, G., Roth, S., 2015. Urosepsis-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 112, 837–848. doi:10.3238/arztebl.2015.0837
- 28. Egger, M.**, Geissmann, D., 2011. Fieber und Entzündungszeichen beim operierten Patienten. *Schweiz Med Forum* 11(40), 701–706. URL: <http://medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2011/2011-40/2011-40-215.pdf> (zitiert am 02.03.17)
- 29. Engel, C.**, Brunkhorst, F.M., Bone, H.-G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., Gruendling, M., Huhle, G., Jaschinski, U., John, S., Mayer, K., Oppert, M., Olthoff, D., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Stuber, F., Weiler, N., Welte, T., Bogatsch, H., Hartog, C., Loeffler, M., Reinhart, K., 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 33, 606–618. doi:10.1007/s00134-006-0517-7
- 30. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards**, Seifert, H., Abele-Horn, M., Fätkenheuer, G., Glück, T., Jansen, B., Kern, W.V., Mack, D., Plum, G., Reinert, R.R., Roos, R., Salzberger, B., Shah, P.M., Ullmann, U., Weiß, M., Welte, T., Wisplinghoff, H., Mauch, H. (Eds.), 2007. *Blutkulturdiagnostik: Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I*, 2. Aufl. ed, MiQ. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- 31. Fleischmann, C.**, Thomas-Rueddel, D.O., Hartmann, M., Hartog, C.S., Welte, T., Heublein, S., Heublein, S., Dennler, U., Reinhart, K., 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 113, 159–166. doi:10.3238/arztebl.2016.0159
- 32. Geginat, G.**, Lange, S., Lodes, U., Malfertheiner, P., Schalk, E., Schlüter, D., Schreiber, J., Schulz, C., Tanev, I., Tröger, U., Vetter, R., 2015. *Antiinfektiva-Leitfaden*, Hrsg. Antiinfektivakommission des Universitätsklinikums Magdeburg, 3. Aufl.
- 33. Goto, T.**, Nakame, Y., Nishida, M., Ohi, Y., 1999. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* 11, 227-231-239.
- 34. Grabe, M.**, Bartoletti, R., Bjerklund Johansen, T.E., et al., 2015. Urological infections. *European Association of Urology Guidelines*. Elsevier, 641-6
- 35. Gross, A.J.**, Hummel, G., 1999. Goethe almost died of urosepsis. *World J. Urol.* 17, 421–424.



- 36. Heinrich-Böll-Stiftung.** Fleischatlas 2016 – Deutschland Regional. URL: <https://www.boell.de/de/2016/01/13/fleischatlas-deutschland-regional> (zitiert am 14.04.2016)
- 37. Heppner, H.J.,** Yapan, F., Wiedemann, A., 2016. [Urosepsis in Geriatric Patients]. Aktuelle Urol. 47, 54–59. doi:10.1055/s-0041-106184
- 38. Hof, H.,** Holfelder, M., Fahr, A., et al., 2012. Kalkulierte Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen bei Älteren. Nephrologe. 7, 431-433
- 39. Hofmann, W.,** 1990. [Urosepsis and uroseptic shock]. Z. Für Urol. Nephrol. 83, 317–324.
- 40. Jacobsen, S.M.,** Shirtliff, M.E., 2011. Proteus mirabilis biofilms and catheter-associated urinary tract infections. Virulence 2, 460–465. doi:10.4161/viru.2.5.17783
- 41. Kaase, M.,** 2011. Neue Entwicklungen zu mehrfach resistenten gramnegativen Bakterien. Krankenhaushygiene Up2date 6, 101–118. doi:10.1055/s-0030-1256506
- 42. Kern, W.V.,** Fellhauer, M., Hug, M., Hoppe-Tichy, T., Först, G., Steib-Bauert, M., de With, K., 2015. [Recent antibiotic use in German acute care hospitals - from benchmarking to improved prescribing and quality care]. Dtsch. Med. Wochenschr. 140, e237-246. doi:10.1055/s-0041-105938
- 43. Kresken, M.,** Pfeifer, Y., Hafner, D., Wresch, R., Körber-Irrgang, B., Working Party “Antimicrobial Resistance” of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2014. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among Escherichia coli urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and the role of fosfomycin. Int. J. Antimicrob. Agents 44, 295–300. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.05.020
- 44. Kumar, A.,** Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J.E., Dodek, P., Wood, G., Kumar, A., Simon, D., Peters, C., Ahsan, M., Chateau, D., Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group, 2009. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest 136, 1237–1248. doi:10.1378/chest.09-0087
- 45. Kumar, A.,** Roberts, D., Wood, K.E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., Cheang, M., 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 34, 1589–1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9

- 46. Kumar, G.**, Kumar, N., Taneja, A., Kaleekal, T., Tarima, S., McGinley, E., Jimenez, E., Mohan, A., Khan, R.A., Whittle, J., Jacobs, E., Nanchal, R., Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research Group of Investigators, 2011. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 140, 1223–1231. doi:10.1378/chest.11-0352
- 47. Kumon, H.**, 2000. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J. Surg.* 24, 1193–1196.
- 48. Leclercq, R.**, Cantón, R., Brown, D.F.J., Giske, C.G., Heisig, P., MacGowan, A.P., Mouton, J.W., Nordmann, P., Rodloff, A.C., Rossolini, G.M., Soussy, C.-J., Steinbakk, M., Winstanley, T.G., Kahlmeter, G., 2013. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19, 141–160. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
- 49. Levey, A.S.**, Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 150, 604–612.
- 50. Levy, M.M.**, Artigas, A., Phillips, G.S., Rhodes, A., Beale, R., Osborn, T., Vincent, J.-L., Townsend, S., Lemeshow, S., Dellinger, R.P., 2012. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 12, 919–924. doi:10.1016/S1473-3099(12)70239-6
- 51. Liu, P.-Y.**, Shi, Z.-Y., Tung, K.-C., Shyu, C.-L., Chan, K.-W., Liu, J.-W., Wu, Z.-Y., Kao, C.-C., Huang, Y.-C., Lin, C.-F., 2014. Antimicrobial resistance to cefotaxime and ertapenem in Enterobacteriaceae: the effects of altering clinical breakpoints. *J. Infect. Dev. Ctries.* 8, 289–296.
- 52. Martin, G.S.**, Mannino, D.M., Eaton, S., Moss, M., 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 348, 1546–1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
- 53. Melamed, A.**, Sorvillo, F.J. 2009. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit. Care Lond. Engl.* 13, R28. doi:10.1186/cc7733
- 54. Melekos, M.D.**, Naber, K.G., 2000. Complicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 15, 247–256.

- 55. Moerer, O.**, Schmid, A., Hofmann, M., Herklotz, A., Reinhart, K., Werdan, K., Schneider, H., Burchardi, H., 2002. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 28, 1440–1446. doi:10.1007/s00134-002-1429-9
- 56. Mouncey, P.R.**, Osborn, T.M., Power, G.S., Harrison, D.A., Sadique, M.Z., Grieve, R.D., Jahan, R., Harvey, S.E., Bell, D., Bion, J.F., Coats, T.J., Singer, M., Young, J.D., Rowan, K.M., ProMISe Trial Investigators, 2015. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N. Engl. J. Med.* 372, 1301–1311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
- 57. Naber, K.G.**, Madsen, P.O., 1973. Renal function during acute total ureteral occlusion and the role of the lymphatics: an experimental study in dogs. *J. Urol.* 109, 330–338.
- 58. Nicoletti, J.**, Kuster, S.P., Sulser, T., Zbinden, R., Ruef, C., Ledergerber, B., Weber, R., 2010. Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med. Wkly.* 140, w13059. doi:10.4414/smw.2010.13059
- 59. Pallett, A.**, Hand, K., 2010. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 65 Suppl 3, iii25-33. doi:10.1093/jac/dkq298
- 60. Paterson, D.L.**, Bonomo, R.A., 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 657–686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
- 61. Patterson, J.E.**, Andriole, V.T., 1997. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11, 735–750.
- 62. Pea, F.**, Viale, P., Furlanut, M., 2005. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin. Pharmacokinet.* 44, 1009–1034. doi:10.2165/00003088-200544100-00002
- 63. Pinkhasov, G.I.**, Lin, Y.-K., Palmerola, R., Smith, P., Mahon, F., Kaag, M.G., Dagen, J.E., Harpster, L.E., Reese, C.T., Raman, J.D., 2012. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int.* 110, 369–374. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10926.x

**64. Pletz, M.,** Eckmann, C., Hagel, S., Heppner, H., Huber, K., Kämmerer, W., Schmitz, F.-J., Wilke, M., Grabein, B., 2015. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 140, 975–981. doi:10.1055/s-0041-102452

**65. Polsfuss, S.,** Bloemberg, G.V., Giger, J., Meyer, V., Hombach, M., 2012. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and CLSI screening parameters for the detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in clinical Enterobacteriaceae isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 159–166. doi:10.1093/jac/dkr400

**66. Reinhart, K.,** Brunkhorst, F. M., Bone, H.-G., Bardutzky, J., Dempfle, C.-E., Forst, H., Gastmeier, P., Gerlach, H., Gründling, M., John, S., Kern, W., Kreymann, G., Krüger, W., Kujath, P., Marggraf, G., Martin, J., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Oppert, M., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Seifert, H., Spies, C., Stüber, F., Weiler, N., Weimann, A., Werdan, K., Welte, T., 2010. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). doi:10.3205/000103

**67. Rhee, C.,** Gohil, S., Klompas, M., 2014. Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *N. Engl. J. Med.* 370, 1673–1676. doi:10.1056/NEJMp1400276

**68. Rivers, E.,** Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 345, 1368–1377. doi:10.1056/NEJMoa010307

**69. Robert-Koch-Institut:** ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx> (zitiert am 15.04.2016a).

**70. Robert-Koch-Institut:** ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx> (zitiert am 21.05.2016b).

**71. Robert-Koch-Institut:** Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), 2012. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55, 1311–1354. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1549-5>

**72. Roberts, J.A.**, Lipman, J., 2006. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin. Pharmacokinet.* 45, 755–773. doi:10.2165/00003088-200645080-00001

**73. Rhodes, A.**, Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Rubenfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellingham, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., French, C.J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J.L., Hollenberg, S.M., Jones, A.E., Karnad, D.R., Kleinpell, R.M., Koh, Y., Lisboa, T.C., Machado, F.R., Marini, J.J., Marshall, J.C., Mazuski, J.E., McIntyre, L.A., McLean, A.S., Mehta, S., Moreno, R.P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T.M., Perner, A., Plunkett, C.M., Ranieri, M., Schorr, C.A., Seckel, M.A., Seymour, C.W., Shieh, L., Shukri, K.A., Simpson, S.Q., Singer, M., Thompson, B.T., Townsend, S.R., Van der Poll, T., Vincent, J.-L., Wiersinga, W.J., Zimmerman, J.L., Dellinger, R.P., 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 43, 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

**74. Ruben, F.L.**, Dearwater, S.R., Norden, C.W., Kuller, L.H., Gartner, K., Shalley, A., Warshafsky, G., Kelsey, S.F., O'Donnell, C., Means, E., 1995. Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. The Pittsburgh Good Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 141, 145–157.

**75. Ruhnke, M.**, Rickerts, V., Cornely, O.A., Buchheidt, D., Glöckner, A., Heinz, W., Höhl, R., Horré, R., Karthaus, M., Kujath, P., Willinger, B., Presterl, E., Rath, P., Ritter, J., Glasmacher, A., Lass-Flörl, C., Groll, A.H., 2011. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy: Diagnosis and therapy of *Candida* infections. *Mycoses* 54, 279–310. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02040.x>

**76. Russell, J.A.**, 2006. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 355, 1699–1713. doi:10.1056/NEJMra043632

**77. Scholze, K.**, Wenke, M., Schierholz, R., Groß, U., Bader, O., Zimmermann, O., Lemmen, S., Ortlepp, J.R., 2015. The Reduction in Antibiotic Use in Hospitals. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 112, 714–721. doi:10.3238/arztebl.2015.0714

**78. Singer, M.**, Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., Poll, T. van der, Vincent, J.-L., Angus, D.C., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

**79. Statista.** Fallzahl von multiresistenten Erregern (MRE) in deutschen Krankenhäusern nach Bundesländern 2013. URL: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/369291/umfrage/fallzahl-von-multiresistenten-erregern-mre-in-deutschen-krankenhaeusern-nach-bundeslaendern/> (zitiert am 15.04.2016)

**80. Stevenson, E.K.,** Rubenstein, A.R., Radin, G.T., Wiener, R.S., Walkey, A.J., 2014. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis\*. *Crit. Care Med.* 42, 625–631. doi:10.1097/CCM.000000000000026

**81. Tandoğdu, Z.,** Bartoletti, R., Cai, T., Çek, M., Grabe, M., Kulchavenya, E., Köves, B., Menon, V., Naber, K., Perepanova, T., Tenke, P., Wullt, B., Johansen, T.E.B., Wagenlehner, F., 2015. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J. Urol.* doi:10.1007/s00345-015-1722-1

**82. Toner, L.,** Bolton, D.M., Lawrentschuk, N., 2016. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. *Investig. Clin. Urol.* 57, 94–99. doi:10.4111/icu.2016.57.2.94

**83. Vincent, J.L.,** Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G., 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 22, 707–710.

**84. Wagenlehner, F.M.,** Lichtenstern, C., Rolfes, C., Mayer, K., Uhle, F., Weidner, W., Weigand, M.A., 2013. Diagnosis and management for urosepsis: Items in urosepsis. *Int. J. Urol.* n/a-n/a. doi:10.1111/iju.12200

**85. Warren, J.W.,** 1997. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11, 609–622.

**86. Weber, G.F.,** Chousterman, B.G., He, S., Fenn, A.M., Nairz, M., Anzai, A., Brenner, T., Uhle, F., Iwamoto, Y., Robbins, C.S., Noiret, L., Maier, S.L., Zönnchen, T., Rahbari, N.N., Schölch, S., Klotzsche-von Ameln, A., Chavakis, T., Weitz, J., Hofer, S., Weigand, M.A., Nahrendorf, M., Weissleder, R., Swirski, F.K., 2015. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis. *Science* 347, 1260–1265. doi:10.1126/science.aaa4268

**87. With de, K.,** Allerberger, F., Amann, S., et al., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: S3 Leitlinie Antibiotika Anwendung im Krankenhaus. URL: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-00](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-00)

1I\_S3\_Antibiotika\_Anwendung\_im\_Krankenhaus\_2013-12.pdf (zitiert am 29.03 2016).

**88. WHO.** Global Database on Body Mass Index. URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (zitiert am 11.05.2016).

**89. Young,** 2000. Sepsis syndrom. In: Jocham D, Hrsg. Praxis der Urologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 552

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denen bedanken, die mich bei der Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Schostak für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Ermutigungen und anregenden Diskussionen in regelmäßigen Gesprächen.

Mein Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Christoph, für seine konstruktive Kritik in der Interpretation der Ergebnisse und Ausformulierung der Arbeit in einem stetigen produktivem Austausch.

Auch bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Simon Blaschke, der mir besonders in der Entwicklung des Themas und der Datenerfassung und -auswertung immer mit Zeit und Rat zur Seite stand und durch seine hilfreiche Unterstützung maßgeblich zum Voranschreiten der Arbeit beigetragen hat.

Für ihre zuverlässige und geduldige Hilfestellung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Anke Lux, wissenschaftlicher Mitarbeiterin der Medizinischen Biometrie der Universitätsklinik Magdeburg.

Den Mitarbeitern des Mikrobiologischen Institutes Herrn Prof. Dr. med. Dirk Schlüter, Prof. Dr. med. Gernot Geginat, Frau Dr. med. Ina Tammer und Sofia Stokkou danke ich für ihre fachkompetente Hilfe zu Fragestellungen bezüglich der Resistenztestungen.

Ich danke den Fachärzten für Klinische Pharmakologie Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefanie M. Bode-Böger und Herrn Dr. med. U. Tröger für ihre fachkompetenten Auskünfte.

Danke an alle Mitarbeiter der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Magdeburg für die Organisation und zur Verfügung Stellung der Räumlichkeiten für den elektronischen Archivzugang, insbesondere Frau Susanne Henke, der Sekretärin des Klinikdirektors.

Des Weiteren möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, für ihre konstante Unterstützung danken.



## **8. Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Optimierung der kalkulierten Antibiotikatherapie bei Urosepsis in der Universitätsklinik Magdeburg 2012–2014

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Martin Schostak, PD Dr. med. Frank Christoph und Dr. med. Simon Blaschke

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19.10.2018

## 9. Darstellung des Bildungsweges

Maren Claudia Beatrix Klumm, geb. am 15.10.1991 in Heilbronn  
ledig, evangelisch

Eltern Dr. med. Gabriele Klumm, Ärztin für Allgemeinmedizin  
Dr. med. Günter Klumm, Facharzt für Innere Medizin

### Schulbildung

1998–2002 Gemeinschaftsgrundschule Siegburg Nord

2002–2011 Ernst-Kalkuhl-Gymnasium Bonn

2011 Allgemeine Hochschulreife

### Studium

2011–2013 Studium der Humanmedizin – Semmelweis Universität Budapest

2013 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum) in Budapest

2013–2016 Studium der Humanmedizin – OVGU-Universität Magdeburg

2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Magdeburg

2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Köln

### Famulaturen

2013 Herzchirurgie am St. George's Hospital, University of London

2013 Hausärztlich-internistische Praxis, Dr. Peter Klein St. Augustin

2014 Orthopädische Praxis, Dr. Kutteneuler Siegburg

2014 Anästhesie im St. Josef Hospital Bonn-Beuel

2014 Praxis für Nieren- und Hochdruckerkrankungen in Siegburg

2015 Innere Medizin im St. Johannes Krankenhaus Troisdorf (Sieglar)

### Präsentation

2016 DGU-Kongress Leipzig: „Zunahme der Resistenzen oraler  
Antibiotika in der Therapie der Urosepsis“

### PJ

2016–2017 Universität zu Köln, Krankenhaus der Augustinerinnen

### Beruf

ab 2018 Assistenzärztin der Inneren Medizin  
im Krankenhaus der Augustinerinnen in Köln

### Dissertation

2018 „Optimierung der kalkulierten Antibiotikatherapie bei Urosepsis in  
der Universitätsklinik Magdeburg 2012–2014“ in der Klinik für  
Urologie und Kinderurologie

# 10. Anhang

Im Folgenden sind Screenshots der programmierten Accessdatei dargestellt. Hierzu wurde als Beispiel ein Patient anonymisiert und das Geburtsdatum verändert.

**PATIENTENDATEN** | MIKROBIOLOGIE | STATISTIK

**Nachname Vorname 1234567** Urosepsis (Urologische Uniklinik Magdeburg) Prof. Dr. Schostak / Dr. Blaschke / M. Klumm

P\_ID: 85 P\_PATIENTENCODE: 1234567

P\_NACHNAME: Nachname P\_VORNAME: Vorname P\_GEBDAT: 08.11.38 ALTER\_B: 73,9 GESCHLECHT: W

P\_GROSSE: 168 P\_GEWICHT: 85 P\_BMI\_B: 30,1 P\_ERNAERUNG: ADIPOS

P\_ABStartDat: 11.09.12 = T 0 P\_ENTLDATUM: 24.09.12 = T 13 THERAPIEDAUER\_B: 14 P\_ABGANG: ENTLASSUNG P\_STATIONSART: NORMALSTATION

P\_DIAGNOSESICHERUNGSCODE: 2 P\_ZWEITINFEKTION (klinisch relevant):  P\_ZWEITINFEKT\_TEXT:

**Ursache: Organentzündung**

- P\_HARNWEGSINFEKT/PYELON
- P\_HAMORRHAG\_ZYSTITIS
- P\_NIERENABSZESS
- P\_PROSTATITIS
- P\_EPIDIDYMITIS
- P\_DARMBLASENFISTEL
- P\_DIVERTICULITIS
- P\_KONKREMENT\_BLAUSE
- P\_KONKREMENT\_HLEITER
- P\_KONKREMENT\_NIERE
- P\_HARNVERHALT
- P\_STRIKTUR HARNROEHRE/-LEITER
- P\_UROTHELKRZINOM
- P\_NIERENZELLKARZINOM
- P\_PROSTATAKRZINOM
- P\_RUPTUR\_NBKS
- P\_HARNABLEITUNG\_ZYSTEKT
- P\_STAUUNGSNIERE
- P\_PROSTATAHYPERPLASIE
- P\_TUMORINFILTRATION

**Ursache: Iatrogen/fremdkörper**

- P\_FREMDKORPER\_BDK
- P\_FREMDKORPER\_SPK
- P\_FREMDKORPER\_MJK
- P\_FREMDKORPER\_DJK
- P\_FREMDKORPER\_NEPHROST
- P\_POSTINTERVENTIONELL
- P\_PROSTATASTANZE
- P\_TUR/L
- P\_STEINENTFERNUNG

**Ursache: Abflußstörung**

- P\_OKKLUDIERTER\_DK
- P\_BLASENTLEERUNGSST
- P\_HARNTRANSPORTSTORUN
- P\_SUBVESIKALE\_OBSTR

**Komorbidität:**

- P\_HERZINSUFFIZIENZ=1
- P\_HERZINFARKT=1
- P\_PAVK=1
- P\_DEMENZ=1
- P\_CEREBROVASK=1
- P\_DIABETES=1
- P\_DIABETES\_ORGANSCH=2
- P\_LUNGENERKRANKUNG=1
- P\_KOLLAGENOSE=1
- P\_ULCUSKRANKHEIT=1
- P\_NIERENINSUFFIZIENZ=2
- P\_LEBER\_LEICHT=1
- P\_LEBER\_SCHWER=3
- P\_HEMIPLEGIE=2
- P\_TUMORKRANK=2
- P\_TUMOR\_METASTASEN=6
- P\_LEUKAMIE=2
- P\_LYMPHOM=2
- P\_IMMUNSUPPRESSION=0
- P\_AIDS=6
- P\_CHARLSON: 2

**Therapien:**

- P\_ANTIPIOSE
- P\_BEATMUNG
- P\_KATECHOLAMINE
- P\_RADINTERVENTION
- P\_VOLUMENSUBST
- P\_BDK\_KH
- P\_SPK\_KH
- P\_MJK\_KH
- P\_DJK\_KH
- P\_NEPHROSTOMIE\_KH
- P\_TH\_TUR/L
- P\_TH\_STEINENTFERNUNG

**Klinik:**

- P\_BAUCHSCHMERZ
- P\_UBEL/ERBRECHEN
- P\_FLANKENSCHMERZ
- P\_GENITALSCHMERZ
- P\_LUMBAGO

**Vitalzeichen (bei Aufnahme):**

- P\_FIEBER>=38
- P\_SUBFEBRIL37,5bis37,9
- P\_HYPOTHERMIE<=36
- P\_HYPOTON<=90
- P\_TACHYKARD=>=90
- P\_TACHYPNOE=>=20

**DK-Träger vor Aufn.:**

- P\_BDK
- P\_SPK
- P\_MJK
- P\_DJK
- P\_NEPHROSTOMIE

**Antibiotikatherapie:**

P\_AB\_AENDERUNG KALK->SPEZ (I/N): J

P\_AB\_KALKULIERT1: AMPICILLIN/SULBACTAM P\_AB\_SPEZIFISCH1: IMIPENEM/CILASTATIN\_3 P\_AB\_ENTLASSUNG1: FLUCONAZOL

P\_AB\_KALKULIERT2: P\_AB\_SPEZIFISCH2: FLUCONAZOL P\_AB\_ENTLASSUNG2:

P\_AB\_KALKULIERT3: P\_AB\_SPEZIFISCH3:

P\_PATIENTENNOTIZ:

P\_VIGILANZ: KLAR P\_AZ: EINGESCHR

URSACHE\_NOTIZ: mit Pyonephrose

Abb. 18: Screenshot Accessdatei Patientendaten – Anamnese, Klinik und Therapie

**PATIENTENDATEN** | MIKROBIOLOGIE | STATISTIK

**Nachname Vorname 1234567** Urosepsis (Urologische Uniklinik Magdeburg) Prof. Dr. Schostak / Dr. Blaschke / M. Klumm

**AUFNAHME**

Kreatinin\_Tag: 0 Kreatinin: 107 CKD-EPI\_Tag: 0 CKD-EPI: 44,5

CRP\_Tag: 0 CRP: 399,3

Leukozyten\_Tag: 0 Leukozyten: 20,9 Thrombozyten\_Tag: 0 Thrombozyten: 249

RR\_Tag: 0 RR Syst.: 122 RR Diast.: 101 HF\_Tag: 0 HF: 88

Temp\_Tag: 0 Temp: 37

**3. TAG**

Kreatinin\_Tag: 2 Kreatinin: 92 CKD-EPI\_Tag: 2 CKD-EPI: 53 AB-Umstellung nach RS am Tag: T 3

CRP\_Tag: 2 CRP: 326,3

Leukozyten\_Tag: 2 Leukozyten: 19,4 Thrombozyten\_Tag: 2 Thrombozyten: 288

RR\_Tag: 3 RR Syst.: 160 RR Diast.: 94 HF\_Tag: 3 HF: 90

Temp\_Tag: 3 Temp: 36,8

**ENTLASSEN**

Kreatinin\_Tag: 9 Kreatinin: 90 CKD-EPI\_Tag: 9 CKD-EPI: 54 Entlasstag ist T 13

CRP\_Tag: 9 CRP: 78

Leukozyten\_Tag: 9 Leukozyten: 11,8 Thrombozyten\_Tag: 9 Thrombozyten: 580

RR\_Tag: 13 RR Syst.: 170 RR Diast.: 100 HF\_Tag: 13 HF: 85

Temp\_Tag: 13 Temp: 37

**WARTUNG**

Kreatinin\_Tag: 0 Kreatinin: 107 CKD-EPI\_Tag: 0 CKD-EPI: 44,5

CRP\_Tag: 0 CRP: 399,3

Leukozyten\_Tag: 0 Leukozyten: 20,9 Thrombozyten\_Tag: 0 Thrombozyten: 249

RR\_Tag: 0 RR Syst.: 122 RR Diast.: 101 HF\_Tag: 1 HF: 92

Temp\_Tag: 1 Temp: 38,5

W\_NOTIZEN:

UNTERFORMULAR: Diese Datensätze sind in T003\_KEIME\_RSI\_DATENBANK zu diesem Patienten bereits angelegt ( hier nur zur Information, keine Eingabe möglich):

PATIENT_FS	K_KEIMNAME	K_BLUTAEROB	K_BLUTANAER	K_URIN_LNR	K_ABSTRICH_I
Nachname Vorname 1234567	CANDIDA ALBICANS			UR006716	
Nachname Vorname 1234567	ESCHERICHIA COLI	BK006704		UR006490	

Abb.19: Screenshot Accessdatei Patientendaten – Laborwerte

PATIENTENDATEN    MIKROBIOLOGIE    STATISTIK

Urosepsis (Urologische Uniklinik Magdeburg) Prof. Dr. Schostak / Dr. Blaschke / M. Klumm

ID 151    PATIENT\_FS [Nachname Vorname 1234567]    K\_KEIMNAME [ESCHERICIA COLI]    K\_HAUPTDIAGNOSE [UROSEPSIS]

K\_BLUTAEROB\_1 [BLUT\_AEROB]    K\_BLUTAEROB\_LNR\_1 [BK006704]    T-Abnahme [1]

K\_BLUTANAEROB\_2 [-]    K\_BLUTANAEROB\_LNR\_2 [ ]    T-Abnahme [ ]

K\_URIN\_3 [URIN\_KATHETER]    K\_URIN\_LNR\_3 [UR006490]    Befundeingang [1]    KEIMZAHL: 10e[5] /ml    HS(pnf) [n]

K\_ABSTRICH\_4 [-]    K\_ABSTRICH\_LNR\_4 [ ]    T-Abnahme [ ]

Resistogramm (Antibiogramm):

BENZYLPENICILLINE	<input type="checkbox"/>	MEROPENEM	<input type="checkbox"/>	CEFPODOXIME	<input type="checkbox"/>
FLUCLOXACILLIN	<input type="checkbox"/>	CIPROFLOXACIN-4	<input type="checkbox"/>	FOSFOMYCIN	<input type="checkbox"/>
AMPICILLIN	<input type="checkbox"/>	LEVOFLOXACIN	<input type="checkbox"/>	NITROFURANTOIN	<input type="checkbox"/>
AMPICILLIN/SULBACTAM	<input type="checkbox"/>	OFLOXACIN	<input type="checkbox"/>	RIFAMPICIN	<input type="checkbox"/>
AMOXICILLIN	<input type="checkbox"/>	MOXIFLOXACIN	<input type="checkbox"/>	LINEZOLID	<input type="checkbox"/>
AMOXICILLIN/CLAVULAN	<input type="checkbox"/>	GENTAMICIN	<input type="checkbox"/>	COLISTIN	<input type="checkbox"/>
PIPERACILLIN-1	<input type="checkbox"/>	GENTAMICIN-HIGH-LEVEL	<input type="checkbox"/>	DAPTOMYCIN	<input type="checkbox"/>
PIPERACILLIN/TAZOACTAM-1	<input type="checkbox"/>	TOBRAMYCIN	<input type="checkbox"/>	MUPIROCIN	<input type="checkbox"/>
CEFUROXIM	<input type="checkbox"/>	VANCOMYCIN	<input type="checkbox"/>	QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN	<input type="checkbox"/>
CEFOTAXIM-2	<input type="checkbox"/>	TEICOPLANIN	<input type="checkbox"/>	AMIKACIN	<input type="checkbox"/>
CEFUROXIM/AXETIL	<input type="checkbox"/>	ERYTHROMYCIN	<input type="checkbox"/>		
CEFTAZIDIM-2	<input type="checkbox"/>	CLINDAMYCIN	<input type="checkbox"/>	Notizen	
CEFEPIM	<input type="checkbox"/>	TETRACYCLIN	<input type="checkbox"/>		
CEFTRIAXON	<input type="checkbox"/>	TIGECYCLIN	<input type="checkbox"/>		
IMIPENEM/CLASTATIN-3	<input type="checkbox"/>	COTRIMOXACOL	<input type="checkbox"/>		

Multiresistent:

- K\_3MRGN
- K\_4MRGN
- K\_ESBL
- K\_VRE
- K\_MRSA

MS-Access-2013 Datenbank / Nov 2014 / arzt@drklumm.de

Abb. 20: Screenshot Accessdatei Mikrobiologie

Tab. 33: Keimanzahl im Urin

Keimanzahl 10 <sup>^</sup> ...	Anzahl
5	108
4	72
3	20
Wachstum einzeln	6