

Diplomarbeit

Harnwegsinfektionen: Risikofaktor Geschlecht und Alter Eine retrospektive Studie

eingereicht von

Paul Küllinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Hygiene, Mikrobiologie
und Umweltmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea Grisold, MBA

und

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Gebhard Feierl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.04.2023

Paul Küllinger eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei den Menschen zu bedanken, die mich in den Jahren meines Medizinstudiums und insbesondere bei der Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Besondern Dank möchte ich meiner Betreuerin, Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Andrea Grisold für ihre entgegenkommenden Anleitungen und Erklärungen aussprechen. Ihr fachliches Wissen sowie ihre wissenschaftlichen Anleitungen waren von großem Wert für mich.

Da ein Medizinstudium zeitweise auch manchmal anstrengend sein kann, möchte ich mich bei meiner Freundin Melanie bedanken, sie schaffte es, mich in den vergangenen Jahren immer wieder zu motivieren und unterstützte mich während der Erstellung dieser Arbeit in allen vorstellbaren Punkten.

Außerdem möchte ich mich auch bei meinem Bruder Benedikt bedanken. Von ihm habe ich während des Studiums und auch beim Verfassen dieser Arbeit stets wertvolle Tipps und Empfehlungen bekommen.

Danken möchte ich auch meinen Freunden Simon, Geza, Elias und Niclas für ihre Unterstützung und Ablenkung in stressigen Zeiten während des Studiums.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern Leonhard und Lucia für ihre persönliche und finanzielle Unterstützung bedanken. Sie haben es mir ermöglicht, meinem Traum zu folgen und Medizin zu studieren. Ohne sie wäre ich nicht in der Lage gewesen, dieses Ziel zu erreichen. Ich danke euch!

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen.....	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Harnwegsinfektion.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Pathogenese	2
1.1.4 Klassifikation	7
1.1.5 Patient*innengruppen	9
1.1.6 Diagnostik.....	9
1.1.7 Therapie	16
1.1.8 Prävention und Prophylaxe.....	24
1.1.9 Komplikationen	27
1.2 Escherichia coli	30
1.3 Antibiotika-Resistenz.....	31
1.3.1 Aktuelle Resistenzraten von <i>E. coli</i> in Europa	34
1.3.2 Lokale Resistenzlage von <i>E. coli</i> in Österreich	36
1.4 Offizielle Leitlinien.....	37
1.5 Fragestellung	38
2 Material und Methoden.....	39
2.1 Studiendesign.....	39
2.2 Datenerhebung	39
2.3 Statistische Auswertung.....	42
2.4 Ethikkommission	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Patient*innenkollektiv	43
3.2 Resistenzsituation und Risikofaktor Alter	46

3.3	Risikofaktor Geschlecht.....	52
3.4	Unterschiede zwischen 2018 und 2020.....	57
3.5	Nebenzielgröße: Resistenzverhalten nach Einsendequelle	61
4	Diskussion.....	63
4.1	Schlussfolgerung	65
4.2	Limitationen	66
5	Literaturverzeichnis	67

Abkürzungen und deren Erklärung

AB	Antibiotikum
ABU	Asymptomatische Bakteriurie
Bzgl.	bezüglich
Bzw.	beziehungsweise
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAEC	Enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>
EAU	European Association of Urology
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spectrum Beta-Laktamase
ETEC	Enterotoxische <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GAG	Glykosaminoglykan
HWI	Harnwegsinfektion
I %	intermediäre Empfindlichkeit in Prozent
i.v.	intravenös
IBK	intrazelluläre Bakterien-Kolonien
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KBE	Kolonie bildende Einheit
KI	Kontraindikationen
Lj	Lebensjahr
LPS	Lipopolysaccharide
mL	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Anzahl getesteter Isolate
p.o.	per oral
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PSA	Prostata-spezifisches-Antigen

QIR	„quiescent intracellular reservoir“
R %	Resistenzrate in Prozent
rHWI	rezidivierende Harnwegsinfektion
S %	Sensitivität in Prozent
SOFA	„Sepsis-related organ failure assessment“
STD	„Sexually transmitted diseases“
TLR	Toll-like-Rezeptor
UPEC	Uropathogene <i>Escherichia coli</i>
UTI	„Urinary tract infection“
Z.n.	Zustand nach
3MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weg der Pathogenese einer Harnwegsinfektion mit UPEC (18).....	4
Abbildung 2: Faktoren für Transmission und Rezidiv-Entstehung von Harnwegsinfektionen (14).	5
Abbildung 3: Klinischer Diagnose- und Therapieweg bei Harnwegsinfektionen (8,38). ...	15
Abbildung 4: Bakterielle Resistenzmechanismen (70).....	33
Abbildung 5: Resistenz von E. coli gegenüber Fluorchinolonen im Jahr 2020 in Europa (68).....	34
Abbildung 6: Resistenz von E. coli gegenüber Cephalosporinen (dritter Generation) im Jahr 2020 in Europa (68)	35
Abbildung 7: Resistenz von E. coli gegenüber Carbapenemen im Jahr 2020 in Europa (68)	35
Abbildung 8: Einteilung der Altersklassen	40
Abbildung 9: Anzahl der erhobenen Daten unterteilt nach Geschlecht und Jahr.....	43
Abbildung 10: Geschlechterspezifische Aufteilung der Harnproben in den Untersuchungsjahren	44
Abbildung 11: Alters- und geschlechtsabhängige Aufteilung.....	45
Abbildung 12: Erfassung der HWI nach Einsendequelle und Geschlecht	46
Abbildung 13: Resistenz gegenüber Mecillinam nach Altersgruppen	51
Abbildung 14: Resistenz gegenüber Ciprofloxacin nach Altersgruppen	52
Abbildung 15: Geschlechterspezifische Resistenzen gegenüber Mecillinam	56
Abbildung 16: Geschlechterspezifische Resistenz gegenüber Nitrofurantoin	56
Abbildung 17: Geschlechterspezifische Resistenz gegenüber Fosfomycin	57
Abbildung 18: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Mecillinam	59
Abbildung 19: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Fosfomycin	59
Abbildung 20: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Nitrofurantoin.....	60
Abbildung 21: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Ciprofloxacin	60
Abbildung 22: Resistenzverhalten gegenüber Erstlinientherapeutika nach Einsendequelle 2016-2020	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer unkomplizierten/komplizierten Harnwegsinfektion (1,6,14).....	6
Tabelle 2: Typische klinische Zeichen einer Harnwegsinfektion (4).....	10
Tabelle 3: Antibiotika 1. Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (8,20).....	19
Tabelle 4: Antibiotikatherapie 1. Wahl bei unkomplizierter Pyelonephritis (8,20).....	21
Tabelle 5: Antibiotika für die Langzeitprophylaxe rezidivierender HWI (20).....	22
Tabelle 6: Antibiotika für die postkoitale Einmalprophylaxe (8).....	23
Tabelle 7: Vergleich internationaler Erstlinientherapie bei unkomplizierten HWIs (1,8,20,45,73).....	37
Tabelle 8: Berücksichtigte Harn-Gewinnungsqualitäten der Harnproben.....	40
Tabelle 9: Gesammelte Werte in der Datenerhebung.....	41
Tabelle 10: Antibiotika-Resistenz von E. coli-Isolaten nach Altersgruppen 2016.....	48
Tabelle 11: Antibiotika-Resistenz von E. coli-Isolaten nach Altersgruppen 2018.....	49
Tabelle 12: Antibiotika-Resistenz von E. coli-Isolaten nach Altersgruppen 2020.....	50
Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Resistenzen der E. coli-Isolate 2016.....	54
Tabelle 14: Geschlechtsspezifische Resistenzen der E. coli-Isolate 2018.....	54
Tabelle 15: Geschlechtsspezifische Resistenzen für E. coli-Isolate 2020.....	55
Tabelle 16: Durchschnittliche Resistenzraten in Abhängigkeit der Einsendequelle 2016-2020.....	62

Zusammenfassung

Hintergrund: Harnwegsinfektionen zählen im medizinischen Alltag zu den häufigsten bakteriellen Infektionen. Während unkomplizierte Harnwegsinfektionen meist einen selbstlimitierenden Verlauf zeigen, spielen bei therapiepflichtigen Harnwegsinfektionen Resistenzen eine immer größere Rolle, mit *E. coli* als einem der Hauptpathogene. Ebenfalls eine Rolle im Management von Harnwegsinfektionen spielt das Alter sowie das Geschlecht der betroffenen Patient*innen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede im Aufkommen von Resistenzen analysiert und dargestellt werden. Anschließend wird die lokale Resistenzlage mit Therapieoptionen aus aktuellen Leitlinien abgeglichen und auf deren lokale Wertigkeit geprüft.

Methodik: In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden alle zur Untersuchung eingelangten Harnproben von Harnwegsinfekt-Patient*innen des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin aus den Jahren 2016, 2018 und 2020 untersucht. Eingeschlossen wurden die Geschlechtsgruppen weiblich und männlich sowie alle vorliegenden Altersklassen. Berücksichtigt wurden nur jene Harnproben, welche in der durchgeführten Harnkultur *E. coli* als Keim beinhalten. Folgend wurden die erhobenen Resistenzraten anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Einsendequelle und Untersuchungsjahr erfasst und analysiert.

Ergebnisse: Von den über die drei Vergleichsjahre (2016, 2018, 2020) gesammelten 24.265 HWI-Isolaten stammten 18.449 (76 %) von Frauen. Des Weiteren zeigte sich in den Altersklassen eine mit zunehmendem Alter steigende HWI-Rate. In der Altersklasse der 70-79-Jährigen zeichneten sich mit 5.143 Isolaten (21,2 %) die meisten Harnwegsinfekte ab. Bei Analyse der Resistenzsituation in dieser Studie zeigte sich in allen Altersgruppen sowie für beide Geschlechter die geringste Resistenzrate für Carbapeneme (Meropenem 0,1 %, Ertapenem 0,1 %). Für Trimethoprim, bzw. Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurden in allen Untersuchungsjahren bei beiden Geschlechtern Resistenzraten von über 20 % festgestellt. Im Allgemeinen übertrafen die Resistenzraten der Männer jene der Frauen in allen Antibiotikagruppen mit Ausnahme von Trimethoprim, bzw. Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Für Ciprofloxacin wurde eine deutlich erhöhte Resistenz bei Männern festgestellt. Sie übertraf die Resistenzrate bei Frauen in den Untersuchungsjahren um durchschnittlich 5,56 %. Für Mecillinam zeichnete sich ein leichter

Anstieg mit steigendem Lebensalter ab, mit maximalen Resistenzwerten von 6,4 % in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen. Für Nitrofurantoin und Fosfomycin ließen sich allgemein sehr geringe Resistenzraten (unter 1,5 %) beobachten, dabei bestand kein relevanter alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschied.

Schlussfolgerungen: Im Sinne der Erstlinientherapeutika (Fosfomycin, Mecillinam und Nitrofurantoin) konnten im Alters- und Geschlechtsvergleich über die Jahre 2016, 2018 und 2020 keine relevanten Resistenzunterschiede gefunden werden. Die aktuellen Therapieempfehlungen bei Harnwegsinfektionen sind somit derzeit als gesichert und zutreffend anzunehmen. Weitere Studien sollten in den nächsten Jahren folgen, um Resistenzentwicklungen von *E. coli* als Haupterreger von HWI zu beobachten und aktuelle Therapieleitlinien zu sichern.

Abstract

Background: Urinary tract infections are among the most common bacterial infections in medical daily routine. While uncomplicated urinary tract infections usually show a self-limiting course, resistance plays an increasingly important role in urinary tract infections requiring therapy, with *E. coli* as one of the main pathogens. Age and gender also have an impact on the management of urinary tract infections. In this work, age- and gender-specific differences in the emergence of antibiotic resistance will be analyzed and presented. Subsequently, the local resistance situation will be compared with therapy options from current guidelines and evaluated for their local value.

Methods: In this retrospective data analysis, all urine specimens received for testing from patients with urinary tract infection at the D&F Institute of Hygiene, Microbiology, and Environmental Medicine from 2016, 2018, and 2020 were examined. All age groups present and the genders male and female were included. Only urine samples which contained *E. coli* as a pathogen were considered. Subsequently, the collected resistance rates were structurally gathered and compared based on various criteria (age, sex, source of submission and year of examination).

Results: Of the 24.265 UTI isolates collected over the three comparison years (2016, 2018, 2020), 18.449 (76 %) originated from women. The collected data also showed an increasing rate of UTIs within higher age groups. The highest numbers of UTIs was found in the age group between 70-79 years with 5.143 isolates (21.2 %).

Analysis of the resistance situation among all age groups as well as for both sexes, showed the lowest resistance for carbapenems (meropenem 0,1 %, ertapenem 0,1 %). For trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole, resistance rates of more than 20 % were found in both sexes across all study years.

In general, male resistance rates surpassed those of females in all antibiotic groups, except trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole. For ciprofloxacin, an increased resistance rate was observed in males, exceeding the resistance rate of females by an average of 5.56 %. For mecillinam, a slight increase with age was observed, with maximum resistance values of 6.4 % in the 90-99 age group. For nitrofurantoin and fosfomycin, very low resistance rates (less than 1.5 %) were generally found, with no relevant age- or sex-specific difference.

Conclusion: In terms of first-line therapeutics (fosfomycin, mecillinam, and nitrofurantoin), no relevant differences in resistance were found comparing age groups and gender over the years 2016, 2018, and 2020. Therefore, the current therapy recommendations for urinary tract infections can be considered to be secure and accurate. Further studies should follow to survey resistance developments of *E. coli* as the main pathogen of UTIs and to secure future therapy guidelines.

1 Einleitung

1.1 Harnwegsinfektion

1.1.1 Definition

Eine Infektion der Harnwege (HWI) bezeichnet eine Entzündung der ableitenden Harnwege im Rahmen einer meist aufsteigenden bakteriellen Infektion (1). Die Infektion kann alle anatomischen Strukturen des Urogenitaltrakts (Urethra, Harnblase, Ureteren und die Nieren) betreffen (2).

Im medizinischen Alltag ist die Diagnose einer Harnwegsinfektion keine Seltenheit. Vor allem im ambulanten, aber auch im stationären Umfeld stellen Infektionen des Harntrakts sehr oft eine Indikation für eine Antibiotikagabe dar. Im Jahr 1999 wurden von der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) die ersten evidenzbasierten Therapieempfehlungen bei Harnwegsinfektionen veröffentlicht (3). Insbesondere in den letzten zwei Jahren beobachtete man einen deutlichen Anstieg im Resistenzverhalten von Erregern eines HWI. Diese Entwicklung führte dazu, dass die Therapieleitlinien für den unkomplizierten Harnwegsinfekt gründlich evaluiert und aktualisiert wurden (4). Mit steigender Prävalenz von multiresistenten uropathogenen Erregern wird der Aspekt einer möglichst optimalen und gezielten Therapiestrategie immer wichtiger, auch, um z. B. rezidivierende Infektionen zu verhindern (5).

1.1.2 Epidemiologie

Generell zählen Harnwegsinfektionen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Alltag. Im Laufe des Lebens erkranken etwa 50-60 % der Frauen mindestens einmal an einer Harnwegsinfektion (6,7).

Genaue Prävalenz-Daten für die Entität der Harnwegsinfektionen sind leider aufgrund verschiedener Aspekte nicht vorhanden. Selbstlimitierende Verläufe, selbstständige Behandlungen und die Konsultation verschiedener Facharzttrichtungen sind nur ein paar der Faktoren, welche eine genaue Erhebung der Häufigkeit dieser Erkrankung in der Bevölkerung im Wege stehen. Um verlässlich die Datenlage darstellen zu können, erfolgt entweder primär eine Erhebung der Häufigkeit auf Bevölkerungsebene oder aber eine Analyse von Abrechnungsdaten in der ambulant-ärztlichen Versorgung (8).

Prinzipiell ist die Prävalenz von Harnwegsinfektionen stark abhängig von Alter und Geschlecht der Patient*innen. Beispielweise sind in den ersten drei Lebensmonaten eher Jungen betroffen, im Kindes- und Erwachsenenalter jedoch deutlich mehr Mädchen bzw. Frauen. Ab dem 65. Lebensjahr steigen die Zahlen bei beiden Geschlechtern stark an (9,10). Weitere Risikofaktoren werden im Kapitel 1.1.3 angeführt.

In einer Umfrage in Großbritannien aus dem Jahr 2014 wurden repräsentativ 2.424 Frauen über dem 16. Lebensjahr bzgl. einer Harnwegsinfektion befragt. Die Verteilung der Inzidenz war abhängig von Altersgruppe und sozialem Status. 37 % der Frauen gaben an, im Leben schon mindestens einmal eine HWI gehabt zu haben. Von diesen hatten 79 % schon mehr als eine und 57 % drei oder mehr Harnwegsinfekte im Leben. 11 % aller Frauen gaben außerdem an, im letzten Jahr eine Infektion durchgemacht zu haben und 3 % hatten rezidivierende Infektionen (drei oder mehr Infektionen im letzten Jahr) (11).

Die Barmer Ersatzkasse in Deutschland berichtete im Jahr 2012, dass 8,7 % aller Frauen über dem 12. Lebensjahr mit einer Harnwegsinfektion konfrontiert waren. Außerdem hebt sich die Gruppe der über 80-Jährigen in der altersspezifischen Analyse mit einer höheren Häufigkeit an HWI deutlich von den anderen Altersklassen ab (1,6).

1.1.3 Pathogenese

Es ist umstritten, ob in den ableitenden Harnwegen sterile Verhältnisse herrschen oder ob sich das Bild eines eigenen Mikrobioms langsam bestätigen lässt. Gewiss ist jedoch, dass eine symptomatische Harnwegsinfektion sehr oft über eine über die Harnröhre aufsteigenden Infektion durch Keime der perianalen, perinealen und der fehlbesiedelten vaginalen Flora ausgelöst wird (5,9,12). Bei gesunden Patient*innen werden Erreger durch unterschiedliche physiologische Abwehrmechanismen in Schach gehalten:

- das Urothel der ableitenden Harnwege bildet eine nahezu impermeable Barriere
- der unidirektionale Harnfluss bildet eine sogenannte „Wash-out“ Abwehr
- Plaques aus Deckzellen mit Uroplakin erhöhen die chemische und mechanische Widerstandsfähigkeit
- Toll-like-Rezeptoren (TLR) erkennen Erregerstrukturen wie z. B. Pili oder Flagellin von uropathogenen *Escherichia coli*
- Expulsions-Mechanismus des Urothels nach Kontakt mit gramnegativen Lipopolysacchariden (LPS)

- Urin Zusammensetzung mit niedrigem pH-Wert, hohem Salzgehalt, organischen Säuren und antimikrobiellen Stoffen wie Uromodulin (Tamm-Horsfall Protein) und Defensine verhindert die Etablierung von Bakterien im Harntrakt
- Immunreaktion mit Zytokinen, Antikörpern, Phagozyten, Granulozyten etc. (5,13)

Einige Erregerstämme besitzen allerdings Virulenzfaktoren, welche ein Überleben und die Vermehrung in den Harnwegen ermöglichen. Sogenannte UPEC, uropathogene *Escherichia coli*, zählen mit einer stark dominierenden Häufigkeit (75 %) neben *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* und anderen zu den Haupterregern unkomplizierter Harnwegsinfektionen (7).

Die Übertragung von *Escherichia coli* in den Bereich des Urogenitaltrakts erfolgt in den meisten Fällen über eine Schmierinfektion. Eine Keimverschleppung, zum Beispiel aufgrund von (iatrogenen) Traumata in die Blutbahn ist ebenfalls möglich. Für UPEC wird ein ähnliches Transmissionsmuster angenommen. Auch sexueller Kontakt nimmt als spezifisches Übertragungsmuster eine wichtige Rolle in der Transmission von UPEC ein (14,15).

In Abbildung 1 wird die Pathogenese einer Harnwegsinfektion mit UPEC übersichtlich dargestellt. Verschiedene Virulenz Mechanismen führen dazu, dass UPEC im Vergleich zu anderen Erregerstämmen im Harntrakt überdauern und sich vermehren, was schließlich zu einer symptomatischen Infektion führen kann. Mithilfe von Adhäsinen, im Sinne von Typ-1-Pili und P-Pili, welche Proteinuntereinheiten wie z. B. FimH besitzen, gelingt dem Erreger eine Adhäsion an Mannose-Untereinheiten des Uroplakin des Urothels, womit eine Persistenz und eine Aszedierung (Aufsteigen im Urogenitaltrakt) begünstigt werden.

Weitere Virulenzfaktoren, wie Hämolyse, Toxine und Siderophore, welche die Eisenzufuhr für das Bakterium sichern, begünstigen ebenfalls eine Ansiedelung des Bakteriums in den Harnwegen.

In nächster Instanz gelangen manche Erreger trotz Abwehrmechanismen über fusiforme Vesikel in intrazelluläre Teile der Deckzellen des Urogenitaltrakts, um sich dort zu replizieren. Im Rahmen der Replikation kommt es zur Bildung von biofilm-ähnlichen intrazellulären Bakterien-Kolonien (IBK) im Zytoplasma der Deckzellen. Als Reaktion auf die intrazelluläre Invasion lösen sich infizierte Deckzellen ab und gehen zugrunde. Dieses Verhalten wird auch Exfoliation genannt und kennzeichnet das Stadium der akuten Infektion (z. B. einer Zystitis). Es resultieren einige IBK-Strukturen im Urin, welche überdauern und

mit der Zeit eine faserartige Morphologie bilden, um die Phagozytose von Neutrophilen Granulozyten zu umgehen.

Im weiteren Verlauf erfolgt die Freisetzung und Verteilung von UPEC aus den noch bleibenden IBK im Harntrakt, sodass es in weiterer Folge zu einer Infektion weiterer Deckzellen und somit zu einem neuem Infektionszyklus kommen kann (5,10,13,16).

Manche einzelne UPEC wandern zum Zeitpunkt der Exfoliation in tiefere Schichten wie der Intermediärzellschicht, wo sie in einem inaktiven Zustand mehrere Monate überdauern können, auch genannt QIR „quiescent intracellular reservoir“.

Sie werden je nach Differenzierungsgrad des Urothels nach luminal transportiert, wo sie wieder reaktiviert werden. Dies ergibt die Pathogenese der Rezidiv-Entstehung (17).

Abbildung 1: Weg der Pathogenese einer Hamwegsinfektion mit UPEC (18).

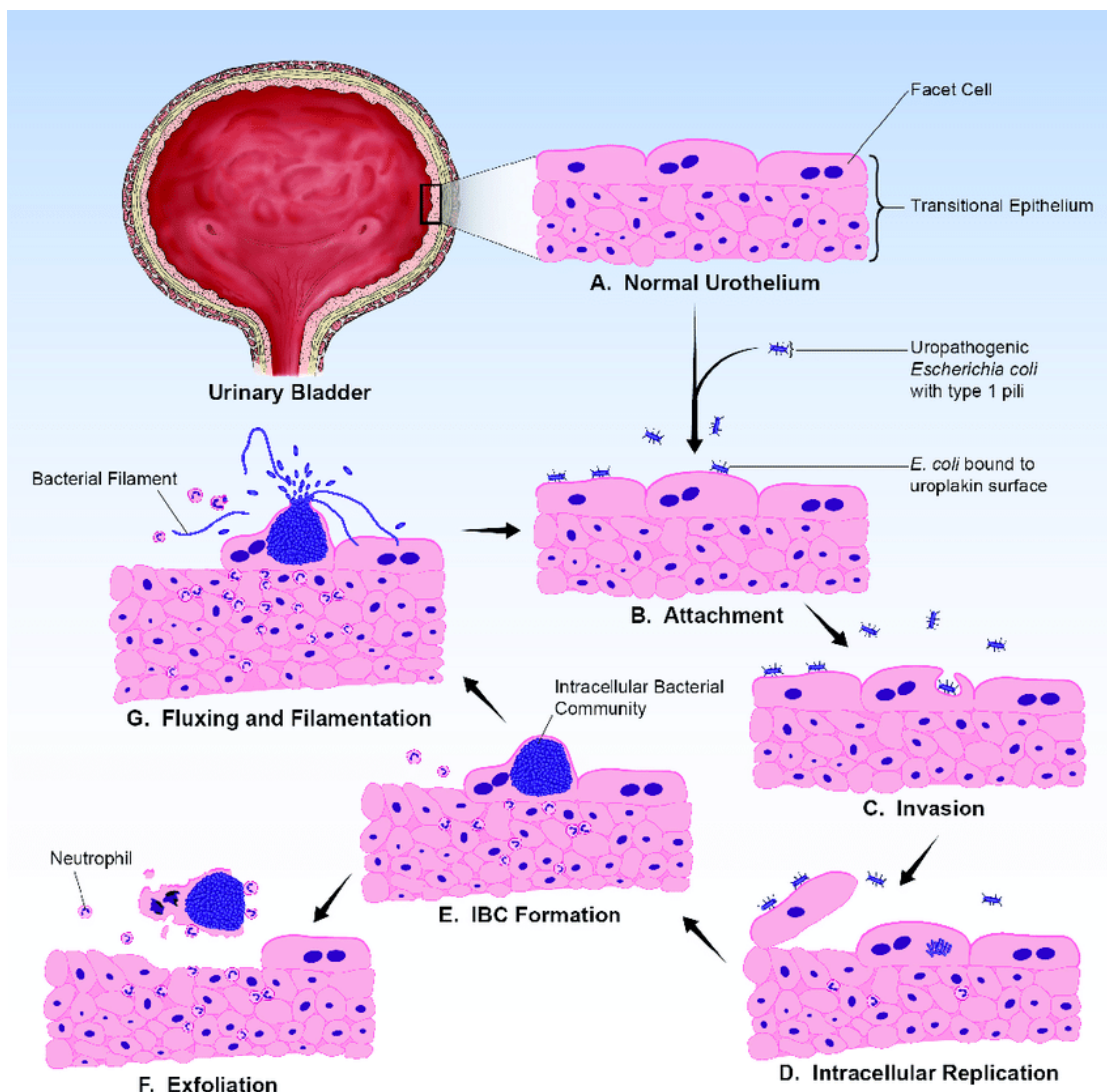
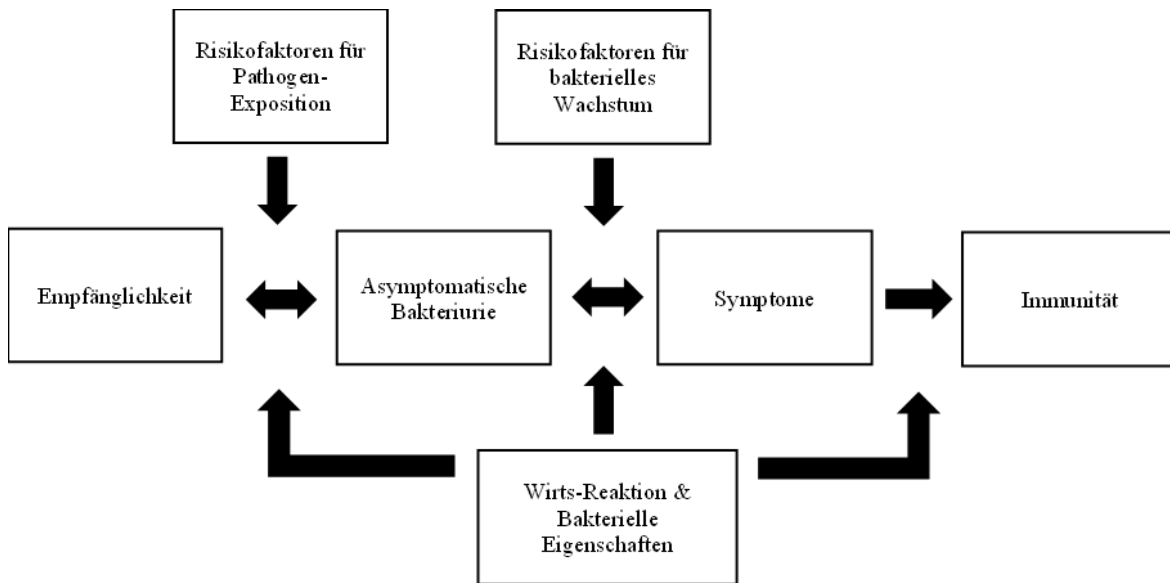


Abbildung 2: Faktoren für Transmission und Rezidiv-Entstehung von Harnwegsinfektionen (14).



Im Fluss-Diagramm der Abbildung 2 sind die einzelnen Schritte einer HWI-Entwicklung von Erreger-Empfänglichkeit bis hin zur Immunität dargestellt. Spezifische Faktoren, wie etwa Risikofaktoren für bakteriellen Kontakt (Geschlechtsverkehr, Katheter etc.) und bakterielles Wachstum (anatomische Abnormitäten, Restharnbildung, Virulenzfaktoren etc.) aber auch die generelle Abwehrreaktion (beeinflusst von Immunsystem, genetischen Faktoren, Verhütungsmethoden etc.) des Menschen beeinflussen den Prozess von der Ansteckung bis zur Erkrankung. Aufgrund der unterschiedlichen pathogenen Eigenschaften der verschiedenen Erregerstämme kann eine komplette Immunität gegen Harnwegsinfektionen nicht wirklich erreicht werden, weshalb immer eine gewisse Rest-Anfälligkeit gegenüber anderen Erregerarten besteht. Bestimmte Risikofaktoren (angeführt in Tabelle 1) wirken sich im Hinblick auf dieses Schema der Transmission und Pathogenese aus. Sie fördern den Infektionsprozess und das Wachstum bakterieller Kolonien in den Harnwegen (14).

Risikofaktoren:

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Frau lässt sich zum Teil die eindeutig höhere Inzidenz erklären. Die kürzere Distanz zwischen Anus und Urethra-Öffnung, eine kürzere Urethra-Länge sowie ein typisches vaginales/perineales Keimmilieu begünstigen die Keim-Verschleppung von Uropathogenen aus dem Gastrointestinaltrakt. Bei den Männern steigt die Inzidenz erst im höheren Lebensalter unter anderem als Folge von z. B. einer Prostata-Hyperplasie wieder an (10,14).

Neben den Risikofaktoren Alter und Geschlecht existieren weitere Faktoren, welche eine Infektion der Harnwege hervorrufen bzw. begünstigen können.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer unkomplizierten/komplizierten Harnwegsinfektion (1,6,14).

Unkompliziert	Kompliziert
Geschlechtsverkehr	Fremdkörper (Dauerkatheter, Harnleiterschiene)
Verhütung mit Diaphragma/Spermizid	Urolithiasis
Verhütung mit Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA)	Niereninsuffizienz, Nierentransplantation
Diabetes Mellitus mit stabiler Stoffwechsellage	Blasenentleerungsstörungen (Prostatahyperplasie, neurogen, Obstruktion)
Vorhergegangene Antibiotikatherapie (vor 2-4 Wochen)	Diabetes mellitus mit instabiler Stoffwechsellage
Anamnestisch vorhergehende Harnwegsinfektion	Immunsuppression
	Z.n. Strahlentherapie des Harntrakts/ Becken
	Anatomisch/Funktionell relevante Besonderheiten (Megaureter, Ureter-Strikturen, Vesikoureteraler Reflux etc.)
	Infektion bei Aufenthalt oder nach Entlassung aus einem Krankenhaus oder Pflegeheim

1.1.4 Klassifikation

Die Einteilung von Harnwegsinfektionen kann anhand verschiedener Parameter erfolgen. So können Infektionen des Harntrakts einerseits anhand der betroffenen anatomischen Strukturen in einen oberen (Pyelonephritis) und unteren (Zystitis) Harnwegsinfekt eingeteilt werden. Andererseits ist anhand des klinischen Zustandsbild und gewisser Risikofaktoren der Patient*innen auch eine Unterscheidung in eine unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektion möglich.

Anatomische Einteilung:

„Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beziehen, z. B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse“¹

Im Vergleich dazu ist ein oberer Harnwegsinfekt (Pyelonephritis) charakterisiert durch das Vorliegen von klinisch typischen Zeichen wie z. B. Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftes Nierenlager und Fieber ($> 38\text{ °C}$) (1,19).

Unkompliziert versus kompliziert:

Um einen unkomplizierten Harnwegsinfekt handelt es sich bei einer Zystitis oder auch Pyelonephritis bei einer nicht-schwangeren Frau, wenn keine zusätzlichen relevanten anatomische oder funktionelle Abnormitäten sowie keine Komorbiditäten vorliegen.

Alle anderen HWI, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf besteht, werden als kompliziert bezeichnet. Hierbei haben individuelle Faktoren einen Einfluss auf Urodynamik und Immunkompetenz einer Person. Beispielsweise handelt es sich bei Erkrankung einer Schwangeren, eines Mannes oder einer betroffenen Person mit Dauerkatheter automatisch um einen komplizierten HWI (20). Um die bestehende Heterogenität von komplizierten HWIs im Zuge der Diagnostik etwas genauer und übersichtlicher zu gestalten, gibt es auch eine Einteilung nach dem **ORENUC-System** in sechs verschiedene Risiko-Gruppen. **O** - **NO** known risk factors; **R** – risk for **R**ecurrent UTI, but without risk of more severe outcome; **E** – **E**xtraurogenital risk factors; **N** – relevant **N**ephropathic diseases; **U** – **U**rological resolvable risk factors; **C** – permanent external urinary **C**atheter and non resolved urological risk factors. Dieses System der „European

¹ PD Dr. Guido Schmiemann KGProfDrEH. Brennen beim Wasserlassen S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen DEGAM. Berlin; 2018.

Association of Urology“ (EAU) klassifiziert anhand des klinischen Bildes des HWI, der Erfassung von Risikofaktoren sowie der Verfügbarkeit einer geeigneten Therapie und ermöglicht eine Zuordnung der Patient*innen in unterschiedliche Schweregrade (21).

Eine einheitliche Definition existiert für **rezidivierend verlaufende HWI**. Diese Bezeichnung wird für folgende komplizierte/unkomplizierte Krankheitsverläufe angewendet:

- mehr als drei Harnwegsinfektionen pro Jahr.
- mindestens zwei Harnwegsinfektionen in den vergangenen sechs Monaten (1,20).

Rezidivierende Verläufe sind generell sehr häufig und verlangen vor allem in der Therapie ein spezifisches Vorgehen (11).

Eine weitere Bedeutung in der Klassifikation von HWI hat die **Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion**. Personen, die mit einem Harnwegskatheter behandelt werden oder in den letzten 24 Stunden noch einen Harnkatheter hatten und im Rahmen dieser Behandlung einen HWI erleiden, gehören dieser Gruppe an. Katheter-assoziierte HWI machen im Bereich der nosokomialen Infektionen mit etwa 40 % einen großen Anteil aus und sollten daher im klinischen Setting stets als relevante Risikoerhöhung für einen HWI betrachtet werden (20,22). Das Risiko eines Katheter-assoziierten HWI erhöht sich im Rahmen einer Dauerkatheter Behandlung pro Tag um 3-7 % (23).

Asymptomatische Bakteriurie: Das Vorliegen einer bakteriellen Besiedelung im Harntrakt ($>10^5$ KBE/mL) bei Fehlen jeglicher Symptome ist als asymptomatische Bakteriurie (ABU) bezeichnet (24). Bei Frauen müssen zwei aufeinanderfolgende Mittelstrahl-Urinproben, bei Männern nur eine Harnprobe diesen Schwellenwert für die Diagnose einer ABU erreichen (20). Erregerstämme der ABU unterdrücken eine Immunreaktion des Körpers und verhindern somit eine Entzündungsreaktion (25). Das Vorliegen einer ABU hat klinischen Studien zufolge sogar eine schützende Wirkung vor der Manifestation einer symptomatischen HWI. Daher sollten nur klinisch-relevante Harnwegsinfekt-Fälle mit Antibiotikum behandelt werden, um das Risiko der Resistenzbildung zu reduzieren (26,27). Die Prävalenz einer ABU bei gesunden prämenopausalen Frauen beträgt in etwa 5 % (28), bei älteren Frauen steigt diese auf bis etwa 30-50 % an (29).

Aufgrund des unterschiedlichen Erregerspektrums erfolgt zudem eine Unterscheidung zwischen ambulanter und nosokomialer Harnwegsinfektion. Die Katheter-assoziierte HWI ist meist als Subtyp einer nosokomialer HWI zu verstehen (30).

1.1.5 Patient*innengruppen

Betrachtet man die Diagnose des Harnwegsinfekts anhand der Population, klinischen Ausprägung und relevanten Risikofaktoren, so lassen sich mehrere Gruppen sinnvoll in Hinsicht auf Diagnostik und Therapie unterscheiden. Je nach Patient*innengruppe kann sich das klinische Prozedere im Sinne der Diagnostik und Therapie ändern. Unter Berücksichtigung der jeweiligen gruppenbezogenen Eigenschaften lassen sich in den Leitlinien individuell angepasste Therapien wiederfinden.

Als Patient*innengruppen zusammengefasst werden:

- gesunde, nicht schwangere Frauen in der Prämenopause (Standardgruppe)
- schwangere Frauen
- Männer mit unkompliziertem HWI
- Frauen in der Postmenopause
- Patient*innen mit Diabetes Mellitus
- Kinder

Dazu folgendes Beispiel: Bei einer ABU einer nicht schwangeren gesunden prämenopausalen Frau besteht im Gegensatz zu einer Schwangeren keine Indikation für eine antimikrobielle Therapie. Da bei einer schwangeren Frau ohne Risikofaktoren im Rahmen einer ABU ein erhöhter Zusammenhang mit Pyelonephritiden besteht, gibt es bei der Durchführung der Diagnostik und Therapie Unterschiede, um potenzielle abwendbare gefährliche Folgen für Mutter und Kind zu vermeiden (8,31).

1.1.6 Diagnostik

1.1.6.1 Anamnese und klinische Zeichen

Im klinischen Alltag ist es immer wichtig, eine möglichst ausführliche und genaue Anamnese zu erheben. Im Rahmen einer Konsultation in der Praxis können essenzielle Informationen und typische Beschwerden erhoben werden, welche bei Vorliegen die Wahrscheinlichkeit einer HWI erhöhen. Bestehen ein oder mehrere typische Symptome, so liegt die Wahrscheinlichkeit einer HWI in etwa bei 50 %. Die Kombination aus Dysurie und Pollakisurie hebt die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden HWI enorm an (32). Somit ist die Vortestwahrscheinlichkeit für die Diagnose einer unkomplizierten HWI in der Praxis bei Bestehen typischer Klinik (Dysurie, imperativer Harndrang oder häufige Miktionen) und der subjektiven Vermutung einer HWI deutlich erhöht (33). Neben einer genauen Anamnese

darf im weiteren Verlauf bei vorhandenen Risikofaktoren und Verdacht auf eine komplizierte HWI eine sorgfältige körperliche Untersuchung keinesfalls fehlen (1).

Tabelle 2: Typische klinische Zeichen einer Harnwegsinfektion (4).

▪ Algurie oder Dysurie	▪ Suprapubischer Schmerz
▪ Flankenschmerzen	▪ Trübung des Urins
▪ Pollakisurie	▪ Anamnestisch frühere HWI
▪ Nykturie	▪ Fieber/Schüttelfrost
▪ Neue / verstärkte Inkontinenz	▪ Allgemeines Krankheitsgefühl
▪ Makrohämaturie	▪ Fluor vaginalis → Pathologisch!

1.1.6.2 Laborchemisch-mikrobiologische Untersuchungen

Jeder Harnwegsinfekt bedarf einer genauen Anamneseerhebung sowie einer klinischen Untersuchung. Ergänzend zu Anamnese und körperlichen Untersuchung macht in einigen Fällen eine weitere Diagnostik mittels Urintests oder Bildgebung Sinn. Diese sollten je nach Entität der HWI erfolgen. Beispielsweise sollte in jedem Fall bei Verdacht einer akuten Pyelonephritis eine Urinkultur angelegt werden (20).

Für die im Rahmen der Diagnostik erforderlichen Urin-Untersuchungen wird primär die Verwendung von Mittelstrahlurin bevorzugt. Je nach Fragestellung, körperlichen Gegebenheiten oder Gesundheitszuständen können auch andere Urinproben (Harn aus Einmalkatheter oder über den Dauerkatheter) herangezogen werden, jedoch sollte eine mögliche Verunreinigung der Harnprobe durch die unmittelbare Umgebung geringgehalten werden (1). Folgende diagnostischen Maßnahmen stehen bei Bedarf zur Verfügung:

1. **Urin-Teststreifen** können in ausgewählten (evtl. unklaren) Fällen wie z. B. bei rezidivierenden HWI oder unkomplizierten Pyelonephritiden die Diagnose erhärten oder aber unwahrscheinlicher machen. Testergebnisse sollten immer in Abhängigkeit der individuellen Vortestwahrscheinlichkeit, basierend auf Symptomen sowie der generellen Präsentation des*der Patienten*Patientin interpretiert werden. Ein negativer Test schließt eine HWI nie komplett aus, auch falsch positive und negative Resultate können vorkommen. Der Test untersucht im Grunde, ob Leukozyten vorhanden sind und somit eine Entzündungsreaktion

vorliegt, ob Blut (Erythrozyten) im Harn enthalten ist und ob spezifische Bakterienstämme mit einer Nitratreduktase vorliegen (1,34).

Liegt neben typischen Symptomen ein positiver Teststreifen auf Leukozyten, Nitrat und Blut vor, so erhöht dies die Wahrscheinlichkeit einer HWI enorm. Uropathogene ohne Nitratreduktase, verdünnte Harnproben mit Zell-Lyse und die fehlende Unterscheidung zwischen Myoglobin und Hämoglobin des Tests stellen aber einige Limitationen in der Diagnostik mit Urin-Teststreifen dar (34). Die Sensitivität eines positiven Tests (Nitrat, Leukozyten und Blut positiv) liegt bei etwa 75 %, die Spezifität beträgt 82 % (32).

2. Mithilfe der **mikroskopischen Urinanalyse** gelingt eine Quantifizierung von Bakterien und Leukozyten (9). Allerdings ist die Sensitivität bei weniger als 10^5 Kolonie bildenden Einheiten (KBE)/mL als gering einzuschätzen (35). Das Ergebnis einer mikroskopischen Harndiagnostik ist stark abhängig vom Erfahrungswert des Untersuchers. Bei vorhandener Kompetenz kann folglich eine HWI nahezu völlig ausgeschlossen werden (36). Auch die Anwendung einer automatisierten Erkennung von Leukozyten und Bakterien in der Durchflusszytometrie kann Hinweise auf einen vorliegenden HWI geben, jedoch ist diese Art der Analyse im Hinblick auf die klinische Effizienz noch unzureichend untersucht (37).
3. Ein direkter Erregernachweis mittels **Harnkultur** gilt als Goldstandard in der HWI-Diagnostik. Im Rahmen der Urinkultur Untersuchung ist eine Identifikation des Erregers, dessen Quantifizierung sowie eine Empfindlichkeitstestung auf Antibiotika möglich. Eine signifikante Bakteriurie ist standardmäßig ab 10^5 KBE/mL definiert, jedoch häufen sich bei dieser Annahme falsch negative Tests, da eine klinische Relevanz auch schon im Bereich von 10^3 - 10^4 KBE/mL liegen kann (34,35,38). Die Durchführung einer Harnkultur ist in der Praxis z. B. bei rezidivierenden HWI, bei risikoreichen Patient*innen sowie bei komplizierten Harnwegsinfektionen indiziert (1).
4. An erster Stelle einer **bildgebenden Diagnostik** steht die sonographische Untersuchung der Nieren und des Hamtrakts. Relevante Risikofaktoren wie funktionelle oder anatomische Abnormitäten und Urolithiasis müssen in einigen Fällen durch eine Ultraschall Untersuchung abgeklärt bzw. ausgeschlossen werden.

Eine Sonographie ist demnach beispielsweise bei rezidivierenden HWI und auch bei unkomplizierter Pyelonephritis zum Ausschluss von Komplikationen und komplizierenden Faktoren indiziert. Neben Ultraschall Untersuchungen gehören auch die Computertomographie (mit und ohne Urographie) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zu den weiteren diagnostischen Möglichkeiten. Eine weitere Bildgebung wie z. B. eine Zystoskopie sollte bei länger bestehender Hämaturie, bei Nachweis von anderen Bakterienstämmen als *Escherichia coli* und bei atypischen Symptomen erfolgen. Risikogruppen wie Diabetes-Patient*innen, Männer und schwangeren Frauen bedürfen in manchen Fällen aufgrund komplizierender Faktoren ebenfalls erhöhter diagnostischer Vorsicht (1,8,39,40).

1.1.6.3 Diagnostik der verschiedenen Patient*innengruppen

Unkomplizierte Harnwegsinfektion

Die Diagnosestellung einer unkomplizierten HWI bei gesunden, nicht schwangeren, prämenopausalen Frauen und Diabetes Patient*innen mit stabiler Stoffwechsellage ohne vaginalen Fluor erfolgt hauptsächlich anhand der typischen klinischen Zeichen wie z. B. Dysurie, Pollakisurie und Harndrang. Bei schwangeren Frauen wird neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Urindiagnostik mit Urinkultur durchgeführt. Für Frauen in der Postmenopause gilt grundsätzlich das gleiche Schema wie in der Prämenopause. Bei jüngeren Männern wird neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urindiagnostik eine rektale Untersuchung in die Diagnostik inkludiert. Ein Ausschluss von komplizierenden Faktoren muss vor Diagnosestellung erfolgen (8,20). Bei unklarer Diagnosestellung können weitere Urintests mehr Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer HWI geben. Bei Vorliegen von atypischen Symptomen und persistierenden Infektionen nach Therapie sollte eine Urinkultur durchgeführt werden (20).

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Bei gesunden, nicht schwangeren Frauen und Diabetes-Patient*innen sollte bei Verdacht auf eine unkomplizierte Pyelonephritis neben der Anamnese (Fieber $< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, Flankenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und der klinischen Untersuchung (z. B. klopfschmerzhaftes Nierenlager) auch eine Urindiagnostik inklusive Urinkultur mit Antibiotogramm und gegeben falls eine Laboruntersuchung (Blutbild, C-reaktives Protein (CRP) etc.) durchgeführt werden. Eine weitere Bildgebung (Sonographie, Spiral-

Computertomographie) kann zum Ausschluss für relevante Risikofaktoren erforderlich sein. Beispielsweise kann mit einer Ultraschalluntersuchung eine pathologische Obstruktion der Harnwege ausgeschlossen werden. Bei Schwangeren ist zusätzlich nach Therapieende eine Erregereradikation mittels Urinkultur zu bestätigen. Bei Männern erfolgt die Diagnostik analog zum unkomplizierten HWI, der Ausschluss komplizierender Faktoren ist auch hier obligat, um abwendbare gefährliche Verläufe, wie eine Urosepsis zu verhindern. Bei Indikation einer antimikrobiellen Therapie sollte man auf eine zielgerichtete Therapie mittels Antibiotogramm nicht verzichten (8).

Asymptomatische Bakteriurie

Aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz sollte grundsätzlich bei allen Patient*innengruppen bei Abwesenheit von komplizierenden Faktoren auf ein ABU-Screening verzichtet werden. Nur bei schwangeren Frauen mit Risikofaktoren (stattgefundene Pyelonephritis, nach Früh- oder Fehlgeburt) kann mithilfe einer Urinkultur eine ABU diagnostiziert und behandelt werden. Der Nachweis von Gruppe B-Streptokokken gilt hierbei auch als Risikofaktor für eine Neugeborenen-Sepsis und indiziert somit ebenfalls eine Antibiotikatherapie (8,41,42). Generell gilt, dass Operationen der Harnwege wie etwa der transurethralen Prostataresektion bei Männern mit einer Traumatisierung der Mukosa mit erhöhtem Auftreten von postoperativen Infektionen assoziiert ist. Eine ABU sollte in diesen Fällen ebenfalls therapiert werden, da vor allem bei transurethralen Eingriffen (z. B. bei der transurethralen Blasenresektion) eine Bakteriurie vermehrt mit dem Auftreten von entzündlichen Komplikationen assoziiert ist (z. B. Sepsis) (41).

Rezidivierende HWI

Da bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen immer problematische Risikofaktoren (z. B. anatomisch-funktionelle Abnormitäten) ausgeschlossen werden sollen, ist die Durchführung einer Urinkultur sowie eine einmalige Sonographie hier indiziert. Bei Männern mit rezidivierenden HWI ist eine weitere urologische Abklärung obligat (8).

Katheter-assoziierte HWI

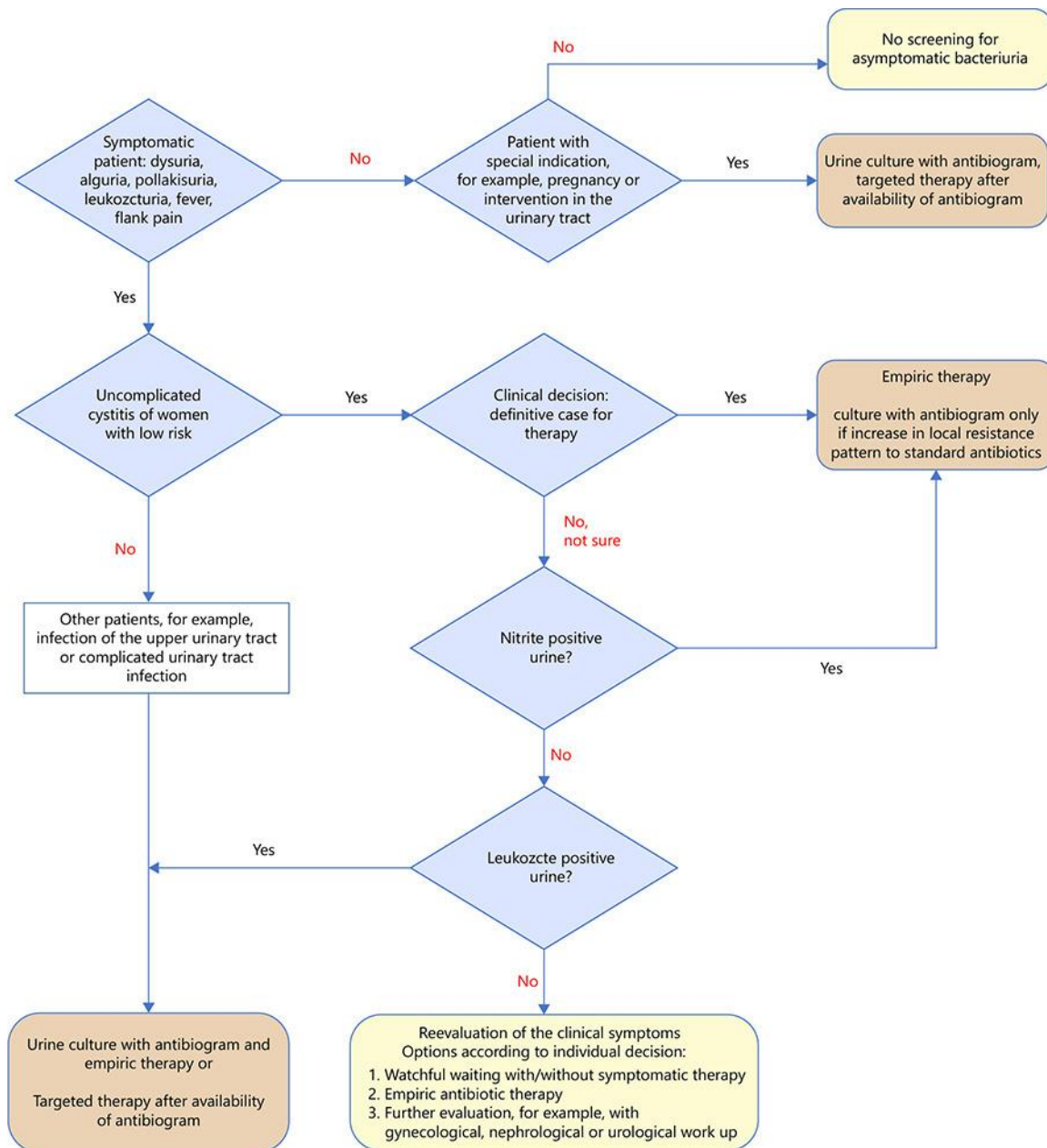
Bei Patient*innen mit Dauerkathetern oder einem Kurzzeit-Katheter (transurethral, suprapubisch) können typische klinische Symptome hinweisend auf einen HWI sein. Zusammen mit einer einzelnen Urinprobe (Katheter- oder Mittelstrahlurin) $\geq 10^3$ KBE/mL steht die Diagnose einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion fest. Typische klinische

Zeichen wären in diesem Fall neben der klassischen HWI Symptomatik z. B. folgende: Fieber, Rigor, zunehmende Lethargie, Flankenschmerzen, veränderter mentaler Status und akute Hämaturie. Hat bei entsprechender Klinik die Katheter Entfernung in den letzten 48 Stunden stattgefunden, gilt eine bestehende HWI ebenfalls als Katheter-assoziiert (22).

Komplizierte Harnwegsinfektion:

Die klassischen klinischen Symptome können bei komplizierten HWI sehr heterogen erscheinen. Systemische Zeichen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, aber auch unspezifische Symptome, wie Unruhe und Delir können bei einer komplizierten HWI hinweisend sein. Gemeinsam mit einer umfassenden Anamnese sollte weiterführend eine körperliche Untersuchung (Prostata beim Mann, äußeres Genitale, Abdomen und Nierenlager) durchgeführt werden. Weiters werden mithilfe von Urindiagnostik essenzielle Daten erhoben, eine Harnkultur inklusive Resistenztestung gilt hierbei als unentbehrlich. Zusätzlich sollte je nach vorliegenden Risikofaktoren eine gezielte Untersuchung (Nieren, Harnblase, Harnleiter, Hoden, Prostata) mittels bildgebender Diagnostik (Sonographie, CT) erfolgen (20,43).

Abbildung 3: Klinischer Diagnose- und Therapieweg bei Harnwegsinfektionen (8,38).



Da ein großer Teil der Antibiotikaverordnungen vor allem bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen erfolgt, ist eine genaue Indikationsstellung besonders wichtig. Werden Antibiotika ohne genaue Evaluierung verschrieben, so fördert dies die weitere Resistenzentwicklung. Der sogenannte diagnostische Baum in Abbildung 3 liefert in dieser Hinsicht einen schnellen Überblick über korrektes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen (38).

1.1.6.4 Differentialdiagnosen

Bei unspezifischen Symptomen und unklaren Urinanalysen mit negativer Urinkultur ist es wichtig, frühzeitig an diverse Differentialdiagnosen zu denken. Hierbei kommen unter anderem einige gynäkologische Infektionen wie auch sexuell übertragbare Krankheiten („Sexually transmitted diseases/STDs“) infrage. Klassische STD Symptomatik einer Urethritis und mehr als ein Sexualpartner in den letzten 12 Monaten können als wichtige Aspekte auf das Vorliegen einer STD hinweisen (38).

Neben der allgemeinen klinischen Diagnostik ist bei Verdacht auf eine STD auch eine ausführliche Sexualanamnese zu erheben. Leitsymptome einer STD sind beispielsweise pathologischer urethraler Fluor mit oder ohne Dysurie oder primär vaginaler Fluor. Einige Erreger wie beispielsweise *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Trichomonas vaginalis* können diese Symptomatik auslösen. Weitere mögliche Differentialdiagnosen wären etwa eine Kolpitis und Zervizitis durch z. B. Streptokokken, mechanische Reizung, genitale Malignome, Prostatitis, *Herpes simplex* Virus Infektionen oder auch eine HWI mit anderen Erregern, wie *Streptococcus pyogenes*. Die hier aufgeführten Differentialdiagnosen sind selbstverständlich nur ein kleiner Teil der in Frage kommenden Differentialdiagnosen (44).

1.1.7 Therapie

Das Therapiemanagement von Harnwegsinfektionen hängt im Wesentlichen von ähnlichen Faktoren ab, welche auch in der Diagnostikschiene berücksichtigt werden. Personenbezogene Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Immunstatus) sowie Schwere und Art der HWI (Akuität, Rezidiv, unkompliziert-kompliziert oder obere/untere HWI) wirken sich als bedeutsame Faktoren auf die Therapieentscheidung aus. Ziel in der Therapie ist es anhand der vorliegenden personenbezogenen Eigenschaften individuell die Indikation einer antibiotischen und einer symptomatischen Therapie abzuwägen, um vermeidbare AB-Therapien und somit die weitere potenzielle Resistenzentwicklung zu verhindern. Bei einer empirischen Antibiotikatherapie müssen die verschiedenen erregerspezifischen Resistenzraten in Bezug auf die einzelnen antibiotischen Wirkstoffgruppen bedacht werden. Mit dem Vorliegen einer Urinkultur samt Antibiotogramm ist eine zielgerichtete antimikrobielle Therapie bzw. eine Anpassung der Antibiotikatherapie möglich. Neben der

antibiotischen Therapieform gibt es bezüglich Prävention, Prophylaxe und Krankheitstherapie auch alternative Behandlungsansätze (8,45).

Nicht-antibiotische Therapie:

Es existieren viele verschiedenen pflanzliche Produkte (Bärentraubenblätter, Kapuzinerkresse, Meerrettichwurzel), die in der HWI-Therapie, vor allem bei rezidivierenden Verläufen häufig zum Einsatz kommen. Cranberry- und Moosbeerenprodukte gehören ebenfalls der Gruppe der nichtmedikamentösen Behandlungen an. Studien zu diesen Therapien liefern widersprüchliche Ergebnisse, sodass von einer mangelnden Evidenz ohne offizieller Therapieempfehlung gesprochen wird (1,8).

Symptomatische Behandlung:

Im Falle einer akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektion mit milder Symptomatik besteht die alternative Therapiemöglichkeit in einer rein symptomatischen Therapie mit Schmerzmitteln, wie z. B. Ibuprofen. Da es in dieser HWI-Gruppe generell oft nach einer Woche zum Erliegen der Beschwerden kommt, kann eine symptomatische Therapie in vielen Fällen ausreichen. Dieses Therapiemanagement sollte in Übereinstimmung mit dem*der Patienten*Patientin besprochen und festgelegt werden (1,46). Die Effektivität einer reinen Schmerztherapie wurde in einer Studie mit der Wirksamkeit von Fosfomycin verglichen. Nach einer Woche symptomatischer Therapie waren 70 % der Proband*innen unter Ibuprofen und 80 % der Proband*innen unter Fosfomycin beschwerdefrei, woraus sich ableiten lässt, dass auch eine alleinige Therapie der Schmerzsituation eine gute alternative Therapiemöglichkeit darstellt (47). Zudem hat eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (über 2 Liter pro Tag) und zusätzliche Wärmezufuhr bei Schmerzen (z. B. Wärmekissen, Thermophor) ebenfalls einen einflussreichen Stellenwert in der symptomatischen Behandlung (1).

Antibiotische Therapie:

Aufgrund von schweren Verläufen, erheblichen Risikofaktoren und weiteren Ursachen ist eine antibiotische Therapie in vielen Fällen unabdingbar. Wird eine antibiotische Therapie in Betrachtung gezogen, so sollten einige wichtige Aspekte wie die lokale Resistenzlage, die erregerspezifische Antibiotika-Sensitivität, das individuelle Risiko (Patient*innengruppen, Allergien, Unverträglichkeiten), mögliche Nebenwirkungen und die Effektivität einer antibiotischen Substanz berücksichtigt werden (8). Außerdem gelten bei der Anwendung

von Antibiotika die Prinzipien des Antibiotic Stewardship. Diese zielen auf die Vermeidung von unerwünschten Kollateralschäden (Resistenzentstehung, Clostridium difficile Infektion u. a.), auf eine möglichst optimale, nebenwirkungsarme, aber auch ressourcenschonende Therapie hin (48).

Da in den letzten Jahren die Resistenzraten einiger Antibiotika bedenklich gestiegen sind, ist eine internationale Therapieempfehlung zur Reduktion dieser Entwicklungen unerlässlich. In aktuellen Leitlinien (unter anderem der: European Association of Urology (EAU), S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA)) wird auf die vorliegenden Resistenzraten sowie auf primäre Therapieempfehlungen aufmerksam gemacht. Je nach diagnostischer Klassifikation gibt es in der Behandlung Unterschiede bezüglich Therapiedauer, der angewandten Wirkstoffe und der Verabreichungsart (oral, intravenös). Weitere wichtige Aspekte wie Risikogruppen (Schwangere, Männer, Kinder, geriatrische Patient*innen) und Entität der HWI (Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis) sollten ebenfalls in die Therapieentscheidung einfließen (8). Eine genau festgelegt Therapiedauer wird nicht explizit angeführt. Jedoch wird bei Risikogruppen wie schwangeren Frauen bei einer unkomplizierten HWI eine Kurzzeittherapie mit bis zu sieben Tagen empfohlen. Je nach Antibiotikum und Patient*innengruppe kann auch eine einmalige Gabe als „Single-shot-Therapie“ mittels z. B. Fosfomycin-Trometamol zielführend sein. Bei den unterschiedlichen Patient*innengruppen wird neben der Therapiedauer auch anhand der bevorzugten antibiotischen Wirkstoffklassen differenziert. So dürfen beispielsweise Schwangere keine teratogenen Wirkstoffe wie Penicillinderivate, Cephalosporine und Fosfomycin-Trometamol erhalten (8,49).

Unkomplizierte Zystitis:

Während bei einer komplizierten HWI eine gezielte antimikrobielle Therapie nach Resistenztestung in der Harnkultur angestrebt werden sollte, eignen sich bei unkomplizierten HWI die folgenden Erstlinientherapeutika für eine Kurzzeittherapie ohne Vorliegen eines direkten Erregernachweises.

Tabelle 3: Antibiotika 1. Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (8,20)

Antibiotika 1. Wahl	Therapiedauer und Dosierung	Anmerkungen
Nitrofurantoin	50 mg 4x/d über 7 Tage	Kontraindikationen (KI): Glukose-6-Phosphat- Dehydrogenase Mangel und im 3. Trimenon der Schwangerschaft sowie perinatal
Nitrofurantoin- Retardform	100 mg 2x/d über 5 Tage	Siehe Nitrofurantoin
Pivmecillinam	400 mg 3x/d über 3-5 Tage	
Fosfomycin-Trometamol	3g - Einzeldosis	
Nitroxolin	250 mg 3x/d über 5 Tage	
Trimethoprim	200 mg 2x/d über 3 Tage	Nur falls lokale R % unter 20 % liegt! KI: erstes Trimenon der Schwangerschaft

Die Antibiotika der zweiten Wahl bei unkomplizierten HWI sind Cephalosporine (Cefpodoxim-Proxetil), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin) sowie Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Diese werden aufgrund vermehrter Nebenwirkungen und Kollateralschäden (Tendenz zur Selektion multiresistenter Erreger und geringerer Empfindlichkeit) nicht in der Erstlinientherapie der peroralen Antibiotika angeführt. Jedoch kommen Fluorchinolone und Cephalosporine der 2. und 3. Generation als Wirkstoffe der ersten Wahl bei Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis in der Standard-Patient*innengruppe zum Einsatz (8).

Unkomplizierte Pyelonephritis: Eine ascendierende Zystitis führt in manchen Fällen zur Ausbildung einer Pyelonephritis. Daher wird für infektiöse Entzündungen des Nierenbeckens auch ein ähnliches Erregerspektrum wie bei unteren HWI angenommen. Grundsätzlich erfolgt die antibiotische Therapie einer unkomplizierten Pyelonephritis gezielt anhand einer durchgeführten Resistenztestung. Je nach Schweregrad der Erkrankung

kann hierbei die Therapie ambulant oder stationär erfolgen. Bei schwerer Symptomatik (Übelkeit, Erbrechen, Zeichen einer Kreislaufinstabilität) ist eine initiale intravenöse Antibiotikatherapie indiziert, welche nach Abklingen der Symptomatik oral weitergeführt werden kann. Die Therapiedauer beträgt im Mittel je nach Dosierung und Gruppe des Antibiotikums zwischen fünf und zehn Tagen. Bei Auswahl des Antibiotikums müssen Faktoren wie Empfindlichkeit und individuelle Patient*innenaspekte beachtet werden. Für die orale Therapie einer unkomplizierten Pyelonephritis kommen ausschließlich Cephalosporine und Fluorchinolone zum Einsatz. Bei stationär geführten Patient*innen können neben Fluorchinolonen und Cephalosporinen als Alternative auch Penicilline mit erweitertem Spektrum (z. B. Aminopenicilline + β -Laktamaseinhibitor) verwendet werden. Carbapeneme und neuere Breitspektrum-Substanzen wie die Kombination aus Imipenem und Cilastatin sind nur bei multiresistenten Erregern und vorliegendem Antibiogramm indiziert. Um schwere Verlaufsformen wie eine Urosepsis zu verhindern, ist in einigen Fällen eine weitere diagnostische Abklärung (Sonographie, CT) notwendig. Liegt bereits das klinische Zustandsbild einer Urosepsis vor, so sollte eine empirische Therapie unter allen Umständen „Extendend-Spektrum-Betalaktamase“ (ESBL)-produzierende Erregerstämme abdecken. Bei initialer parenteraler Therapie (Tabelle 4) wird keine Dauer der Therapie angegeben, da diese individuell anhand des klinischen Zustandsbildes festgelegt wird und anschließend oral weitergeführt wird, sodass die Gesamtdauer in etwa ein bis zwei Wochen beträgt. Als Mittel der zweiten Wahl in der parenteralen Therapie können auch Amoxicillin/Clavulansäure (2200 mg 3x/d), Cefepim (2000 mg 2x/d) oder Ceftazidim (2000 mg 3x/d) angewendet werden. Bei sehr schweren Fällen und ursächlich durch multiresistente Erreger ausgelöst, kommen in letzter Instanz auch Carbapeneme, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder neu Cefiderocol zum Einsatz (8,20).

Tabelle 4: Antibiotikatherapie 1. Wahl bei unkomplizierter Pyelonephritis (8,20)

Antibiotika	Dosierung	Anmerkungen
Orale Therapie		
Ciprofloxacin	500-750 mg 2x/d über 7-10 Tage	Hochdosistherapie KI: Schwangerschaft
Levofloxacin	750 mg 1x/d über 5 Tage	KI: Schwangerschaft
Cefpodoxim-Proxetil	200 mg 2x/d über 10 Tage	Geringe Nebenwirkungen
Ceftibuten	400 mg 1x/d über 10 Tage	Geringe Nebenwirkungen
Parenterale Therapie		
Ciprofloxacin	400 mg 2-3x/d	
Levofloxacin	750 mg 1x/d	
Ceftriaxon	(1000) -2000 mg 1x/d	Geringe Nebenwirkungen
Cefotaxim	2000 mg 3x/d	Geringe Nebenwirkungen

Asymptomatische Bakteriurie:

Bei der Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie gelten die gleichen Voraussetzungen wie in der Diagnostik. Generell sollten nur jene Patient*innengruppen mit einer ABU antimikrobiell therapiert werden, bei denen ein abwendbarer, gefährlicher Verlauf droht bzw. angenommen werden muss (Infektionsausbruch, HWI, Pyelonephritis, Sepsis und weitere). Diese umfassen nur schwangere Frauen und Patient*innen vor traumatischen (Mukosa-verletzenden) urologischen Eingriffen. Eine zielgerichtete antibiotische Therapie ist in diesen Fällen indiziert, bei allen anderen Patient*innengruppen besteht bei einer ABU keine Therapieindikation (20,41,49).

Rezidivierende HWI:

Um das Auftreten von symptomatischen Infektionen bei wiederkehrenden HWI zu reduzieren, bestehen grundsätzlich mehrere Möglichkeiten. Zunächst sollte zwischen einer persistierenden HWI (Symptomatik innerhalb von 14 Tagen aufgetreten) und einer Neuinfektion (Symptomatik nach 14 Tagen) unterschieden werden. Bei einer rHWI < 14 Tagen sollte eine Urinkultur oder ein Wechsel auf ein anderes Erstlinienantibiotikum in Erwägung gezogen werden. Kommt es erst nach mehr als 14 Tagen zu einem Rezidiv, so

kann die rHWI wie eine Erstinfektion behandelt werden. Zusätzlich zur normalen antibiotischen Therapie existieren eine Reihe nicht-antibiotischer Therapieansätze, wie etwa die vaginale Hormonsubstitution. Weiters können Phytopharmaka, Immunstimulantien, NSAR oder eine umfassende Aufklärung über Risikofaktoren zum Einsatz kommen. Bleibt nach umfassenden nicht-antibiotischen Behandlungsschritten jedoch ein Therapieerfolg aus, so kann auch eine antimikrobielle Langzeittherapie in niedriger Dosierung über drei bis sechs Monate oder eine postkoitale Einmalprophylaxe angewendet werden. Erfahrene Patient*innen mit guter Compliance können, bei Auftreten eines Rezidivs, selbst die Diagnose stellen und das Therapieregimen übernehmen. Die dafür geeigneten Antibiotika für die Selbsttherapie entsprechen jenen der Erstlinientherapie unkomplizierter Harnwegsinfekte (20,50).

Tabelle 5: Antibiotika für die Langzeitprophylaxe rezidivierender HWI (20)

Antibiotika	Dosierung	Anmerkungen
Nitrofurantoin	50 oder 100 mg 1x/d	KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel und im 3. Trimenon der Schwangerschaft sowie perinatal
Fosfomycin-Trometamol	3g – Einzeldosis alle 10 Tage	Keine Anmerkung
Cefalexin	125 oder 250mg 1x/d	Während Schwangerschaft möglich
Cefaclor	250 mg 1x/d	Während Schwangerschaft möglich
Trimethoprim	100 mg 1x/d	Nur falls lokale R % unter 20 % liegt! KI: erstes Trimenon in der Schwangerschaft

Tabelle 6: Antibiotika für die postkoitale Einmalprophylaxe (8)

Antibiotika	Dosierung	Anmerkungen
Nitrofurantoin	50 oder 100 mg	KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel und im 3. Trimenon der Schwangerschaft sowie perinatal
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)	40/200mg oder 80/400 mg	Nur falls lokale R % unter 20 % liegt! KI: erstes Trimenon in der Schwangerschaft
Alternative Antibiotika nur für gezielten Einsatz		
Cefalexin	125-250 mg	Während Schwangerschaft möglich
Norfloxacin	200 mg	KI: Schwangerschaft
Ofloxacin	100 mg	KI: Schwangerschaft

Komplizierte Harnwegsinfektionen:

Liegen relevante Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression oder erhöhtes Restharnvolumen) für einen komplizierende HWI vor, so ist auch im Rahmen der Behandlung erhöhte Vorsicht vor schwereren Krankheitsverläufen geboten. Die Therapie sollte abhängig von klinischer Symptomatik, dem ausschlaggebenden Risikofaktor und der weiteren diagnostischen Resultate (Urinkultur mit Resistenztestung) erfolgen. Allgemeine Kriterien in der Antibiotikatherapie wie Resistenzraten, Eradikationsraten und Eigenschaften von Patient*innen müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Neben einer gezielten antibiotischen Therapie gilt es, den vorliegenden komplizierenden Faktor so gut wie möglich zu behandeln beziehungsweise zu beachten. Gegebenenfalls kann hier auch ein interdisziplinäres Vorgehen indiziert sein. Da bei komplizierten HWI ein breiteres Erregerspektrum und vermehrt multiresistente Keime auftreten, besteht ein höheres Risiko für eine ineffiziente Therapie (51–53).

Daher finden sich in der Erstlinientherapie von komplizierten HWI andere Antibiotika als für unkomplizierte HWI. Abhängig von Antibiogramm, lokalen Resistenzraten und der

Schwere des Krankheitsbildes erfolgt die Auswahl des antibiotischen Therapieschemas. Grundlegend können Kombinationen von Amoxicillin und Aminoglykosiden oder von Cephalosporinen zweiter Generation mit einem Aminoglykosid verwendet werden. Bei Auftreten systemischer Symptome wird eine intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins dritter Generation empfohlen. Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin kommen nur bei oraler und ambulanter Therapie zum Einsatz, falls die lokale Resistenzrate unter 10 % liegt oder bei Patient*innen mit einer Allergie gegen Betalaktamantibiotika. Bei Patient*innen mit komplizierten HWI an urologischen Abteilungen sowie Patient*innen, welche in dem letzten sechs Monaten Fluorchinolone erhalten haben, besteht eine Kontraindikation für eine empirische Therapie mit Fluorchinolonen. Von Reserveantibiotika wie Carbapenemen oder Cefiderocol sollten nur in Ausnahmefällen bei multiresistenten Pathogenen Gebrauch gemacht werden (20).

1.1.8 Prävention und Prophylaxe

Eine wichtige Maßnahme in der Prävention von Harnwegsinfektionen ist die Aufklärung hinsichtlich der zahlreichen Risikofaktoren (Mangel an Flüssigkeitszunahme, ungünstiges Hygieneverhalten, Restharn, Geschlechtsverkehr, Verhütungsmethoden mit Spermiziden und viele mehr), welche vor allem rezidivierende Verläufe begünstigen. Im Optimalfall können Risikofaktoren durch eine Verhaltensadaptierung reduziert und neuerliche Infektionen somit verhindert werden. Zusätzlich kommen in der Prävention von HWI noch weitere wichtige Nicht-Antibiotische Therapeutika zum Einsatz (54).

Kolonisation, Adhäsion und Invasion der pathogenen Erreger bilden die Hauptaspekte in der Entstehung von Harnwegsinfektionen und stellen daher Zieloptionen der präventiven Therapie dar (55).

- **Verhaltensmodifikationen** in der Genitalhygiene können oft schon das Auftreten einer erneuten Infektion verhindern. Eine ebenfalls wichtige Rolle spielt eine ausreichende, aber nicht übermäßige Trinkmenge von etwa 1,5 Liter Flüssigkeit pro Tag. Während bei einer ausreichenden Trinkmenge das Wachstum von Bakterien durch Ausschwemmen von bakteriellen-Nährstoffen reduziert wird, so werden bei zu hoher Trinkmenge jedoch auch die Konzentrationen wichtiger schützender Stoffe wie dem Tamm-Horsfall-Protein vermindert. Antibiotika, welche sich besonders gut

im Urin anreichern (z. B. Nitrofurantoin), werden ebenfalls verdünnt und sind somit weniger potent (54,56).

- Eine weitere Möglichkeit der Prävention bietet die **vaginale Östrogen-Substitution** bei postmenopausalen Frauen mit rezidivierenden HWI. Östrogen verstärkt die natürliche Keimabwehr im weiblichen Urogenitalbereich durch viele modulierenden Effekte. Beispielsweise nimmt der Anteil an Glykogen-bildenden Epithelzellen der Vagina zu, wodurch Laktobacillus-Besiedelungen gesichert werden können. Diese sorgen mit der Produktion von Milchsäure für einen schützenden, niedrigen pH-Wert in vaginalen Bereich. Auch in Harnblase und Harnröhre sichert ein ausreichender Östrogenspiegel durch erhöhten urethralen Verschlussdruck und Gewebsmodifikation die Kontinenz und vermindert das Restharn-Volumen. Kommt es in der Menopause zum Östrogenmangel, so entsteht konsekutiv auch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber HWI. Da die Verabreichung von Östrogenen prinzipiell bei einigen malignen Erkrankungen wie Brustkrebs kontraindiziert ist, sollte vor Therapiebeginn ein Ausschluss dieser Erkrankungen erfolgen. Weitere Nebenwirkungen sind sehr gering, da die Serum-Östrogenkonzentration nicht beeinflusst wird. Klinische Studien konnten eine Reduktion von vaginalen Fehlbesiedelungen in der Keimflora sowie der Anzahl an rHWI nachweisen (54,56,57).
- Die Immunaktive Prophylaxe mittels **Phytotherapeutika**, beispielsweise mit Bärentraubenblättern (Arbutin), Meerrettichwurzel (Senfglykoside) und Kapuzinerkressekraut kann ebenfalls zur Prävention von Harnwegsinfektionen beisteuern. Jedoch ist der Evidenzgrad aufgrund heterogener Studien mit meist kleiner Stichprobenzahl gering (56).
- Im Rahmen der oralen Immunstimulation werden bakterielle Zellwandfragmente oral eingenommen (**OM-89; „Uro-Vaxom“**). OM-89 beinhaltet Zellwandbestandteile von 18 unterschiedlichen uropathogenen *E. coli*-Serotypen. Über eine orale Zufuhr dieser bakteriellen Komponenten erfolgt eine Stimulation des angeborenen Immunsystems und damit eine Erhöhung von *E. coli*-spezifischen Antikörpern. Allerdings beinhaltet OM-89 nur Bestandteile von *E. coli*-Stämmen und hat somit bei anderen uropathogenen Erregern keinen Effekt. Studien zeigten für OM-89 eine teils widersprüchliche Effektivität, dennoch wird es laut der EAU-Leitlinie für die Prophylaxe rezidivierender HWI empfohlen (20,56). Indiziert ist eine Behandlung nur bei häufigen rHWI und sollte als Alternative bzw. vor

Verschreibung einer antibiotischen Langzeitprophylaxe versucht werden. Die Therapie erfolgt oral mittels einer Kapsel täglich für einen Zeitraum von 3 Monaten. Danach folgt eine dreimonatige Pause, nach der ein neuerlicher Zyklus gestartet werden kann, um einen „Booster“-Effekt zu erwirken (54).

- Die parenterale Immunstimulation mittels **StroVac** enthält ein breites Spektrum von fünf verschiedenen Bakterien (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*) mit 109 unterschiedlichen inaktiven Serotypen. Die Medikamentengabe erfolgt mittels dreimaliger intramuskulärer Injektion in jeweils einwöchigem Abstand. Ein erneuter Zyklus kann nach zwölf Monaten erfolgen. Obwohl StroVac in vielen Studien einen guten Erfolg im Sinne einer Reduktion an Infektionen bei rHWI erzielt hat, ist aufgrund mangelnder Datenlage weiterhin keine hochqualitative Aussage zu dieser Therapie vorhanden. Jedoch ist das Medikament für die Behandlung von HWI zugelassen und ausschließlich bei rHWI anzuwenden (8,58).
- Die **Akupunktur** bildet als kutane Immunstimulation eine weitere Möglichkeit in der Prävention von HWI. In zwei Studien konnte im Vergleich zur Placebogruppe eine Senkung von Rezidiven bei rHWI festgestellt werden. Eine umfassende evidenzbasierte Aussage fehlt jedoch (8).
- Natürliche Laktobacillus-Stämme verhindern die Besiedelung von Uropathogenen im Milieu des Urogenitaltrakts auf mehrere Arten. Eine Überwucherung der physiologischen Keimflora mit Enterobakterien wie *E. coli* bildet oft den Ausgangspunkt einer HWI-Entstehung. Als **Probiotika** werden Bakterien mit einer evidenzbasiert medizinisch heilsamen Wirkung bezeichnet. Probiotika bilden in dieser Hinsicht einen therapeutischen Ansatz, um die ursprüngliche Lactobacillus-dominierende Keimflora wiederherzustellen und so weiteren Infektionen vorzubeugen. Allerdings zeigte die Nutzung von Probiotika als Präventionsmaßnahme von HWI keinen eindeutigen Benefit gegenüber Placebo-Gruppen und wird aufgrund geringer Evidenzlage nicht empfohlen (54,56).
- Eine weitere Möglichkeit stellt die Verhinderung der Adhäsion von Uropathogenen wie *E. coli* durch Einnahme von **Moosbeeren (Preiselbeeren)** oder **D-Mannose** dar. Preiselbeeren (*Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium oxycoccos*) verfügen neben Fruktose und organischen Säuren über Anthocyanidine (Pflanzenfarbstoffe) und Flavonoide (Antioxidantien). Im Rahmen der Adhäsion docken UPEC an Mannose-

Einheiten der Uroplakine am Urothel an. Inhaltsstoffe der Preiselbeere verhindern beispielsweise durch Fruktose und Anthocyanidine diese Adhäsion und können somit einer HWI vorbeugen. Da die Datenlage zur prophylaktischen Einnahme von Preiselbeeren sehr widersprüchlich ist und Studien sehr heterogen sind, wird aktuell keine Empfehlung als Präventionsmaßnahme ausgesprochen (8,20).

Ein anderer Weg, um die Adhäsion von Uropathogenen an Epithelzellen des Urogenitaltrakts zu verhindern, besteht in der Einnahme von D-Mannose. Aufgelöst in einem Glas Wasser wird dieser Epimer der Glukose oral zugeführt. Jener Teil, der in den Nieren ausgeschieden wird, verhindert eine Adhäsion von Erreger-Strukturen (Mannose-affine Pili und p-Fimbrien) der UPEC und somit im weiteren Verlauf eine HWI. In einer Studie zeigte die Einnahme von 2 g Mannose pro Tag im Vergleich zur Placebo- und Nitrofurantoin-Gruppe einen wirksamen Effekt, etwa gleichwertig einer Behandlung mit 50 mg Nitrofurantoin. Bei häufigen HWI-Rezidiven wird Mannose daher als Präventionsmittel empfohlen (8,20).

- Zudem gibt es noch die präventive **intravesikale Substitution von Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat**, welche physiologisch in der Harnblasenwand als Glykosaminoglykan (GAG)-Bestandteile vorkommen. Sie verhindern eine bakterielle Adhäsion am Urothel und aktivieren zusätzlich bei Entzündungen das Immunsystem. Da jedoch bei Entstehung einer HWI kein wirklicher GAG-Mangel vorliegt und Eingriffe im Rahmen der Substitution von GAGs (Punktion und Einmalkatheter) das generelle Risiko einer Infektion durch die Invasivität erhöhen, wird diese Präventionsstrategie nicht empfohlen (8,20,56).

1.1.9 Komplikationen

1.1.9.1 Prostatitis

Im Rahmen von besonders ausgeprägten Harnwegsinfektionen können auch angrenzende Organe sowie der gesamte Organismus betroffen sein. Aufgrund der engen anatomischen Beziehung geht bei Männern eine HWI oft mit einer akuten bakteriellen Prostatitis einher. Dabei handelt es sich um eine akute bakterielle Entzündung der Vorsteherdrüse, welche mit perinealen Schmerzen, HWI-Symptomatik, Fieber und Defäkationsschmerz einhergeht. Ätiologisch gesehen stellt *E. coli* mit über 50 % die häufigste Ursache dar, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* und vielen anderen. Die Diagnostik der Prostatitis erfolgt abhängig von Anamnese, klinischem Zustandsbild und laborchemischen Parametern

(Prostata-spezifisches-Antigen (PSA), Erregernachweis, Urinkultur). Bei der antibiotischen Therapie sollte auf ein Präparat mit möglichst gezieltem Spektrum geachtet werden, sodass neben Cephalosporinen oft auch Fluorchinolone zum Einsatz kommen. Das Therapiemanagement einer akuten Prostatitis ist bei komplizierten HWI von Männern also immer zu beachten. Als weitere Komplikation der Prostatitis kann es in seltenen Fällen bei vorliegenden Risikofaktoren (Immundefizienz, Dauerkatheterisierung, transurethrale Eingriffe) zum Prostata-Abszess kommen (59,60).

1.1.9.2 Epididymitis

Vor allem bei komplizierten Harnwegsinfektionen Restharnbildung oder erforderlicher intermittierender Katheterisierung kann es in manchen Fällen zu einer infektiösen Nebenhodenentzündung kommen. Ursächlich sind häufig die von einem HWI ausgehenden Bakterien wie *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella spp.* oder *Pseudomonas spp.* Die bakterielle Genese macht mit etwa 80 % den Großteil der infektiösen Entzündungen aus, wobei neben HWI assoziierten Infektionen häufig auch sexuell übertragene Erreger wie Chlamydien und Gonokokken für eine Infektion verantwortlich gemacht werden können. Die Diagnostik beruht neben Anamnese und der Erfassung klinischer Symptome (lokale Entzündungszeichen, Dysurie, Fieber, positives Prehn-Zeichen) auch auf den Ergebnissen einer Urinanalyse (Keim-/Entzündungsnachweis) und Blut-Laborparameter (CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)). Zusätzlich können mithilfe einer sonographischen Beurteilung des Skrotums Differentialdiagnosen wie eine Orchitis oder eine Hodentorsion ausgeschlossen werden. In der Therapie der bakteriellen Epididymitis steht eine antimikrobielle Behandlung gemeinsam mit einer Entzündungshemmung im Mittelpunkt. Wichtig ist auch hierbei, differentialdiagnostisch an eine virale Genese zu denken, da Antibiotika bei z. B. einer Mumps-Infektion nicht zielführend sind (61,62).

1.1.9.3 Urosepsis

Als medizinische Notfallsituation stellt das Auftreten einer Urosepsis die schwerste Komplikation einer Harnwegsinfektion dar. Dabei kommt es zu einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion aufgrund einer inkompletten körperlichen Abwehrreaktion auf eine

Infektion des Harntrakts mit Ausbreitung der verursachenden Erreger über das Blut, wodurch der gesamte Organismus betroffen sein kann (20,63).

Obwohl Harnwegsinfektionen generell das Potenzial einer Sepsis aufweisen, besteht besonders bei komplizierten HWI ein erhöhtes Risiko. Neben personenbezogenen Faktoren wie Immunsuppression, neurogenen Störungen und weiteren Komorbiditäten sorgen vor allem Obstruktionen in den oberen Harnwegen wie eine Urolithiasis für die Entstehung einer Sepsis. Die Schwere der Erkrankung selbst hängt Großteils von der Immunantwort des*der Patient*Patientin ab. Einer anfänglichen Überreaktion des Immunsystems folgt eine massive anti-inflammatorische Regulation, die letzten Endes zu der allgemein hohen Mortalität einer Sepsis beiträgt. Wichtig für die Prognose sind eine möglichst frühe Diagnose, eine frühe, effektive antimikrobielle Therapie, die Identifizierung und Behandlung von komplizierenden Risikofaktoren im Urogenitaltrakt und eine interdisziplinäre Sepsistherapie (O₂, Flüssigkeitssubstitution, Behandlung und Überwachung im intensiven-Setting). Im Rahmen der Diagnostik sollten mittels „Sepsis-related organ failure assessment score“, auch SOFA-Score genannt, potenziell gefährdete Patient*innen identifiziert werden. Der quickSOFA-Score beurteilt den Patient*innenzustand abhängig von systolischem Blutdruck, Atemfrequenz und dem Bewusstseinszustand. Die Abnahme einer Urinkultur sowie zweier Blutkulturen, wenn möglich noch vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie, sind weitere obligate Maßnahmen in der Diagnostik (direkter Erregernachweis) einer Sepsis. Weitere laborchemische und bildgebende Untersuchungen sind je nach Bedarf zur Identifizierung des Fokus indiziert. Im Therapiemanagement der Urosepsis steht neben der Sepsis-Basistherapie besonders die Antimikrobielle-Therapie im Vordergrund. Ein möglichst früher und gezielter Einsatz von parenteralen Breitspektrum-Antibiotika trägt stark zur Prognose der Erkrankung bei. Gefundene komplizierende Faktoren wie z. B. Harnsteine, andere Fremdkörper und auch Abszessformationen im Urogenitaltrakt sollten interdisziplinär entfernt werden (20,64).

1.2 *Escherichia coli*

In der Ätiologie von Harnwegsinfektionen finden sich gramnegative Enterobakterien (*Enterobacterales*) als häufigster Verursacher des Infektionsgeschehens. *E. coli* ist hierbei neben *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* der dominanteste Vertreter und gehört als gramnegatives Stäbchen zur natürlichen Darmflora des Menschen. Erstmals beschrieben wurde die Spezies 1885 von Theodor Escherich. Es handelt sich dabei um einen mesophilen Keim mit einer Generationszeit von etwa 20 Minuten, der sowohl im aeroben als auch im anaeroben Milieu überleben kann (65).

E. coli ist ein fakultativ pathogener Erreger, welcher unter entsprechenden Umständen (z. B. Immunsuppression, Keimverschleppung, vorhandene bakterielle Virulenzfaktoren) extraintestinale Infektionen wie HWIs, Sepsis, Wundinfektionen oder auch eine Peritonitis hervorrufen kann.

E. coli verfügt über Lipopolysaccharid-Strukturen (LPS; O-Antigene und Lipid A), Fimbrien (Pili), Flagellen (H-Antigene), Kapsel (K-Antigen) und Virulenzfaktoren (z. B. Hämolsine, Siderophoren). *E. coli*-Stämme, welche sich mithilfe von spezifischen Pathogenitätsfaktoren (z. B. Adhäsine, Hämolsine) im Urogenitaltrakt etablieren können, werden als UPEC bezeichnet. Werden bei extraintestinalen Infektionen Endotoxine wie LPS frei, so können diese Symptome wie Fieber, Gerinnungsstörungen, und Hypotonie verursachen und so bis hin zum Schock führen. Dabei induzieren sie ein weiteres Entzündungsgeschehen, welches sich bis hin zum septischen Schock entwickeln kann.

Die fünf obligat pathogenen *Escherichia*-Serovare (EPEC, ETEC, EAEC, EIEC und EHEC) sind klar von fakultativ pathogenen *E. coli* abzugrenzen, da die obligat pathogenen Serovare im Regelfall keine HWI auslösen.

β -Laktamase-Gene stellen einen entscheidenden Resistenzmechanismus von *E. coli* dar. Werden β -Laktamasen von Bakterien produziert, so können damit β -Laktamantibiotika (Penicilline und auch Cephalosporine) inaktiviert werden. Im Vergleich zu chromosomal kodierten Genen der β -Laktamase verfügen Plasmid-kodierte Gene über ein erweitertes Spektrum (ESBL) (9,65,66).

In der Epidemiologie gilt *E. coli* als häufigster Verursacher von Bakteriämien, in Österreich lag die Inzidenz im Jahr 2020 bei 76,6 Fällen auf 100.000 Einwohner. Hierbei sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Mit zunehmendem Alter (> 65. Lebensjahr) nimmt die Inzidenz ebenfalls deutlich zu (67).

1.3 Antibiotika-Resistenz

In der Therapie von Harnwegsinfektionen spielt die antibiotische Therapie eine zentrale Rolle. Durch bakteriostatisch oder bakterizid wirkende Substanzen können Erreger in den meisten Fällen suffizient eliminiert werden. Jedoch wurden in den letzten Jahrzehnten zunehmend Resistenzentwicklungen beobachtet, welche auch Anpassungen der Therapie im klinischen Setting nach sich zogen. In Österreich gibt es im Rahmen von AURES einen jährlichen Resistenzbericht, nach dem sich Empfehlungen für Therapie sowie weitere Maßnahmen richten (67).

International erfolgt dieser jährliche Resistenzbericht in Zusammenarbeit der einzelnen Nationen ausgehend vom „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) und der World Health Organisation (WHO) (68,69).

„Eine Bakterienresistenz liegt vor, wenn Bakterien in Anwesenheit therapeutisch relevanter Konzentrationen eines Chemotherapeutikums (Antibiotikums) ihre Vermehrung nicht einstellen. Sie sind gegenüber der Wirksubstanz unempfindlich.“²

Im klinischen Bereich sollte im Fall von Therapieversagen und Erregerpersistenz eine mögliche Resistenz des Erregers bedacht werden.

Prinzipiell lassen sich antimikrobielle Resistenzen von Erregern in primäre und sekundäre Resistenzmechanismen einteilen (70).

- **Primäre Resistenz:** Aufgrund von genetisch bedingten Charakteristiken des Bakteriums besteht eine eindeutige Resistenz. Ein Antibiotikum kann aufgrund von nicht vorhandenen Zielstrukturen bzw. Angriffspunkten des Erregers nicht wirken. Diese Charakteristiken der einzelnen Erregerstämme müssen in der klinischen Therapie bedacht werden. Beispielsweise sind Chlamydien aufgrund ihrer fehlenden Zellwand immer resistent gegenüber Antibiotika, welche die Zellwandsynthese hemmen (Penicilline, Cephalosporine).
- **Sekundäre Resistenz:** Hierbei spielen **Mutationen** und **Übertragungen** von Resistenzgenen über Plasmide und Transposonen sowie weitere evolutionäre Faktoren wie der Selektionsdruck eine große Rolle. Die β -Laktamasen-Induktion unter einer β -Laktam-Antibiotikatherapie stellt hierfür ein gutes Beispiel dar. Gramnegative Stäbchen Bakterien können zuerst sensibel sein und im Verlauf der Therapie resistent werden, da chromosomal codierte Informationen für β -

² Hof H, Schlüter D, Georg Thieme Verlag KG. Medizinische Mikrobiologie. S 310

Laktamasen erst bei Bedarf exprimiert werden. Risikofaktoren für eine solche induzierte Resistenz sind beispielsweise mehrfach stattgefundene antimikrobielle Therapien mit dem gleichen Agens oder Antibiotikatherapien mit unzureichender Dosierung, wodurch unzureichende Konzentrationen im Gewebe erreicht werden. Im Unterschied zu chromosomal codierten Resistenzmechanismen werden solche auf Plasmiden konstitutiv exprimiert und sind daher von Anfang an vorhanden (70,71).

Besonders in Krankenanstalten besteht die Gefahr, dass sich Erreger gleich mehrere Resistenzcharakteristiken aneignen. Bei der **Mehrfachresistenz** handelt es sich um eine Unempfindlichkeit eines bakteriellen Erregers gegenüber mehrerer Antibiotikaklassen. Multiresistente Erreger besitzen typischerweise gleich mehrere Resistenzgene und sind daher gegen verschiedene Antibiotikagruppen resistent. 3-MRGN sind resistent gegen drei der vier wichtigsten Antibiotikagruppen (Acylaminopenicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone). 4-MRGN sind zudem gegen die Antibiotika der Carbapenem-Gruppe resistent (70).

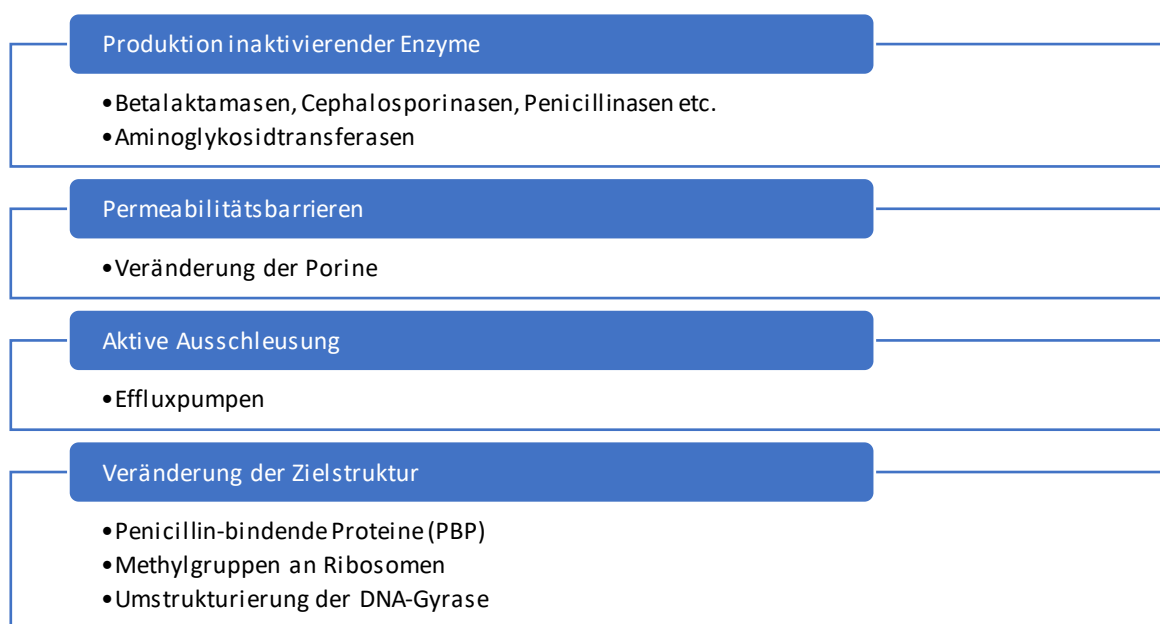
In Abbildung 4 werden vier klassische Wege der Resistenzbildung beschrieben. Als wichtigster und häufigster Resistenzmechanismus gilt die bakterielle Produktion von Antibiotika-spaltenden Enzymen. Dabei verursachen Betalaktamasen eine hydrolytische Spaltung des Betalaktamrings und inaktivieren somit das Antibiotikum. ESBL (extended spectrum betalactamases) liegen plasmidcodiert vor und verfügen über ein erweitertes Wirkspektrum. Sie inaktivieren neben Amino- und Ureidopenicillinen auch Cephalosporine der ersten, zweiten und dritten Generation. *E. coli* selbst ist ebenfalls oft ein sogenannter ESBL-Bildner und bedarf daher einer genau kalkulierten Therapie. Betalaktamaseinhibitoren können diese Betalaktamasen blockieren und ermöglichen somit in Kombination eine Therapie trotz Resistenz. Klassische Kombinationen sind hierbei Amoxicillin mit Clavulansäure, Ampicillin mit Sulbactam oder Piperacillin mit Tazobactam (70–72).

Ein weiterer Resistenzmechanismus ist die Bildung von Permeabilitätsbarrieren. Penicillin G gelangt bei *E. coli* aufgrund der Porin-Struktur nicht durch die Zellwand hindurch und ist somit immer unwirksam. Die Resistenz einzelner *Pseudomonas spp.* gegenüber vielen Antibiotikagruppen beruht ebenfalls vorwiegend auf Veränderungen von Porin-Strukturen in der Zellwand.

Einen variablen Resistenzgrad erreichen manche Erregergruppen auch mithilfe von Effluxpumpen. Diese schleusen neben normalen Stoffwechselprodukten auch Antibiotika aus der Zelle aus und können bei Bedarf, z. B. unter Antibiotika-Therapie, vermehrt exprimiert bzw. produziert werden. Dieser Mechanismus ist beispielsweise für die Resistenz von *Proteus spp.* gegen Tetracykline verantwortlich.

Veränderungen an den Zielstrukturen stellen einen weiteren relevanten Resistenzmechanismus dar. Hier werden beispielsweise bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Penicillin-bindende Proteine (PBP) durch neue Geninformationen strukturell so verändert, dass β -Laktamantibiotika ihre Affinität zur Zielstruktur verlieren. Ein ähnliches Prinzip gilt auch bei der Resistenz gegenüber Makroliden (hierbei kommt es zur Bindung von Methylgruppen an Ribosomen) und Gyrasehemmern (hier wird die A-Untereinheit der DNA-Gyrase umstrukturiert) (70,71).

Abbildung 4: Bakterielle Resistenzmechanismen (70)



1.3.1 Aktuelle Resistenzraten von *E. coli* in Europa

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7) geben eine Übersicht über die aktuellen Resistenzraten (2020) von *E. coli* in den einzelnen europäischen Ländern.

Die Resistenzlage gegenüber Fluorchinolonen war 2020 grundsätzlich im nord-westlichen Europa geringer als im süd-östlichen Bereich. Vor allem in Mazedonien, Russland und der Türkei herrschten 2020 Fluorchinolon-Resistenzraten von über 50 %. Einzig Norwegen konnte 2020 eine Resistenzrate von unter 10 % erreichen (68).

Für Cephalosporine der dritten Generation konnte 2020 in zehn von 40 Ländern eine Resistenzrate von unter 10 % ermittelt werden. Im Gegensatz dazu wurden im Osten auch bei Cephalosporinen dritter Generation Resistenzwerte von über 50 % erreicht.

Gegenüber den Carbapenemen herrschte in zentral Europa 2020 eine niedrige Resistenzrate (unter 1 %). Im Osten (Russland, Ukraine) ist eine leichte Steigerung der Resistenzen bis zu maximal 5 % zu beobachten. Für Weißrussland werden für Carbapeneme Resistenzraten über 5 % angegeben (68).

Abbildung 5: Resistenz von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen im Jahr 2020 in Europa (68)

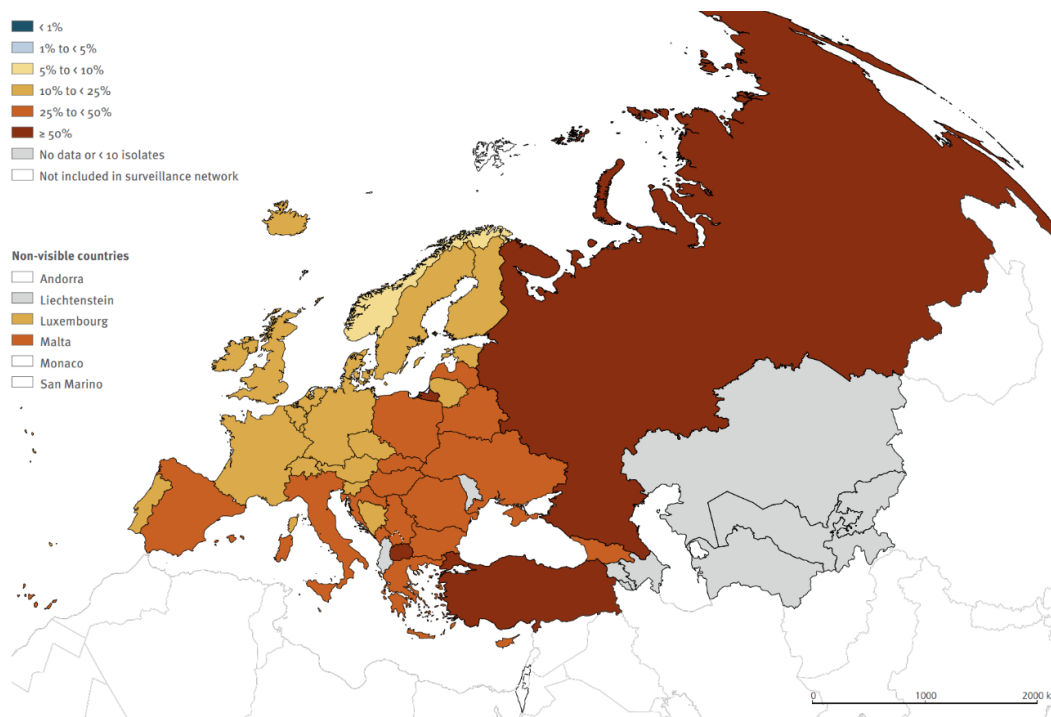


Abbildung 6: Resistenz von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen (dritter Generation) im Jahr 2020 in Europa (68)

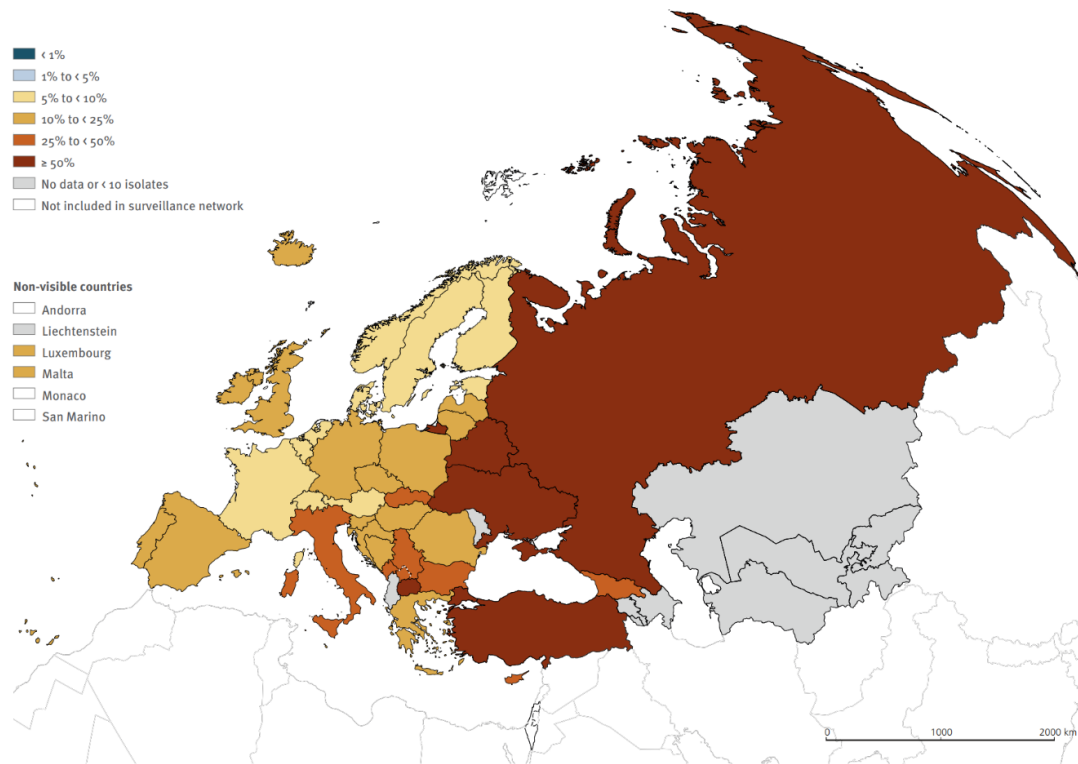
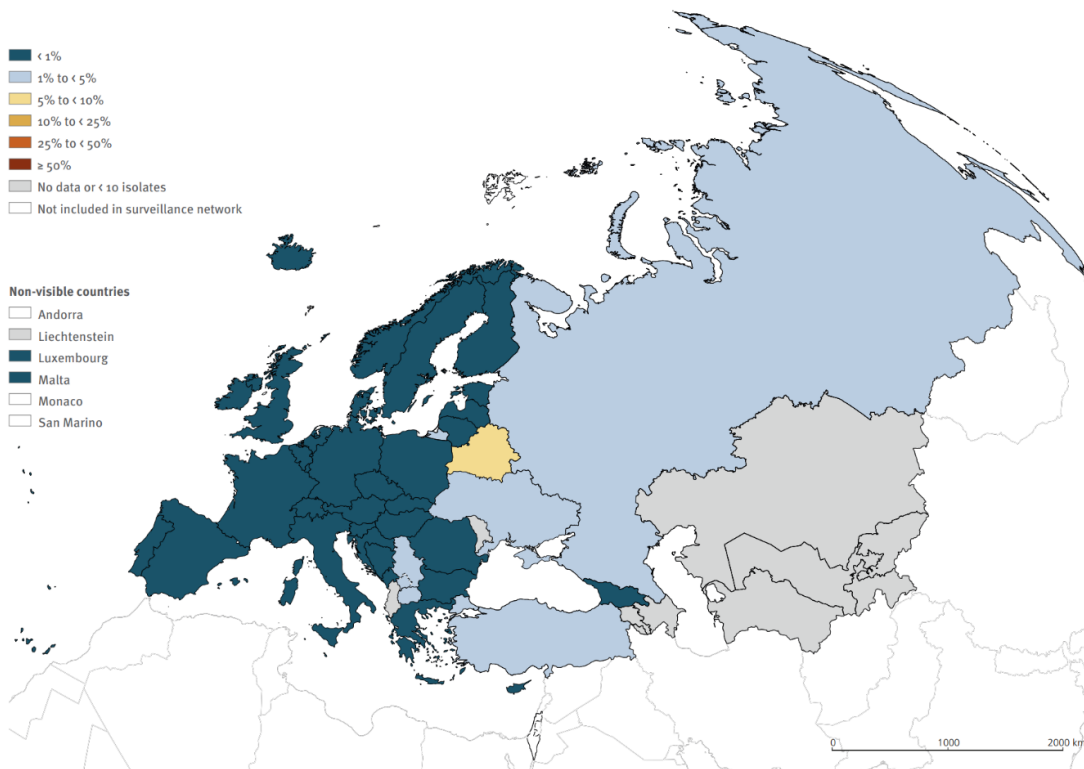


Abbildung 7: Resistenz von *E. coli* gegenüber Carbapenemen im Jahr 2020 in Europa (68)



1.3.2 Lokale Resistenzlage von *E. coli* in Österreich

In Österreich lag die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Aminopenicillinen 2020 bei etwa 46 %. Daher sind Aminopenicilline bei Infektionen mit *E. coli* nicht für eine empirische Therapie geeignet. In der Gruppe der Fluorchinolone bestand 2020 österreichweit ein Resistenzwert von 17,8 %. Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation spiegelt prinzipiell das Bestehen von Breitspektrum- β -Laktamasen (ESBL) wider, im Jahr 2020 betrug die Resistenzrate für diese Antibiotika 10,1 %. Außerdem wurde 2020 eine Carbapenem-Resistenz von 0,1 % festgestellt. Die Wirksamkeit dieser Reserveantibiotika ist somit zum aktuellen Zeitpunkt erhalten (67).

1.4 Offizielle Leitlinien

Tabelle 7: Vergleich internationaler Erstlinientherapie bei unkomplizierten HWIs (1,8,20,45,73)

Leitlinien	Unkomplizierte Zystitis	Unkomplizierte Pyelonephritis
S3	Fosfomycin-Trometamol Nitrofurantoin Pivmecillinam Nitroxolin Trimethoprim (bei <i>E.coli</i> R % < 20 %)	Cefpodoxim Ciprofloxacin Levofloxacin
EAU	Fosfomycin-Trometamol Nitrofurantoin Pivmecillinam Trimethoprim (bei <i>E.coli</i> R % < 20 %) (Keine Nutzung von Fluorchinolonen oder Aminopenicilline bei unkomplizierter Zystitis)	Fluorchinolone, Cephalosporine
IDSA	Fosfomycin-Trometamol Nitrofurantoin Pivmecillinam Trimethoprim-Sulfamethoxazol (bei <i>E. coli</i> R % < 20 %)	Ciprofloxacin, Levofloxacin Wenn R % zu hoch für Fluorchinolone dann: Ceftriaxon, Gentamicin

Die in Tabelle 7 angeführten Antibiotika entsprechen der in den jeweiligen Leitlinien empfohlenen Erstlinientherapie. Diese Gruppen sollten im Hinblick auf lokale Resistenzraten besonders beachtet werden (45).

1.5 Fragestellung

Harnwegsinfektionen stellen im Alltag der Medizin ein sehr häufiges Krankheitsbild dar. Anhand von Alter und Geschlecht lassen sich epidemiologisch relevante Zahlenwerte definieren. Während Harnwegsinfektionen meist einen selbstlimitierenden Verlauf zeigen, spielen bei antibiotikapflichtigen Harnwegsinfektionen Resistenzen eine immer größere Rolle. Anhand der vorliegenden retrospektiven Studie soll ermittelt werden, ob Unterschiede im Auftreten von antibiotischen Resistenzen von *E. coli* zwischen den Geschlechtern sowie unterschiedlichen Altersgruppen bestehen. Relevante Unterschiede könnten im antimikrobiellen Management eine differenzierte Therapie von Männern und Frauen nach sich ziehen. Untersucht werden hierbei Daten des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz aus den Jahren 2016, 2018 und 2020.

Hypothese

Es gibt therapeutisch relevante Unterschiede im Auftreten von Antibiotikaresistenzen zwischen Männern und Frauen in den jeweiligen Altersgruppen.

Hauptzielgrößen

- Resistenzraten (R %) von *E. coli*-Isolaten gegenüber unterschiedlichen Antibiotikagruppen/-wirkstoffen.
- Unterschiede hinsichtlich Resistenzraten zwischen Männern und Frauen.
- Unterschiede hinsichtlich Resistenzraten zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

Nebenzielgröße

Einsendequelle der untersuchten Isolate: Landeskrankenhaus Graz oder Niedergelassene Ärzt*Innen der Steiermark

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Datenanalyse werden alle zur Untersuchung eingelangten Harnproben von HWI-Patient*innen des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin aus den Jahren 2016, 2018 und 2020 untersucht. Dabei wurden die Daten anhand von Alter, Geschlecht, Einsendequelle und Untersuchungsjahr strukturiert.

Eingeschlossen wurden die Geschlechtsgruppen weiblich und männlich sowie alle vorliegenden Altersklassen. Es wurden nur jene Harnproben in die Analyse eingeschlossen, welche in der durchgeführten Harnkultur *E. coli* als Keim beinhalteten. Ziel der Arbeit ist ein übersichtlicher Vergleich der Resistenz von *E. coli* zwischen den Geschlechtsgruppen sowie in den jeweiligen Altersklassen in den verschiedenen Jahren.

2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte über die Datenbank des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz. Die gesamten Daten wurden aus der Datenbank bereits pseudonymisiert erhoben. Um als Nebenzielparame-ter auch zwischen der Resistenzlage im niedergelassenen Bereich und der des LKH Graz unterscheiden zu können, wurden diese Daten separat aus der Datenbank erhoben.

Dabei wurden insgesamt nur Harnkulturen, in denen *Escherichia coli* als Keim nachgewiesen werden konnte, eingeschlossen. Hierbei wurden folgende *E. coli* Subtypen inkludiert: *E. coli*, ESBL und 3MRGN. Bei den durchgeführten Harnuntersuchungen, wie beispielsweise einer Nativharn-Kultur oder Uricult-Testung, wurden die in Tabelle 8 aufgelisteten Harnqualitäten miteingeschlossen. Beachtet wurden dabei immer nur Erstisolate. Die Antibiotika-Resistenztestung erfolgte mittels Agardiffusion bzw. Dilutionsmethoden nach den jeweils aktuellen Empfehlungen von EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Nach Durchführung der Empfindlichkeitstestung im Labor wird die Wirkung des Antibiotikums je nach Größe des Hemmhofs in drei Graden erfasst:

1. Sensibel - „S“
2. Intermediär Sensibel - „I“
3. Resistent - „R“

Tabelle 8: Berücksichtigte Ham-Gewinnungsqualitäten der Hamproben

Spontanharn	Uricult
Nephrostomie-Harn	
Katheterharn	
Mittelstrahlharn	

Des Weiteren wurden die Patient*innengruppen für den Altersvergleich in 11 verschiedene Altersklassen (dargestellt in Abbildung 8) eingeteilt. Bei den Geschlechtsgruppen wird zwischen weiblich und männlich unterschieden.

Abbildung 8: Einteilung der Altersklassen



Die verschiedenen ermittelten Parameter werden in Tabelle 9 dargestellt. Die Werte wurden primär nach Untersuchungszeitpunkt und Einsendequelle erfasst, sodass ein späterer Vergleich ermöglicht wurde. Die Analyse der Antibiotikaresistenz erfolgte unter der Berücksichtigung von Geschlechtsgruppe sowie Altersklasse. In beiden Gruppen wurden alle in Tabelle 9 angeführten Antibiotika berücksichtigt. Bei der Auswertung der Resistenzraten werden jeweils Prozentwerte für sensible (S %), intermediär empfindliche (I %) und resistente (R %) Proben in Abhängigkeit der Gesamt-Probenanzahl angegeben.

Tabelle 9: Gesammelte Werte in der Datenerhebung

Erhobene Parameter	Erklärung
Geschlecht	Weiblich, männlich
Alter	In Jahren (in Altersklassen strukturiert)
Gesamt getestete Harnprobenzahl	Anzahl
Resistenztestung	Sensitivität und Resistenz der Harnkulturen
Resistenz in Prozent	R %
Einsendequelle der Harnproben	Niedergelassene Ärzt*innen, LKH Graz
Untersuchungsjahr	2016, 2018, 2020
Untersuchte bzw. ausgewertete Antibiotika	Amoxicillin Amoxicillin/Clavulansäure Mecillinam Piperacillin/Tazobactam Cefuroxim oral Ceftazidim Ertapenem Meropenem Gentamicin Trimethoprim Trimethoprim/Sulfamethoxazol Fosfomycin oral Ciprofloxacin Nitrofurantoin

Da unter Berücksichtigung der aktuellen Therapieleitlinien (S3, EAU, IDSA) beim unkomplizierten Harnwegsinfekt primär Mecillinam, Fosfomycin und Nitrofurantoin empfohlen werden, stehen diese drei Antibiotika besonders im Mittelpunkt der Datenanalyse und finden sich in Tabelle 9 gelb markiert.

2.3 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2022 strukturiert gesammelt und im weiteren Verlauf statistisch ausgewertet. Die Analyse erfolgt mithilfe der deskriptiven Statistik. Numerische Vergleiche der Patient*innengruppen werden mit Mittelwert, Standardabweichung oder Median beschrieben. Kategorische Daten werden mit absoluter bzw. relativer Häufigkeit dargestellt.

2.4 Ethikkommission

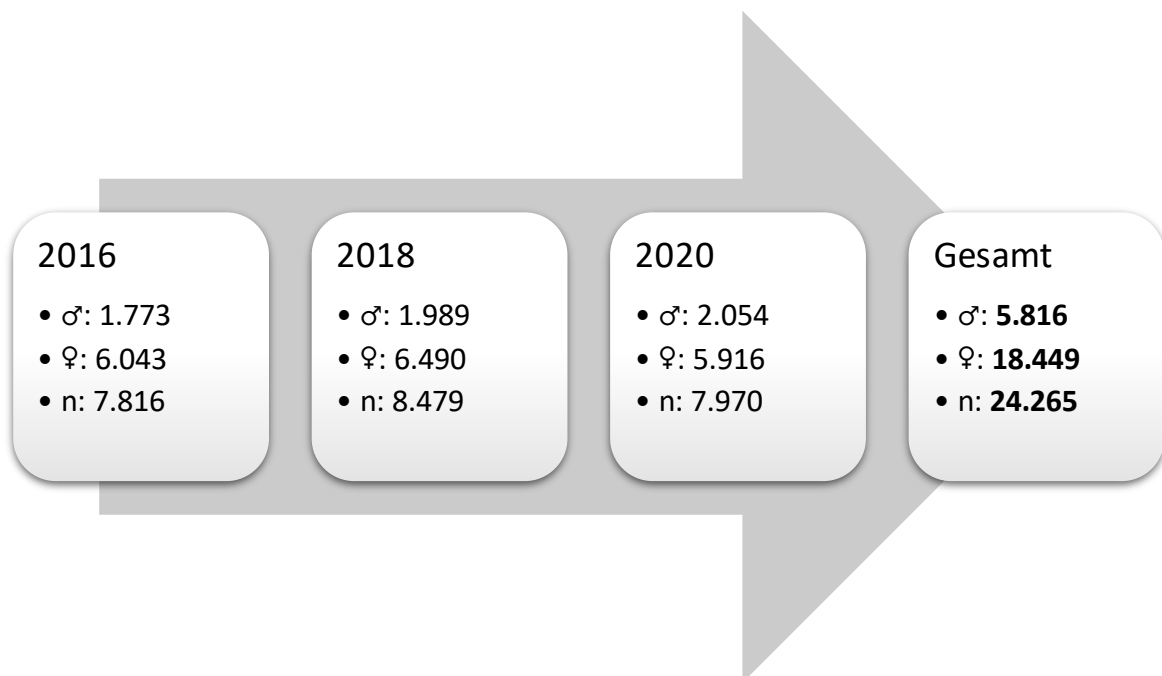
Diese Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und positiv erledigt. Ethikkommissionsvotum Nr. 34-493 ex 21/22, 1268-2022.

3 Ergebnisse

3.1 Patient*innenkollektiv

In den untersuchten Jahren 2016, 2018 und 2020 konnten aus der Datenbank des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz insgesamt 24.265 relevante Proben von HWI-Patient*innen erhoben werden. Die genaue Aufteilung der erhobenen Daten nach den Patient*innengruppen wird in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

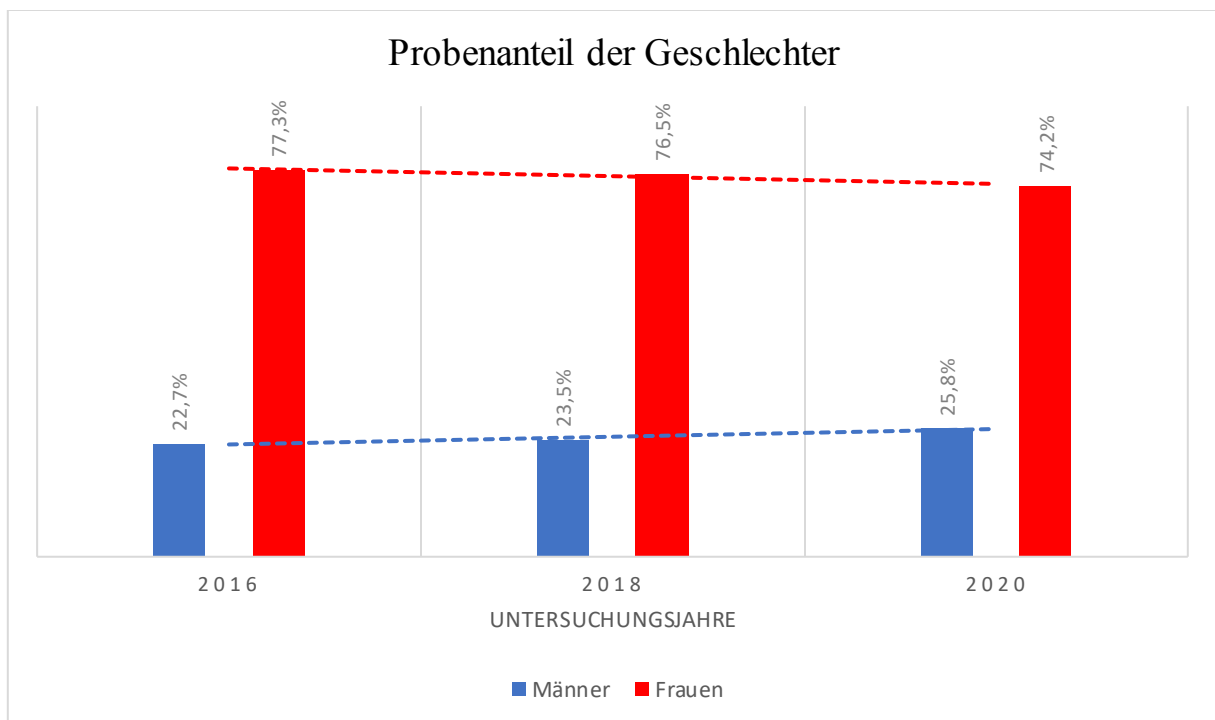
Abbildung 9: Anzahl der erhobenen Daten unterteilt nach Geschlecht und Jahr



Von den insgesamt 24.265 erhobenen Harnproben stammen 18.449 (76 %) von Frauen und 5.816 (24 %) von Männern. Dieses Häufigkeitsmuster spiegelte sich in allen drei Untersuchungsjahren wider. Frauen haben damit einen deutlich höheren Anteil an HWI-assoziierten Harnproben. Von den erfassten 24.265 Isolaten stammten 4.963 (20,45 %) aus dem Krankenhausbereich (LKH Graz). Mit 19.302 (79,55 %) Isolaten stammte der Großteil aus dem Bereich der niedergelassenen Ärzt*innen.

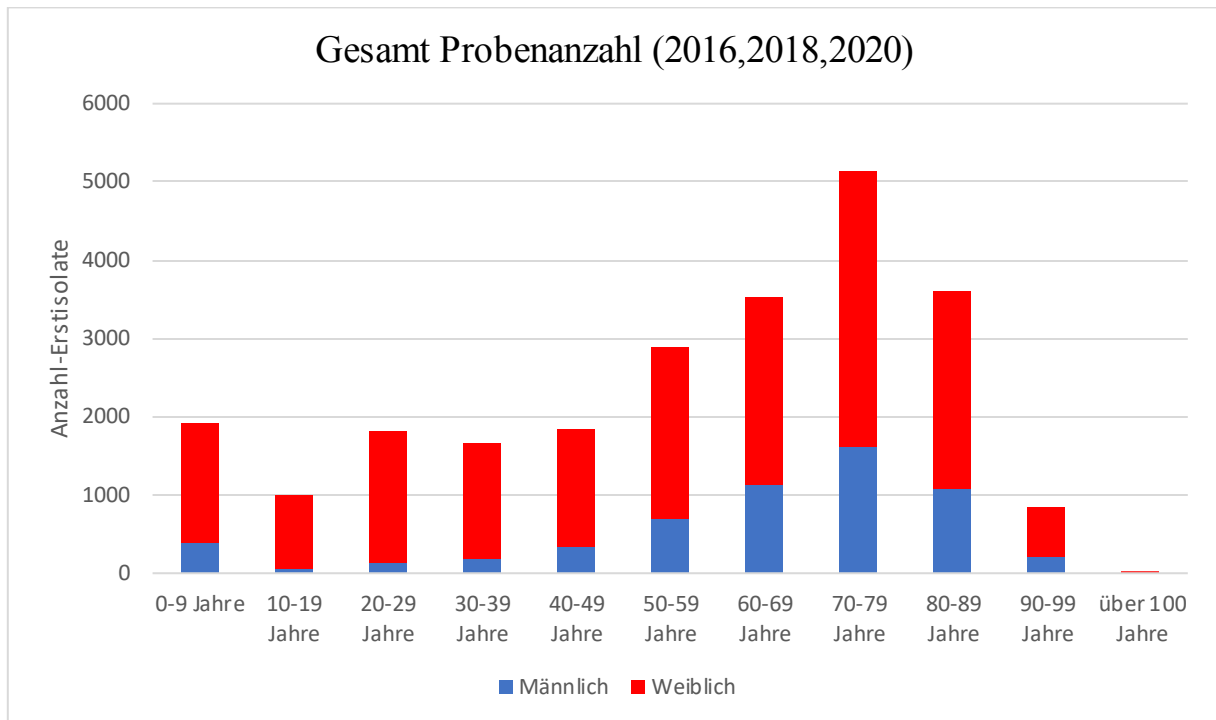
Ausgehend vom Jahr 2016 lässt sich in Abbildung 10 bis zum Jahr 2020 ein leichter Anstieg (+ 3,1 % relativer Gesamtproben-Anteil) der HWI-Proben bei Männern beschreiben. In Abbildung 12 wird später dargestellt, dass dieser Anstieg seinen Ursprung in der Probenmenge der niedergelassenen Ärzt*innen hat. Hier ist im Gegensatz zu den Proben des LKH, die Anzahl der Harnproben von Männern im Jahr 2020 um 21,3 % höher als im Jahr 2016.

Abbildung 10: Geschlechterspezifische Aufteilung der Harnproben in den Untersuchungsjahren



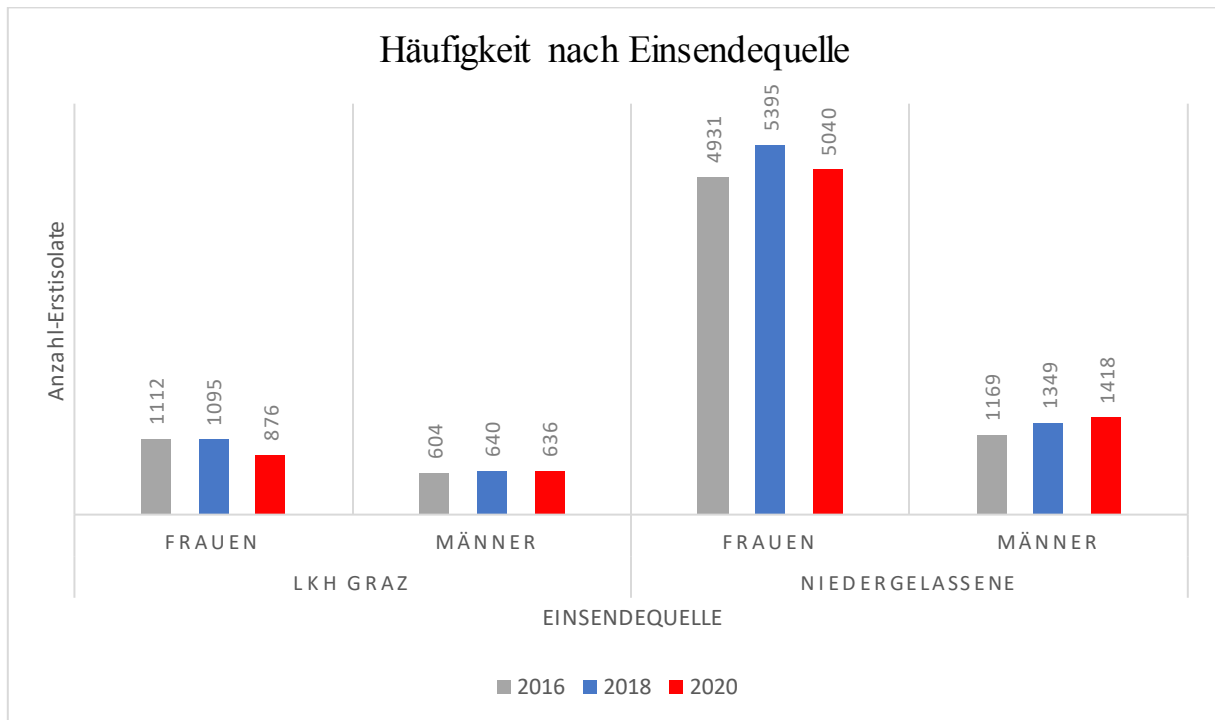
In der Abbildung 11 werden die alters- und geschlechtsabhängigen Anteile der untersuchten Isolate dargestellt. Hier kann bei beiden Geschlechtern eine erhöhte Prävalenz von HWI während der ersten Lebensdekade mit einer anschließend deutlichen Abnahme der Fälle beobachtet werden. In allen Altersklassen überwiegt der Anteil der Frauen dem der Männer deutlich. In der zweiten Lebensdekade finden sich bei den Männern nur wenig Fälle (57 Proben). Mit zunehmendem Alter steigen die HWI-Fälle bei beiden Geschlechtern deutlich an, vor allem im Altersbereich vom 50. bis 80. Lebensjahr. In der Altersgruppe der 70-79-Jährigen findet sich mit 5.143 HWI-Proben (21,2 %) die höchste Anzahl an Harnwegsinfektionen. In den nachfolgenden Altersklassen nimmt die Anzahl an HWI wieder deutlich ab.

Abbildung 11: Alters- und geschlechtsabhängige Aufteilung



Betrachtet man die verschiedenen Einsendequellen der Proben, lässt sich feststellen, dass mit 19.302 (79,6 %) HWI-Proben deutlich mehr Isolate von niedergelassenen Ärzt*innen kamen als aus dem LKH Graz mit 7.963 HWI-Proben. Vergleicht man die Proben hinsichtlich des Geschlechts und der Einsendequelle, zeigt sich, dass sich unter den von niedergelassenen Ärzt*innen eingesendeten Isolat ein höherer Anteil von Frauen (83,2 %) befindet als in den Einsendungen des LKHs (62,1 %). Dieser Unterschied wird in Abbildung 12 veranschaulicht. Der Gesamt-Probenanteil bei den Männern stammt mit 67,7 % hauptsächlich aus dem Einsendebereich der niedergelassenen Ärzt*innen.

Abbildung 12: Erfassung der HWI nach Einsendequelle und Geschlecht



3.2 Resistenzsituation und Risikofaktor Alter

Die nachfolgenden Abbildungen und Tabellen geben einen genauen Überblick über die Resistenzlage der verschiedenen Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen (AB-Gruppen) in Abhängigkeit der Altersgruppen und der Untersuchungsjahre. Bei einer Reihe von Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen mit Ausnahme von Carbapenemen und Nitrofurantoin, lassen sich mit zunehmendem Patient*innenalter steigende Resistenzraten beobachten (Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12). Deutlich sichtbar wird dieser altersabhängige Trend im Resistenzverhalten der AB-Gruppen der Fluorchinolone (Ciprofloxacin), der Diaminopyrimidine (Trimethoprim), der Cephalosporine (Ceflexin, Cefuroxim, Cefotaxim) sowie bei einzelnen Vertretern der Aminopenicilline (Amoxicillin).

Keine altersspezifischen Unterschiede finden sich in den drei Untersuchungsjahren für die Erstlinien-Therapeutika Nitrofurantoin und Fosfomycin.

Einzig und allein Mecillinam scheint in der Gruppe der Erstlinien-Therapeutika mit steigendem Alter etwas an Resistenz zu gewinnen. Die höchsten Resistenzraten finden sich hierbei immer unter den 70-99 Jahre alten Patient*innen. Bei den Resistenzwerten der Tabellen sollte immer auch die Anzahl der insgesamt getesteten HWI-Proben beachtet werden, da eine sehr niedrige Probenzahl zu falsch hohen/niedrigen Resistenzwerten

führen kann. Der Vollständigkeit halber ist auch die Altersgruppe der über 100-Jährigen angeführt, jedoch wird diese aufgrund der niedrigen Isolat-Anzahl im Resistenzverhalten nicht berücksichtigt.

Tabelle 10: Antibiotika-Resistenz von *E. coli*-Isolaten nach Altersgruppen 2016

Antibiotikum	0-9		10.-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-89		90-99		100+	
	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%
Amoxicillin	749	35,6%	465	33,1%	1066	34,8%	1010	30,4%	788	32,9%	1023	34,2%	1072	33,8%	1555	36,3%	1045	42,3%	329	52,6%	3	66,7%
Amoxi/Clav	749	9,6%	465	5,4%	1066	6,5%	1010	6,6%	788	5,7%	1023	7,3%	1072	8,8%	1555	10,7%	1045	13,1%	329	17,9%	3	0,0%
Pip/taz	523	2,9%	308	1,0%	677	1,8%	658	1,2%	391	2,0%	467	0,9%	414	4,6%	618	5,8%	472	6,4%	182	6,6%	2	0,0%
Mecillinam	563	2,3%	305	1,3%	567	2,3%	469	3,6%	535	1,9%	763	2,9%	890	2,2%	1327	3,8%	917	3,7%	263	4,2%	2	0,0%
Cefalexin	562	6,9%	305	3,9%	569	6,9%	470	5,1%	535	6,4%	764	8,0%	892	5,7%	1329	9,1%	917	12,5%	264	18,6%	2	0,0%
Cefuroxim-oral	562	6,2%	305	3,6%	568	6,5%	469	4,7%	535	5,8%	763	7,2%	891	4,8%	1327	8,4%	917	11,9%	264	16,7%	2	0,0%
Cefotaxim	749	7,1%	466	4,7%	1065	5,1%	1010	3,5%	788	4,8%	1023	6,5%	1072	5,8%	1555	8,3%	1045	11,3%	329	15,5%	3	0,0%
Ertapenem	337	0,0%	147	0,0%	179	0,0%	119	0,0%	138	0,0%	207	0,0%	234	0,0%	393	0,0%	344	0,0%	117	0,0%	1	0,0%
Meropenem	498	0,0%	226	0,0%	239	0,0%	186	0,0%	188	0,0%	313	0,0%	325	0,0%	529	0,0%	428	0,0%	159	0,0%	1	0,0%
Gentamicin	523	4,2%	308	4,5%	676	4,1%	658	3,2%	391	4,9%	467	7,9%	414	6,3%	619	7,4%	472	7,2%	182	8,8%	2	0,0%
Trimethoprim	563	20,1%	305	22,6%	568	26,6%	470	18,1%	535	24,7%	763	21,6%	892	21,3%	1329	23,7%	917	28,0%	264	39,4%	2	100%
Trim/sulfa	749	20,7%	466	21,7%	1064	21,2%	1007	15,7%	788	20,8%	1022	20,6%	1072	21,5%	1555	22,7%	1045	26,2%	329	37,1%	3	66,7%
Fosfomycin-ora	29	0,0%	4	0,0%	8	0,0%	9	0,0%	7	0,0%	14	0,0%	19	0,0%	34	0,0%	10	10,0%	3	66,7%	0	0,0%
Ciprofloxacin	749	5,7%	466	8,2%	1066	7,2%	1010	5,8%	788	10,4%	1023	13,0%	1072	15,5%	1555	20,3%	1045	26,8%	329	37,7%	3	33,3%
Nitrofurantoin	563	0,4%	305	0,0%	568	0,0%	469	0,6%	535	0,4%	763	0,7%	892	0,2%	1327	0,2%	917	1,2%	263	1,1%	2	0,0%

Im Jahr 2016 findet sich die höchste Resistenzrate (66,7 %) von *E. coli*-Isolaten für Fosfomycin, jedoch kann diese aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht berücksichtigt werden. Die höchste Resistenzrate (52,6 %) bei großer Stichprobe liegt bei den Aminopenicillinen in der Altersgruppe von 90-99 Jahren. Die niedrigsten Resistenzwerte bestehen im Jahr 2016 für Carbapeneme (0,0 %) sowie für Nitrofurantoin (maximale Resistenzrate von 1,1 % in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen). Werden die unterschiedlichen Altersgruppen einzelner AB-Gruppen (z. B. Fluorchinolone, Cephalosporine, Diaminopyrimidine) betrachtet, so bestehen in jüngeren Altersgruppen teils deutlich niedrigere Resistenzraten. Da 2016 noch keine Interpretationsrichtlinien von EUCAST für Fosfomycin-oral existierten, können die zugehörigen Resistenzwerte aufgrund der geringen Probenanzahl ebenfalls nicht bewertet werden.

Tabelle 11: Antibiotika-Resistenz von *E. coli*-Isolaten nach Altersgruppen 2018

Antibiotikum	0-9		10.-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-89		90-99		100+	
	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%
Amoxicillin	493	31,4%	285	32,3%	584	38,0%	538	35,9%	573	34,9%	857	34,9%	975	36,1%	1459	38,8%	976	44,9%	220	54,1%	2	50,0%
Amoxi/Clav	493	10,1%	285	9,5%	584	10,8%	538	11,9%	573	11,5%	857	11,0%	975	11,9%	1459	14,5%	976	21,7%	220	26,8%	2	0,0%
Pip/taz	474	0,8%	266	0,8%	543	1,5%	502	0,8%	517	1,4%	806	0,6%	903	0,9%	1368	1,1%	927	2,7%	203	3,4%	2	0,0%
Mecillinam	493	2,6%	285	1,8%	582	2,1%	535	4,1%	572	3,7%	856	4,2%	974	3,9%	1457	5,4%	976	6,0%	220	6,4%	2	0,0%
Cefalexin	493	6,1%	285	6,0%	584	5,8%	538	6,3%	572	5,9%	857	6,1%	975	7,2%	1459	9,2%	976	13,9%	220	18,6%	2	0,0%
Cefuroxim-oral	493	5,5%	285	4,9%	584	4,5%	537	6,0%	572	5,8%	857	5,8%	975	6,3%	1459	9,1%	974	12,8%	220	17,3%	2	0,0%
Cefotaxim	493	4,9%	285	4,9%	584	4,3%	538	5,2%	573	5,4%	857	5,1%	975	5,8%	1459	7,9%	976	11,0%	220	15,0%	2	0,0%
Ertapenem	474	0,0%	266	0,0%	543	0,0%	502	0,0%	517	0,0%	807	0,0%	902	0,0%	1369	0,0%	926	0,0%	203	0,0%	2	0,0%
Meropenem	474	0,0%	266	0,0%	543	0,0%	502	0,0%	518	0,0%	807	0,0%	903	0,0%	1368	0,0%	926	0,0%	203	0,0%	2	0,0%
Gentamicin	474	3,2%	266	3,0%	543	3,5%	502	6,0%	516	3,5%	807	4,8%	903	4,3%	1368	5,0%	925	6,5%	201	7,5%	2	0,0%
Trimethoprim	492	20,7%	284	22,2%	583	25,6%	538	20,6%	573	23,7%	857	22,9%	975	22,1%	1458	22,9%	976	26,4%	220	35,0%	2	0%
Trim/sulfa	493	20,5%	285	22,1%	583	25,4%	538	20,1%	572	23,1%	856	22,5%	972	21,9%	1457	22,0%	975	25,6%	220	33,6%	2	0,0%
Fosfomycin-ora	284	0,7%	284	0,7%	580	1,4%	537	2,0%	568	0,5%	854	1,8%	968	0,5%	1455	1,4%	972	1,6%	219	2,7%	2	0,0%
Ciprofloxacin	493	6,1%	285	8,1%	584	7,7%	537	9,9%	573	10,8%	857	13,2%	975	14,9%	1459	19,0%	976	26,2%	220	37,7%	2	50,0%
Nitrofurantoin	492	0,0%	284	0,0%	581	0,2%	538	0,6%	572	0,9%	856	0,1%	974	0,4%	1459	0,4%	976	1,6%	220	1,8%	2	0,0%

Für das Jahr 2018 liegen, wie schon 2016, die höchsten Resistenzraten für die Gruppe der Aminopenicilline vor, hierbei besonders in der Altersgruppe von 90-99 Jahren (54,1 %). Die niedrigste Resistenzrate von *E. coli*-Isolaten findet sich 2018 bei Carbapenemen, Nitrofurantoin und Fosfomycin. Auch im Jahr 2018 besteht für viele AB-Gruppen (z. B. Fluorchinolone, Cephalosporine, Diaminopyrimidine) ein altersabhängiger Trend, wobei sich mit ansteigendem Lebensalter auch die Resistenzraten erhöhen.

Tabelle 12: Antibiotika-Resistenz von *E. coli*-Isolaten nach Altersgruppen 2020

Antibiotikum	0-9		10.-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-89		90-99		100+	
	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%	getestet	R%
Amoxicillin	506	32,3%	204	42,6%	483	41,5%	466	38,8%	459	38,0%	849	34,9%	1002	39,3%	1253	34,2%	1061	40,5%	275	51,1%	7	42,9%
Amoxi/Clav	506	12,6%	204	24,1%	483	17,2%	466	14,7%	459	14,7%	849	13,0%	1002	17,2%	1253	14,3%	1061	19,5%	275	22,9%	7	14,3%
Pip/taz	506	1,0%	204	9,6%	481	0,9%	466	0,0%	459	0,7%	849	1,3%	1002	0,6%	1253	1,2%	1061	1,1%	275	1,7%	7	0,0%
Mecillinam	506	1,4%	204	9,6%	482	1,9%	464	2,6%	459	3,2%	849	3,7%	1000	3,4%	1251	2,0%	1059	3,8%	274	6,4%	7	0,0%
Cefalexin	506	3,0%	204	11,2%	483	6,5%	466	4,2%	459	5,8%	849	7,8%	1001	8,3%	1252	8,9%	1061	10,3%	275	12,8%	7	14,3%
Cefuroxim-oral	505	2,5%	204	6,6%	483	6,5%	464	2,8%	459	5,3%	849	7,0%	1000	7,7%	1253	8,1%	1059	10,0%	275	12,1%	7	14,3%
Cefotaxim	506	2,2%	204	6,6%	483	6,0%	466	2,6%	459	5,0%	849	6,2%	1002	6,4%	1253	6,8%	1061	8,4%	275	10,6%	7	14,3%
Ertapenem	506	0,0%	204	0,0%	482	0,0%	466	0,0%	458	0,0%	849	0,0%	1001	0,0%	1253	0,1%	1061	0,2%	275	0,0%	7	0,0%
Meropenem	506	0,0%	204	0,0%	482	0,0%	466	0,0%	459	0,0%	849	0,0%	1002	0,0%	1253	0,1%	1061	0,2%	275	0,0%	7	0,0%
Gentamicin	506	2,4%	204	2,6%	481	3,2%	466	3,0%	459	3,3%	848	5,1%	1002	3,5%	1253	4,3%	1060	6,6%	275	8,0%	7	14,3%
Trimethoprim	506	15,9%	204	19,5%	483	22,5%	466	19,7%	459	20,4%	849	20,1%	1001	20,7%	1253	21,4%	1061	23,1%	275	33,1%	7	43%
Trim/sulfa	506	15,7%	204	18,9%	483	22,1%	466	19,3%	459	19,8%	849	19,7%	1002	20,0%	1253	20,7%	1061	22,7%	275	32,6%	7	42,9%
Fosfomycin-ora	506	0,0%	204	4,5%	481	0,1%	464	0,2%	457	0,1%	847	0,6%	999	1,2%	1251	0,5%	1057	0,9%	273	0,8%	7	0,0%
Ciprofloxacin	506	2,7%	204	16,2%	483	6,6%	466	7,1%	459	5,0%	849	8,7%	1002	10,9%	1253	12,2%	1061	16,9%	275	26,1%	7	14,3%
Nitrofurantoin	506	0,0%	204	0,0%	480	0,1%	463	1,4%	457	0,0%	849	0,5%	996	0,8%	1251	0,4%	1058	0,4%	273	0,3%	7	0,0%

Für das Jahr 2020 ergibt sich eine ähnliche Resistenzlage wie schon in den Jahren zuvor. Die höchsten Resistenzwerte für *E. coli*-Harnproben lassen sich für die AB-Gruppe der Aminopenicilline beobachten, hierbei in fast allen Altersgruppen aber besonders in der Gruppe der 90-99-Jährigen (51,1 %). 2020 weisen erstmals *E. coli*-Isolate eine Resistenz gegen ein Antibiotikum aus der AB-Gruppe der Carbapeneme auf. Für Meropenem sowie Ertapenem zeigt sich in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen ein Resistenzwert von 0,1 % und in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen eine Resistenzrate von 0,2 %. Für Nitrofurantoin, Fosfomycin und Piperacillin/Tazobactam gelten auch 2020 weiterhin niedrige Resistenzwerte (unter 2%).

In Abbildung 13 und Abbildung 14 wird der altersabhängige Resistenzanstieg für Mecillinam und Ciprofloxacin dargestellt. Dabei zeigt sich in den Jahren 2016 und 2020 für Mecillinam ein undulierender Resistenzanstieg mit einer deutlichen Zunahme der Resistenzraten in den Altersgruppen von 70-99 Lebensjahren. Im Jahr 2018 findet sich für Mecillinam ein mit steigendem Patient*innenalter kontinuierlicher Resistenzanstieg. In den Jahren 2018 und 2020 zeigt sich mit 6,4 % die höchste Resistenzrate bei ausreichender Stichprobengröße für Mecillinam in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen.

Anhand der Resistenzlage von Ciprofloxacin lässt sich eine deutlich altersabhängige Resistenzzunahme beobachten. In allen Untersuchungsjahren nimmt die Resistenz von *E. coli*-Isolaten mit steigendem Lebensalter stetig zu. Die höchste Resistenzrate existiert für Fluorchinolone mit 37,7 % abermals in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen.

Abbildung 13: Resistenz gegenüber Mecillinam nach Altersgruppen

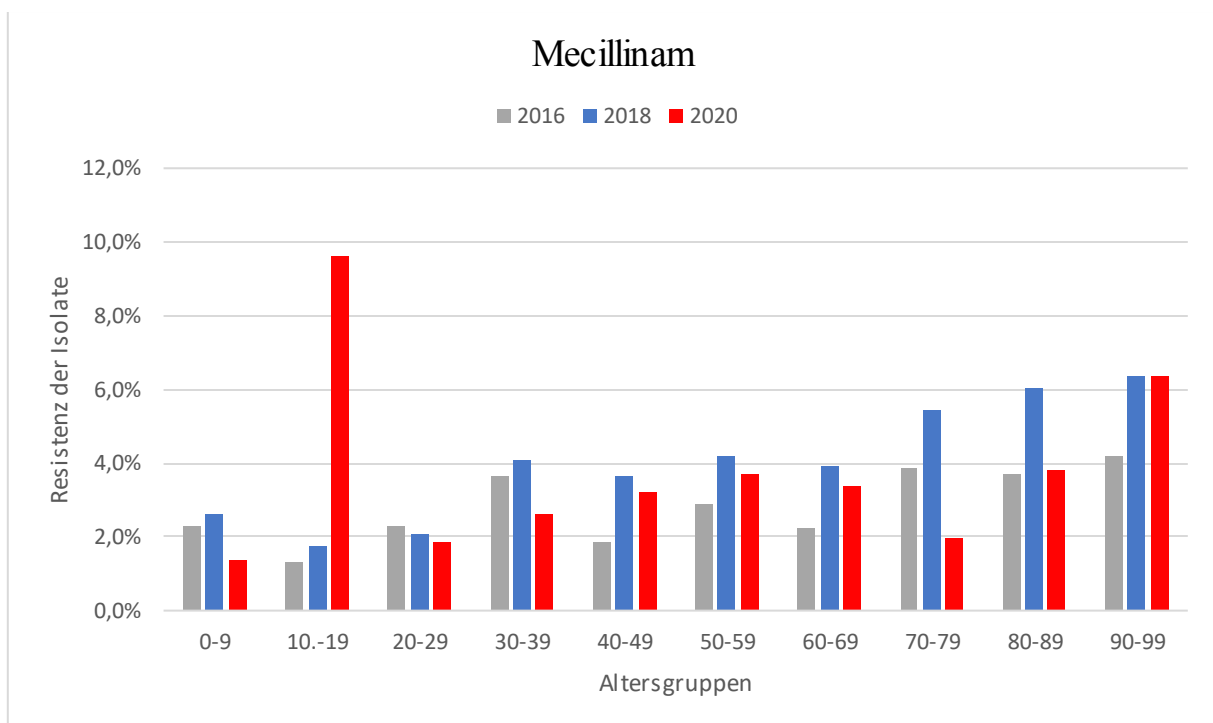
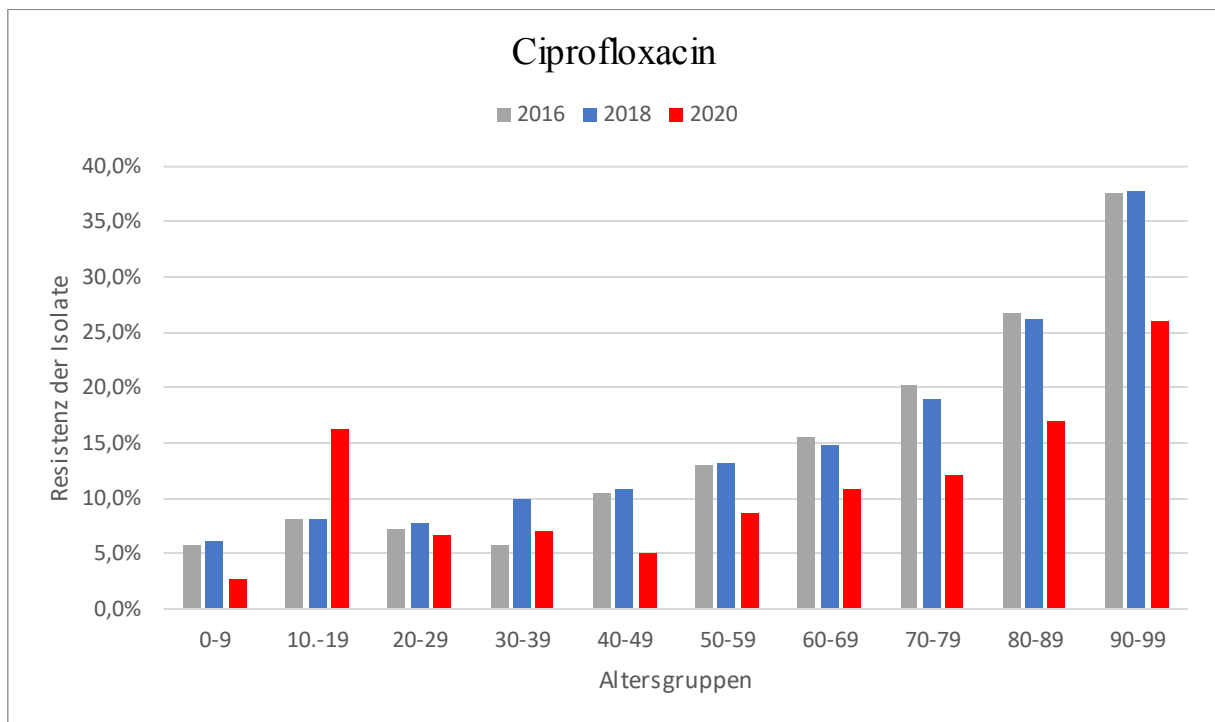


Abbildung 14: Resistenz gegenüber Ciprofloxacin nach Altersgruppen



3.3 Risikofaktor Geschlecht

In den nachstehenden Tabellen (Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15) werden die geschlechtsspezifischen Resistenzraten in den jeweils zugehörigen Untersuchungsjahren dargestellt. Bei den für die Erstlinientherapie empfohlenen Antibiotika (Fosfomycin, Mecillinam und Nitrofurantoin) bestehen in allen drei Untersuchungsjahren keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Resistenzen zwischen den Geschlechtern. Die höchsten Resistenzraten in den verschiedenen Untersuchungsjahren ergeben sich für Aminopenicilline (Amoxicillin), Diaminopyrimidine (Trimethoprim/+Sulfamethoxazol) und Fluorchinolone (Ciprofloxacin).

Am niedrigsten ist die Resistenz der *E. coli*-Isolate für Nitrofurantoin, Fosfomycin, Piperacillin/Tazobactam sowie für die Carbapeneme (Meropenem, Imipenem).

Außerdem zeigt sich, dass in den gesamten drei Jahren, *E. coli*-Isolate bei Männern im Vergleich zu jenen *E. coli*-Isolaten bei Frauen in allen Antibiotikagruppen bis auf die Gruppe der Diaminopyrimidine höhere Resistenzraten aufweisen. Besonders bei den Fluorchinolonen lässt sich ein deutlicher geschlechtsspezifischer Resistenzunterschied beobachten. Im Durchschnitt haben die *E. coli*-Isolate der Männer gegenüber jenen Isolaten der Frauen bei den Fluorchinolonen eine um 5,56 % höhere Resistenzrate.

Die höchsten Resistenzwerte im Jahr 2016 lassen sich für Amoxicillin, Trimethoprim und Ciprofloxacin beobachten. Bei den Wirkstoffen mit den geringsten Resistenzraten 2016 (Carbapeneme, Nitrofurantoin und Piperacillin/Tazobactam) finden sich im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern keine Unterschiede.

Im Jahr 2018 besteht für Amoxicillin mit 41,5 % die höchste Resistenz bei den Männern. Am niedrigsten (unter 1 %) sind die Resistenzraten bei beiden Geschlechtern für Carbapeneme und Nitrofurantoin. Bei den Frauen übertrifft die Resistenzrate der *E. coli*-Isolate die der Männer nur bei den beiden Antibiotika Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Der deutlichste Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigt sich 2018 vor allem für Ciprofloxacin. Hier weisen die *E. coli*-Isolate der Männer im Vergleich zu denen der Frauen eine um 6,7 % höhere Resistenzrate auf.

Für das Jahr 2020 ergeben sich ebenfalls bei beiden Geschlechtern die höchsten Resistenzraten für Amoxicillin. Die am niedrigsten verzeichneten Resistenzwerte bestehen auch 2020 für Carbapeneme, Nitrofurantoin, Fosfomycin und Piperacillin/Tazobactam. Es zeigt sich jedoch erstmals, wenn auch nur gering vorhanden (0,1 %), eine Resistenz gegenüber Carbapenemen in der Gruppe der Männer. Die Resistenzlage für die Erstlinien-AB (Mecillinam, Fosfomycin und Nitrofurantoin) bei unkomplizierten HWI liegt in diesem Jahr bei beiden Geschlechtern weiterhin bei einem Prozentsatz von unter 3 %. Die Resistenzwerte für Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol liegen bei beiden Geschlechtern in allen Untersuchungsjahren über 20 %.

Auffällig ist, dass im Jahr 2020 Männer, mit Ausnahme der Gruppe der Diaminopyrimidine und Fosfomycin, durchgehend höhere Resistenzraten aufweisen als Frauen.

Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Resistenzen der *E. coli*-Isolate 2016

Antibiotikum	Frauen				Männer			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	7036	65,3%	0,0%	34,7%	2069	60,8%	0,0%	39,2%
Amoxi/Clav	7036	91,9%	0,0%	8,1%	2069	88,5%	0,0%	11,5%
Pip/taz	3425	94,7%	2,4%	2,9%	1287	93,8%	2,6%	3,7%
Mecillinam	5131	97,1%	0,0%	2,9%	1470	97,0%	0,0%	3,0%
Cefalexin	5138	92,4%	0,0%	7,6%	1471	89,5%	0,0%	10,5%
Cefuroxim-oral	5133	93,0%	0,0%	7,0%	1470	90,5%	0,0%	9,5%
Cefotaxim	7036	93,8%	0,1%	6,1%	2069	90,3%	0,0%	9,6%
Ertapenem	1527	100,0%	0,0%	0,0%	689	100,0%	0,0%	0,0%
Meropenem	1922	100,0%	0,0%	0,0%	1170	100,0%	0,0%	0,0%
Gentamicin	3425	94,6%	0,1%	5,3%	1287	93,7%	0,0%	6,3%
Trimethoprim	5137	75,6%	0,0%	24,4%	1471	77,6%	0,0%	22,4%
Trim/sulfa	7031	78,2%	0,0%	21,8%	2069	77,5%	0,0%	22,4%
Fosfomycin-oral	25	96,0%	0,0%	4,0%	3	66,7%	0,0%	33,3%
Ciprofloxacin	7037	87,1%	0,1%	12,8%	2069	79,7%	0,2%	20,1%
Nitrofurantoin	5133	99,6%	0,0%	0,4%	1471	99,3%	0,0%	0,7%

Tabelle 14: Geschlechtsspezifische Resistenzen der *E. coli*-Isolate 2018

Antibiotikum	Frauen				Männer			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	5417	63,3%	0,0%	36,7%	1635	58,5%	0,0%	41,5%
Amoxi/Clav	5417	87,0%	0,0%	13,0%	1635	83,6%	0,0%	16,4%
Pip/taz	5038	96,8%	1,9%	1,2%	1550	95,7%	2,8%	1,5%
Mecillinam	5411	96,0%	0,0%	4,0%	1631	94,7%	0,0%	5,3%
Cefalexin	5416	92,6%	0,0%	7,4%	1635	88,7%	0,0%	11,3%
Cefuroxim-oral	5413	93,2%	0,0%	6,8%	1635	89,3%	0,0%	10,7%
Cefotaxim	5417	93,9%	0,1%	6,0%	1635	90,6%	0,0%	9,4%
Ertapenem	5037	100,0%	0,0%	0,0%	1552	100,0%	0,0%	0,0%
Meropenem	5037	100,0%	0,0%	0,0%	1552	100,0%	0,0%	0,0%
Gentamicin	5033	95,5%	0,0%	4,4%	1552	93,8%	0,0%	6,3%
Trimethoprim	5414	75,9%	0,0%	24,1%	1635	79,0%	0,1%	21,0%
Trim/sulfa	5408	76,5%	0,0%	23,5%	1634	79,3%	0,0%	20,7%
Fosfomycin-oral	5397	98,6%	0,0%	1,4%	1625	98,9%	0,0%	1,1%
Ciprofloxacin	5415	85,4%	0,8%	13,9%	1635	78,9%	0,5%	20,6%
Nitrofurantoin	5411	99,4%	0,0%	0,6%	1634	99,4%	0,0%	0,6%

Tabelle 15: Geschlechtsspezifische Resistenzen für *E. coli*-Isolate 2020

Antibiotikum	Frauen				Männer			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	4938	65,4%	0,0%	34,6%	1627	59,9%	0,0%	40,1%
Amoxi/Clav	4938	86,4%	0,0%	13,6%	1627	82,1%	0,0%	17,9%
Pip/taz	4937	97,9%	1,2%	0,9%	1627	97,4%	1,5%	1,2%
Mecillinam	4931	97,1%	0,0%	2,9%	1623	96,8%	0,0%	3,2%
Cefalexin	4937	93,2%	0,0%	6,8%	1626	90,8%	0,0%	9,2%
Cefuroxim-oral	4934	93,8%	0,0%	6,2%	1624	91,4%	0,1%	8,5%
Cefotaxim	4938	94,7%	0,1%	5,2%	1627	92,5%	0,1%	7,4%
Ertapenem	4936	100,0%	0,0%	0,0%	1626	99,9%	0,0%	0,1%
Meropenem	4937	100,0%	0,0%	0,0%	1627	99,9%	0,0%	0,1%
Gentamicin	4934	95,8%	0,0%	4,1%	1627	94,9%	0,0%	5,1%
Trimethoprim	4938	77,9%	0,0%	22,1%	1626	79,3%	0,1%	20,6%
Trim/sulfa	4938	78,7%	0,0%	21,3%	1627	79,7%	0,0%	20,3%
Fosfomycin-oral	4925	99,2%	0,0%	0,8%	1621	99,5%	0,0%	0,5%
Ciprofloxacin	4938	89,6%	0,7%	9,7%	1627	87,2%	0,4%	12,4%
Nitrofurantoin	4923	99,7%	0,0%	0,3%	1621	99,5%	0,0%	0,5%

In den folgenden Abbildungen (Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17) werden die Resistenzraten gegenüber der drei Erstlinientherapeutika (Mecillinam, Fosfomycin und Nitrofurantoin) in den jeweiligen Untersuchungsjahren nochmals übersichtlich im Geschlechtervergleich dargestellt. Die größte Differenz findet sich für das Antibiotikum Mecillinam im Jahr 2018, hierbei weisen die Männer mit einer Resistenz von 5,3 % eine um 1,3 % höhere Resistenzrate auf, als die Frauen mit 4,0 %. Für die anderen dargestellten Resistenzen besteht in allen Fällen eine maximale Differenz von unter einem Prozent.

In den Jahren 2016 und 2020 ergeben sich für Nitrofurantoin bei den *E. coli*-Isolaten von Männern im Vergleich zu denen von Frauen etwas höhere Resistenzraten. Jedoch zeigt sich mit einer Abnahme der Resistenzrate von 0,2 % bei den Männern über die Jahre ein rückläufiger Trend.

Für Fosfomycin besteht in den Jahren 2018 und 2020 eine minimal höhere Resistenz bei den Frauen. Die Resistenzraten liegen insgesamt bei unter 1,5 %. Für beide Geschlechter zeigt sich über die beiden Jahre ein Rückgang der Resistenzrate von 0,6 %.

Abbildung 15: Geschlechterspezifische Resistenzen gegenüber Mecillinam

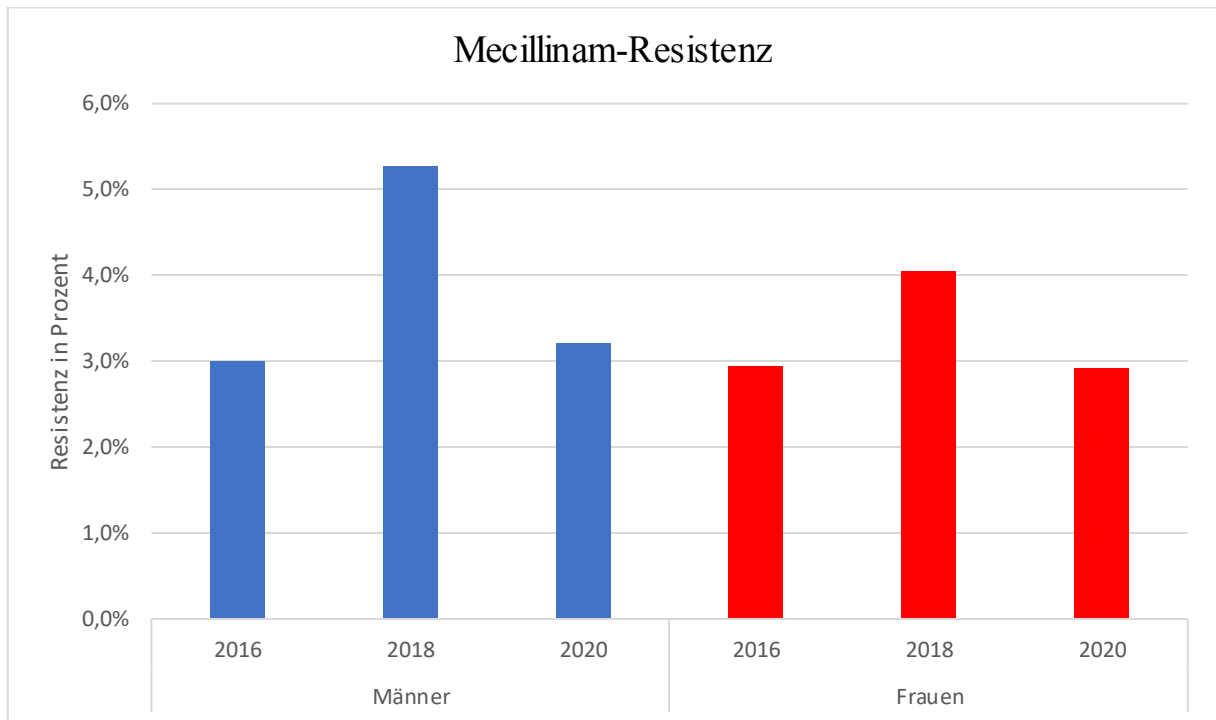


Abbildung 16: Geschlechterspezifische Resistenz gegenüber Nitrofurantoin

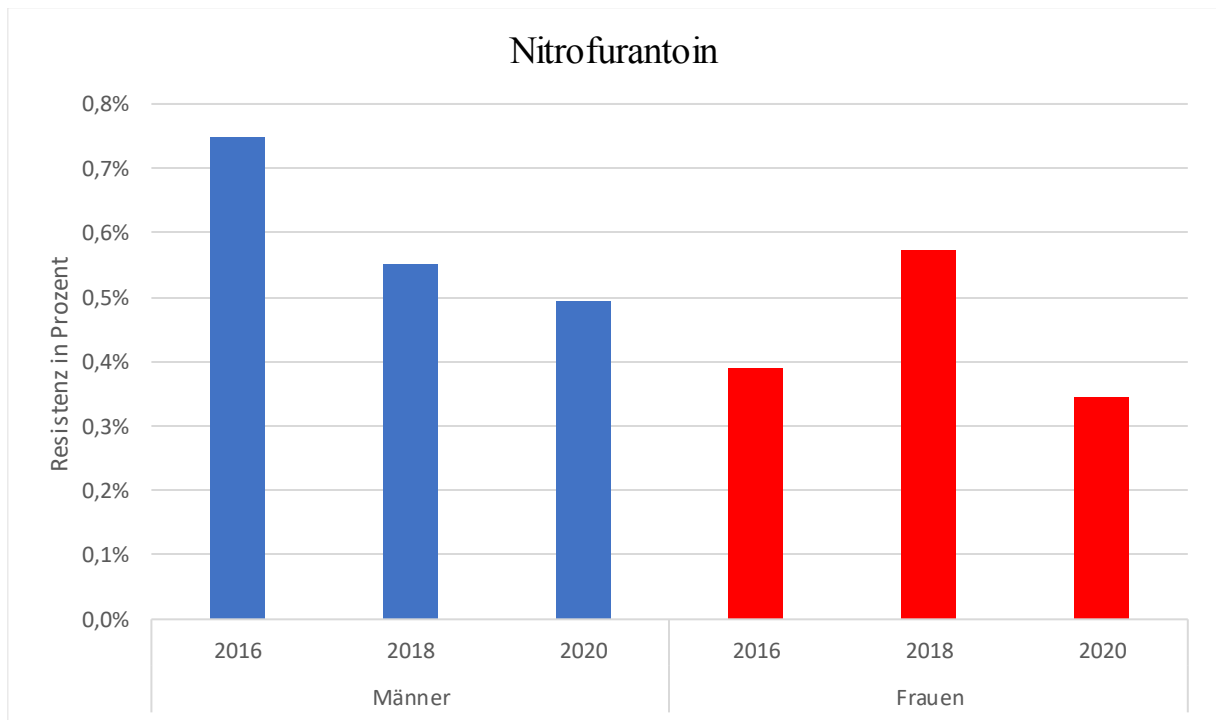
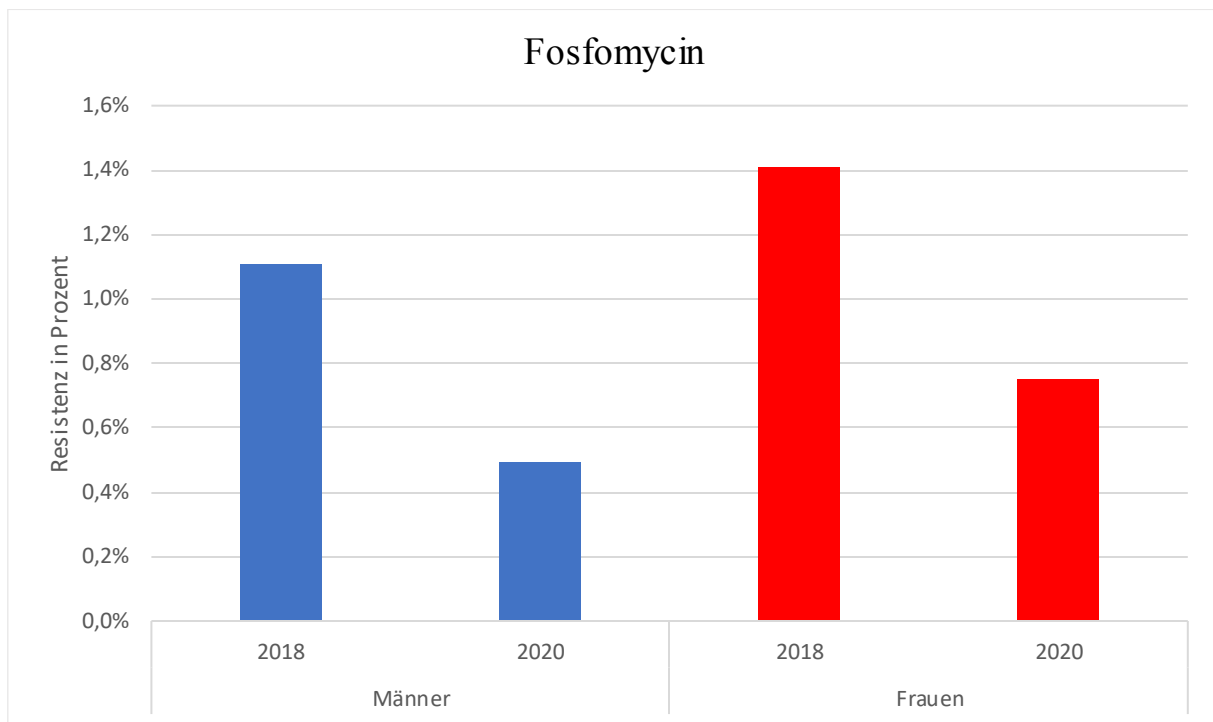


Abbildung 17: Geschlechterspezifische Resistenz gegenüber Fosfomycin



3.4 Unterschiede zwischen 2018 und 2020

In den nachfolgenden Abbildungen wird die Resistenz der *E. coli*-Isolate im Zusammenhang mit Alter und Geschlecht für die Jahre 2018 und 2020 als Vergleich vor bzw. im ersten Corona Pandemie Jahr abgebildet. Primär werden die drei Erstlinientherapeutika (Mecillinam, Fosfomycin und Nitrofurantoin) dargestellt und analysiert. In weiterer Folge wird auch das Resistenzmuster für Ciprofloxacin aufgezeigt, da sich hierbei in der Analyse die größten geschlechterspezifischen Unterschiede ergeben.

In Abbildung 18 wird die Resistenzlage für Mecillinam dargelegt. Hierbei zeigt sich, wie bereits erwähnt, für das Jahr 2018 eine mit dem Lebensalter zunehmende Resistenzrate, wobei diese Resistenzrate bei den *E. coli*-Isolaten von Frauen 2020 in allen Altersgruppen niedriger ist als 2018. Bei den Männern lässt sich dieser jahresabhängige Trend nicht beobachten. In der Altersgruppe der 10-19-Jährigen besteht bei den Männern in beiden Untersuchungsjahren aufgrund zu geringer Isolat-Anzahl (2020: n=11; 2018: n=16) eine verfälschte Resistenzrate. Die höchsten Resistenzwerte existieren für beide Geschlechter in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen (Maximum in der Gruppe der Männer 2020: 6,8 %; Maximum in der Gruppe der Frauen 2018: 6,5 %). Die geringste Resistenzrate weisen die

Frauen im Jahr 2020 in der Altersgruppe von 20-29-Jahren (0,9 %) auf. Bei den Männern findet sich die geringste Resistenzrate im Jahr 2020 in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen.

In Abbildung 19 erkennt man, dass sich bei *E. coli*-Isolaten nicht in allen Altersgruppen eine Resistenz gegen Fosfomycin findet. Die höchste Resistenzrate für Fosfomycin findet sich im Jahr 2018 in der Altersgruppe der 30-39-jährigen Männer mit 3,6 % (n = 56). In der Altersgruppe der 10-19-jährigen Männer wird im Jahr 2020 wiederum eine falsch hohe Resistenz aufgrund einer zu geringen Stichprobenanzahl (n = 11) ausgewiesen.

Für Nitrofurantoin wird in Abbildung 20 das Resistenzverhalten von *E. coli*-Isolaten alters- und geschlechtsspezifisch dargestellt. Die Resistenzraten sind für dieses Erstlinientherapeutikum sehr niedrig. Die höchste Resistenzrate (2,4 %) bei ausreichender Stichprobenanzahl findet sich im Jahr 2018 bei den Frauen in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen. In der Altersgruppe der 0-19-Jährigen besteht in allen Untersuchungsjahren für beide Geschlechter keine Resistenz gegenüber Nitrofurantoin.

Für Ciprofloxacin wird die Resistenzlage in Abbildung 21 dargestellt. Hierbei zeigt sich eine mit steigendem Alter zunehmende Resistenzrate für beide Geschlechter, wobei die *E. coli*-Isolate von Männern gegenüber denen von Frauen in den meisten Altersklassen eine höhere Resistenzrate aufweisen. Die Altersgruppe der über 100-Jährigen ist in Anbetracht der Anzahl der Isolate (n = 7) zu vernachlässigen. Für die Gruppe der 10-19-jährigen Männer ergibt sich für 2020 ebenfalls eine sehr geringe Probenanzahl (n = 11).

Die höchste Resistenzrate findet sich mit 39,2 % in der Gruppe der 90-99-jährigen Männer im Jahr 2018. Die geringste Resistenzrate weist hingegen die Gruppe der männlichen Kinder in der Gruppe der 0-9-Jährigen mit 1,8 % im Jahr 2020 auf.

Abbildung 18: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Mecillinam

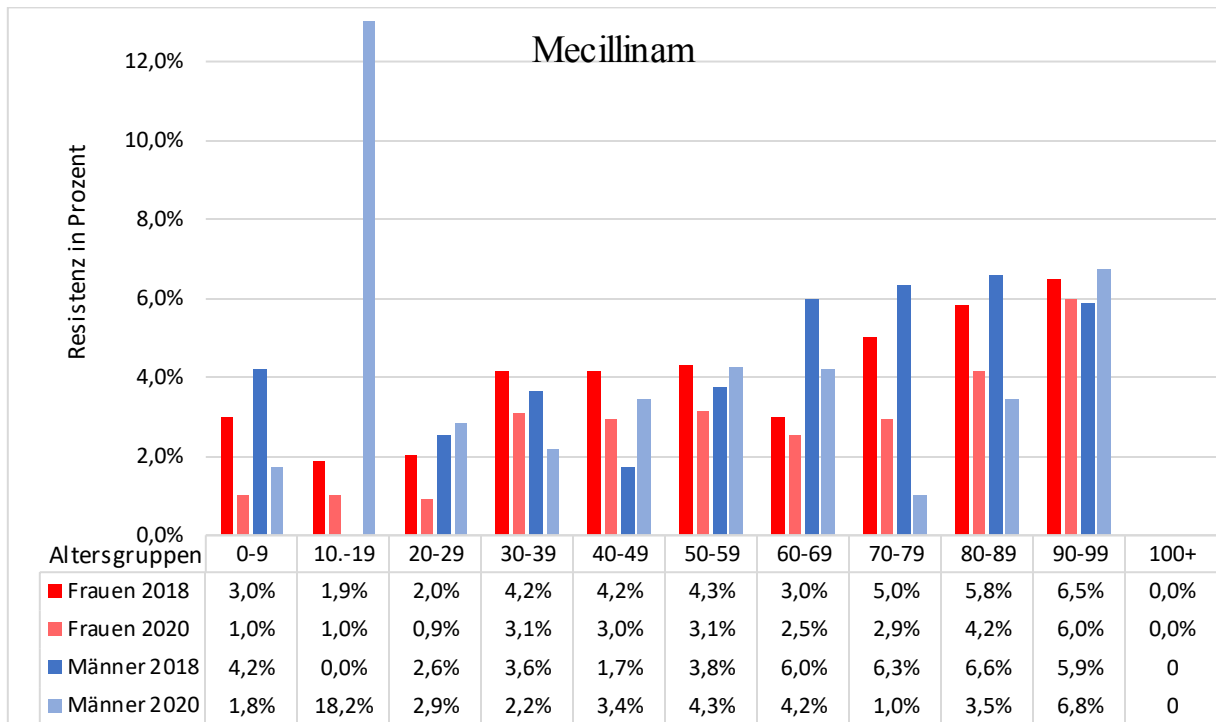


Abbildung 19: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Fosfomycin

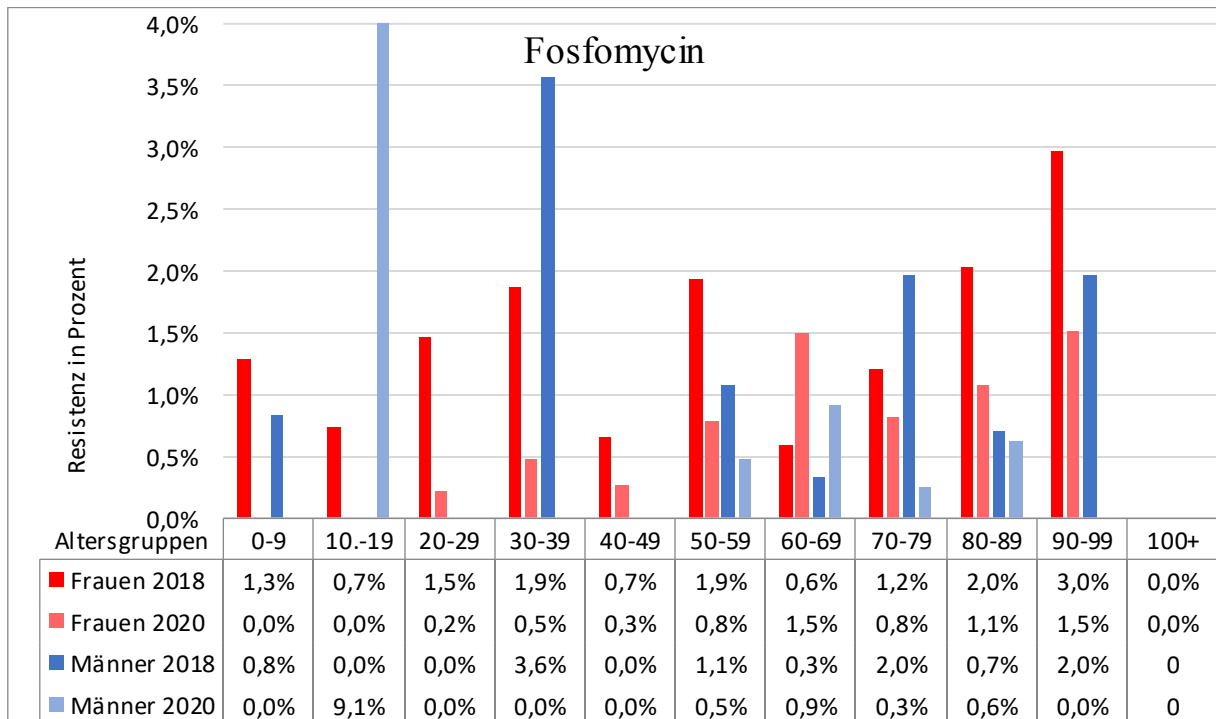


Abbildung 20: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Nitrofurantoin

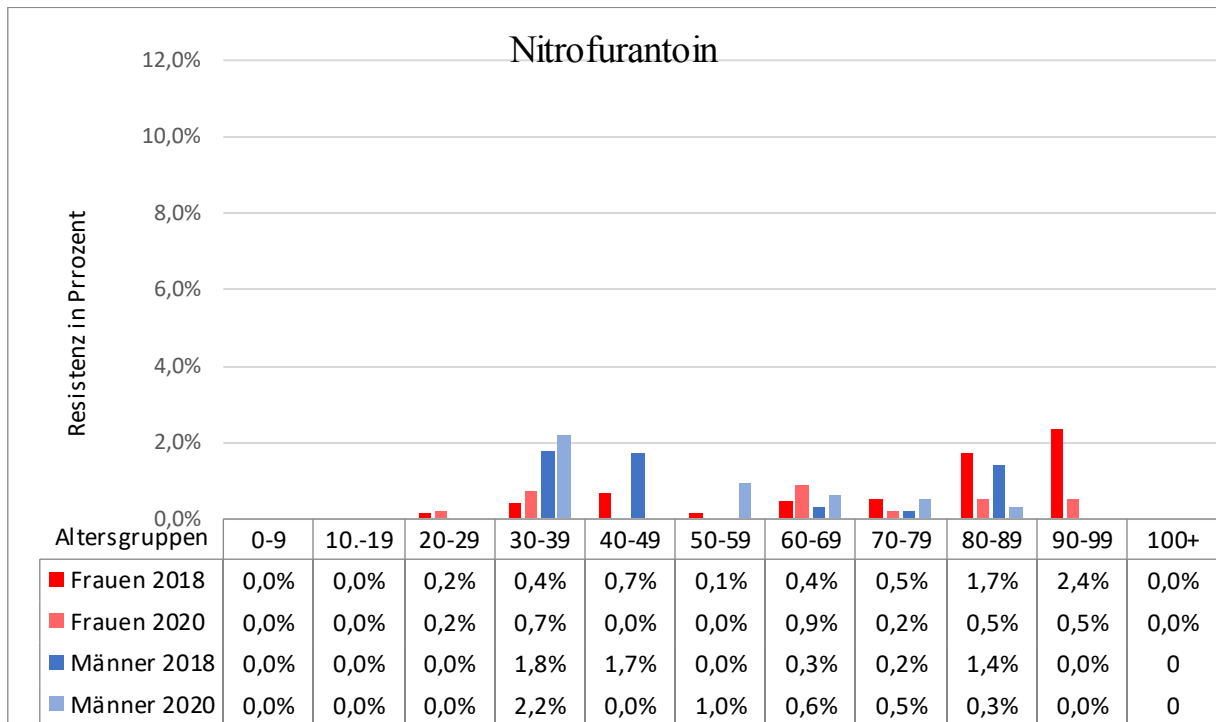
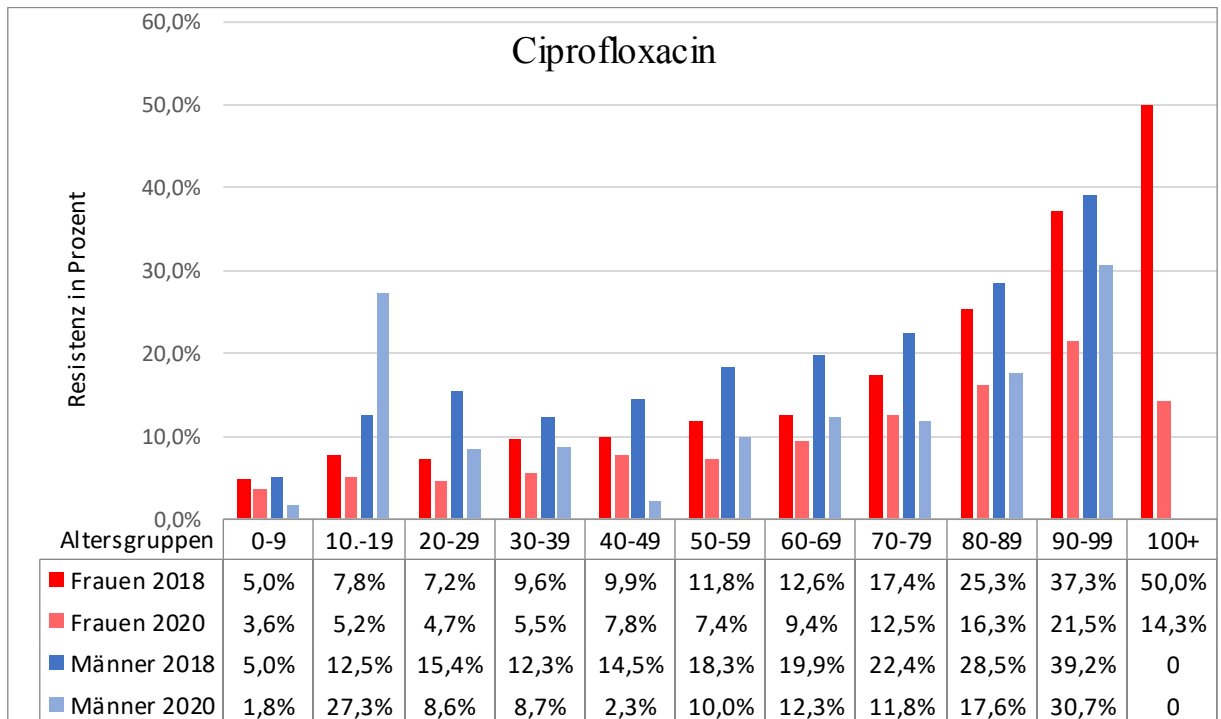


Abbildung 21: Resistenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gegenüber Ciprofloxacin



3.5 Nebenzielgröße: Resistenzverhalten nach Einsendequelle

Anhand des Parameters der Einsendequelle (LKH oder niedergelassene Ärzt*innen) wurden auch für diese Nebenzielgröße Unterschiede im Resistenzverhalten untersucht.

Wie in Tabelle 16 veranschaulicht wird, gibt es im Zeitraum von 2016-2020 insgesamt keine wesentlichen Unterschiede im Resistenzverhalten zwischen den HWI-Proben der beiden Einsendequellen. Der größte Unterschied lässt sich bei den Antibiotika Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol feststellen. Bei diesen übertrifft die durchschnittliche Resistenzrate der *E. coli*-Isolate im niedergelassenen Bereich die des LKHs um 2,6 % (Trimethoprim) bzw. um 1,7 % (Trimethoprim/Sulfamethoxazol).

Bei den Erstlinientherapeutika ergibt sich eine maximale Differenz von 0,4 % für Mecillinam mit einer etwas höheren Rate bei den Proben der niedergelassenen Ärzt*innen. Nitrofurantoin und Fosfomycin weisen eine maximale Differenz zwischen den Einsendequellen von weniger als 0,4 % auf.

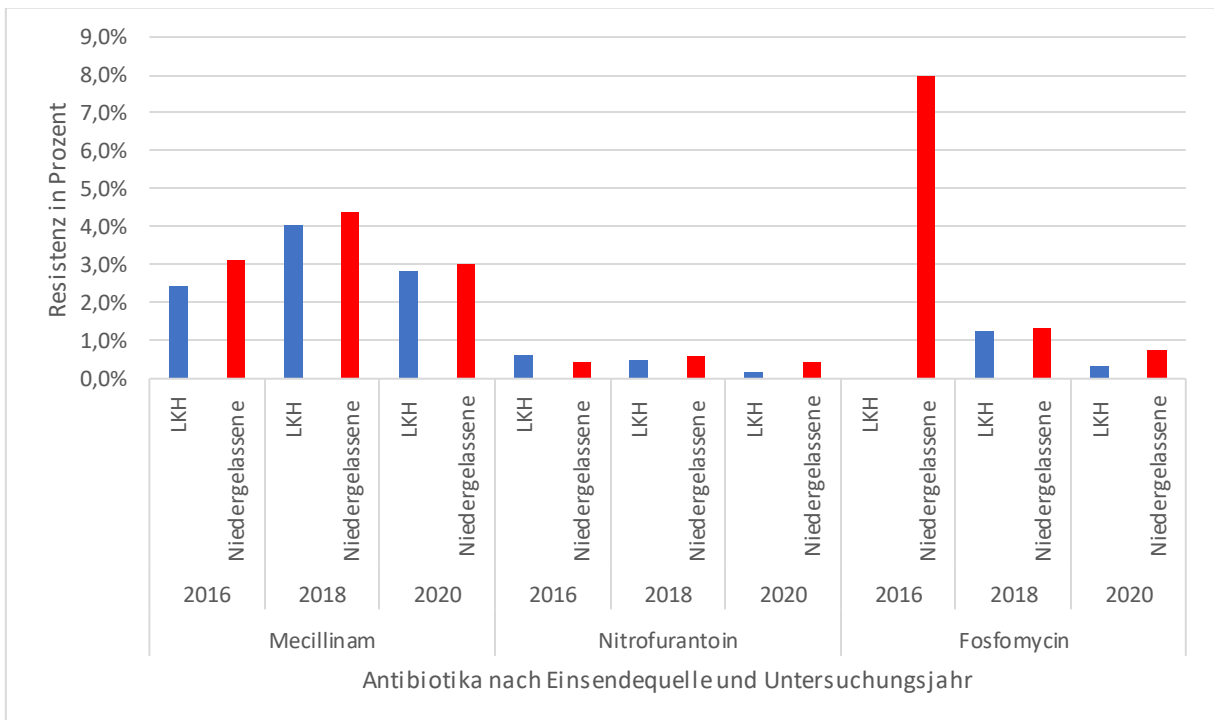
In Abbildung 22 wird die Resistenzlage für Mecillinam, Nitrofurantoin und Fosfomycin in Abhängigkeit der Einsendequelle und Untersuchungsjahre dargestellt. Mecillinam weist 2018 die höchste Resistenzrate mit 4,0 % (LKH) und 4,4 % (Niedergelassene) auf. Für Mecillinam zeigt sich die maximale Differenz zwischen den Einsendequellen im Jahr 2016, hierbei hat die Gruppe der niedergelassenen Ärzt*innen eine um 0,7 % höhere Resistenzrate. Für Nitrofurantoin ergibt sich ein Resistenz-Spektrum von 0,2 % (LKH 2020) bis 0,6 % (LKH 2016 und Niedergelassene 2018).

Die Resistenz von Fosfomycin ist im Jahr 2020 für beide Einsendequellen niedriger als im Jahr 2018 (LKH: - 1 %; Niedergelassene: - 0,6 %).

Tabelle 16: Durchschnittliche Resistenzraten in Abhängigkeit der Einsendequelle 2016-2020

Antibiotikum	LKH				Niedergelassene			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	4862	62,4%	0,0%	37,6%	17860	63,9%	0,0%	36,1%
Amoxi/Clav	4862	86,9%	0,0%	13,1%	17860	88,2%	0,0%	11,8%
Pip/taz	4860	96,6%	1,6%	1,9%	13004	96,4%	2,0%	1,6%
Mecillinam	4155	96,9%	0,0%	3,1%	16042	96,5%	0,0%	3,5%
Cefalexin	4162	91,8%	0,0%	8,2%	16061	92,1%	0,0%	7,9%
Cefuroxim-oral	4156	92,3%	0,0%	7,7%	16053	92,7%	0,0%	7,3%
Cefotaxim	4863	92,6%	0,1%	7,3%	17859	93,6%	0,1%	6,3%
Ertapenem	4162	100,0%	0,0%	0,0%	11205	100,0%	0,0%	0,0%
Meropenem	4862	100,0%	0,0%	0,0%	11383	100,0%	0,0%	0,0%
Gentamicin	4863	95,4%	0,0%	4,5%	12995	95,0%	0,0%	5,0%
Trimethoprim	4162	79,0%	0,0%	21,0%	16059	76,4%	0,0%	23,6%
Trim/sulfa	4863	79,3%	0,0%	20,6%	17844	77,7%	0,0%	22,3%
Fosfomycin-oral	2669	99,2%	0,0%	0,8%	10927	98,9%	0,0%	1,1%
Ciprofloxacin	4863	86,9%	0,5%	12,6%	17858	85,7%	0,4%	13,8%
Nitrofurantoin	4157	99,6%	0,0%	0,4%	16036	99,5%	0,0%	0,5%

Abbildung 22: Resistenzverhalten gegenüber Erstlinientherapeutika nach Einsendequelle 2016-2020



4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob im Alters- und Geschlechtsvergleich Unterschiede im Resistenzverhalten von *E. coli*-Harnwegsinfekt-Isolaten existieren und ob diese therapeutisch relevant sind.

Harnwegsinfektionen zählen im medizinischen Alltag zu den häufigsten bakteriellen Infektionen (6). Im ambulanten Setting bringt eine HWI oft die Indikation einer antibiotischen Therapie mit sich. Die Auswahl des Erstlinientherapeutikums gestaltet sich jedoch aufgrund lokaler Resistenzentwicklungen nicht immer einfach (68,74).

Die Häufigkeit des Auftretens einer HWI hängt dabei von unterschiedlichen Risikofaktoren wie Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) sowie teils durchaus deutlich, auch von Lebensalter und Geschlecht ab. Hierbei sind vor allem Frauen aufgrund der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten häufiger betroffen als Männer. Die mit dem Lebensalter konsekutiv steigenden HWI-Fälle sind unter anderem Folge von Katheterisierung oder Blasenentleerungsstörungen (14,19).

Diese Prävalenz-Verteilungen konnten auch in der vorliegenden retrospektiven Studie festgestellt werden. Von den über die drei Jahre (2016, 2018, 2020) gesammelten 24.265 HWI-Isolaten stammten allein 18.449 (76 %) von Frauen. Diese Aufteilung lässt sich anhand der geschlechtsspezifischen Prävalenz erklären, da Frauen generell häufiger an Harnwegsinfektionen erkranken als Männer. Darüber hinaus zeigte sich bereits auch in den Altersklassen eine mit zunehmendem Alter steigende HWI-Rate (6,14,19). So zeichnet sich bei den untersuchten HWI-Proben in der vorliegenden Arbeit mit 5.143 Isolaten ein Peak bei den 70-79-Jährigen ab.

Bei *E. coli* und anderen HWI-Erregern zeigte sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme an Resistenzen. Diese Entwicklung reduzierte bisher noch offene Therapieoptionen und führte zu einem Update der internationalen HWI-Leitlinien (z. B. IDSA, EAU, S3) (75–77).

Die Analyse der Resistenzsituation in dieser Studie verdeutlicht, dass in allen Altersgruppen, sowie für beide Geschlechter die geringste Resistenzrate (maximal 0,1 %) für Carbapeneme (Meropenem, Ertapenem) vorliegt. Diese Antibiotikaklasse zählt in keiner der Leitlinien zu den Erstlinientherapeutika, sondern ist in erster Linie für die Therapie von schwerwiegenden Infektionen, wie Urosepsis, im stationären Setting vorbehalten. Diese geringen Resistenzwerte von *E. coli* gegenüber Carbapenemen konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (75,76,78).

Die höchste Resistenzrate wurde bei beiden Geschlechtern für Amoxicillin (Resistenzspektrum von 34,6 % - 41,5 %) beobachtet. Für Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurden in allen Untersuchungsjahren bei beiden Geschlechtern Resistenzraten von über 20 % festgestellt, womit die Therapievoraussetzung als Erstlinientherapeutikum nicht mehr erfüllt wird. Ähnlich hohe und auch weitaus höhere Resistenzwerte wurden in vergleichbaren Studien aus Polen, Kanada und der Türkei publiziert (51,74,75).

Im Allgemeinen übertrafen die Resistenzraten von *E. coli*-Isolaten der Männer jene der Frauen in allen Antibiotikagruppen mit Ausnahme von Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Dieser geschlechtsspezifische Trend für *E. coli*-Resistenzen wurde auch schon von Livermore et. Al., Badura et. Al. und Sahuquillo-Arce et. Al. aufgezeigt (76,79,80).

Des Weiteren wurde für Ciprofloxacin eine deutlich erhöhte Resistenz bei Männern festgestellt, sie übertraf die Resistenzrate der *E. coli*-Isolate der Frauen in den hier untersuchten Jahren um durchschnittlich 5,56 %. Auch diese speziell für Ciprofloxacin höhere Resistenzrate bei Männern wurde bereits von Badura et. al. beschrieben (76).

Für Mecillinam zeichnete sich ein leichter Anstieg mit steigendem Lebensalter ab, mit maximalen Resistenzwerten von 6,4 % in der Altersgruppe der 90-99-Jährigen. Die Resistenzunterschiede zwischen den Geschlechtern hielten sich hier mit einer maximalen Differenz von 1,3 % bei Männern im Jahr 2018 niedrig.

Für Nitrofurantoin und Fosfomycin ließen sich allgemein sehr geringe Resistenzraten (unter 1,5 %) beobachten, auch ein relevanter Alters- oder Geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Die Zahl der getesteten Proben für Fosfomycin-oral war im Jahr 2016 sehr niedrig, da erst seit 2017 Interpretationsrichtlinien nach EUCAST für dieses AB existieren. Die geringe Probenzahl für Fosfomycin 2016 erklärt folgend auch den falsch hohen Resistenzwert bei den Männern in diesem Jahr und ist daher auch nicht zu berücksichtigen. Zwischen den Jahren 2018 und 2020 zeigte sich außerdem für beide Geschlechter eine Abnahme der Resistenz gegenüber Fosfomycin von 0,6 %.

Als Nebenzielparameter wurde die Resistenzlage von *E. coli*-HWI-Isolaten in Bezug auf die Einsendungsquelle (LKH Graz und niedergelassene Ärzt*Innen) verglichen. Hierbei konnten im Vergleich zu Badura et. al., einer Studie, die sich bereits mit dem Resistenzverhalten von lokalen *E. coli* Isolaten beschäftigte, keine deutlichen Unterschiede im Resistenzverhalten der untersuchten Antibiotika festgestellt werden. Bei Badura et. al. fanden sich signifikante Unterschiede im Resistenzverhalten von *E. coli* gegenüber den

Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure, Ciprofloxacin, Gentamicin, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Nitrofurantoin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol), zwischen den Einsendequellen des Krankenhauses und der niedergelassenen Ärzt*innen. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei den *E. coli*-Isolaten von Badura et. al. nicht um reine HWI-Isolate, sondern um Proben aus den gesamten medizinischen Fachbereichen handelte.

Aktuell existieren international zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich Antibiotikaresistenzen von *E. coli* bei Harnwegsinfektionen nur wenige Arbeiten. Eine vergleichbare Studie, welche die erste Studie zu dieser Thematik war, wurde in Bangladesch im Jahr 2020 durchgeführt. Allerdings wurden im Zuge dieser Studie die Erstlinientherapeutika Mecillinam und Fosfomycin nicht untersucht. Auffällig ist, dass die Resistenzraten in Bangladesch für Nitrofurantoin bei Männern (20,27 %) und Frauen (14,9 %) um ein Vielfaches höher sind als in Österreich (unter 0,8 % für beide Geschlechter) (78). Diese Unterschiede zwischen den Ländern sind auf viele verschiedene Aspekte, wie beispielsweise den teilweise niedrigen Entwicklungsstandards von Bangladesch, der Armut sowie der niedrigen Gesundheitsversorgung bei zudem hoher Allgemeinbevölkerung zurückzuführen (81,82).

4.1 Schlussfolgerung

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Resistenzraten sind zwar je nach Antibiotikagruppe für die verschiedenen Geschlechter und Altersgruppen unterschiedlich, jedoch ergaben sich für die Erstlinienantibiotika (Mecillinam, Nitrofurantoin und Fosfomycin) keine relevanten Unterschiede im Alters- und Geschlechtsvergleich, sodass den aktuellen Therapieempfehlungen der in Österreich angewendeten S3-Leitlinie uneingeschränkt zugestimmt werden kann. Jedoch zeigten sich in dieser Studie höhere Resistenzraten für Risikofaktoren wie das männliche Geschlecht, sowie das höhere Lebensalter (über dem 65. Lebensjahr). Weiterführende Untersuchungen zu dieser Thematik können durchgeführt werden, um die Unterschiede auf Signifikanz zu testen. Außerdem sollten in den nächsten Jahren weitere Analysen folgen, um die Resistenzentwicklungen von *E. coli* als Haupterreger von HWI zu beobachten und aktuelle Therapieleitlinien sowie deren Therapieempfehlungen zu sichern.

4.2 Limitationen

Die in dieser retrospektiven Studie untersuchten Daten wurden aus der Datenbank des D&F Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz erhoben.

Analysiert wurde nach dem Suchbegriff Harnkultur und dem Nachweis von *E. coli*. Nicht unterschieden werden konnte aufgrund der Datenerhebung zwischen den verschiedenen Harnqualitäten wie Mittelstrahlurin oder Katheterharn.

Angeführt werden muss auch, dass die Zuweisungsformulare nicht immer ordnungsgemäß ausgefüllt wurden, weshalb diese Arbeit bei den HWI-Proben nicht zwischen unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen oder gar einer Urosepsis unterscheiden konnte. Dieses Defizit könnte die Resistenzwerte gering verfälschen, da beispielsweise rezidivierende HWI höhere Resistenzen aufweisen als erstmalige unkomplizierte HWI.

Des Weiteren können Prozentwerte bei zu niedriger Stichprobenanzahl (z. B. Altersgruppe 100+, Daten von Fosfomycin im Jahr 2016) aufgrund der verfälschten Resistenzraten nicht aussagekräftig interpretiert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. PD Dr. Guido Schmiemann GK ,Prof. DrHE. Brennen beim Wasserlassen S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen DEGAM. Berlin; 2018.
2. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):1–13.
3. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. GUIDELINES FROM THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 2];29:745–58. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/29/4/745/451494>
4. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, et al. Nationale S3-Leitlinie „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“. *Urologe*. 2011 Feb 12;50(2):153–69.
5. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016 Nov;22(11):946–57.
6. Volz Y, Eismann L, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfekt: kompliziert oder unkompliziert? *MMW Fortschr Med*. 2020 Sep 24;162(16):40–3.
7. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 25];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105774/>
8. Leitlinienprogramm DGU A. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Kurzfassung 1.1.-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044. Deutsche Gesellschaft für Urologie [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf
9. von Gersdorff G. Harnwegsinfektionen. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 1105–12.
10. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2019 Jun;25(3):228–40.
11. Butler CC, Hawking MKD, Quigley A, McNulty CAM. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jan 25];65(639):e702–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412847/>
12. Neugent ML, Hulyalkar N v., Nguyen VH, Zimmern PE, de Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020 Mar 1;11(2).
13. Magistro G, Marcon J, Schubert S, Gratzke C, Stief CG. Pathogenese der Harnwegsinfektion. *Urologe*. 2017 Jun 28;56(6):720–7.
14. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 4];17(2):227–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848468/>
15. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young

- women. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Aug 15 [cited 2022 Feb 5];335(7):468–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8672152/>
16. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr*. 2015 Jul 2;3(4).
 17. Hunstad DA, Justice SS. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli*. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2010 Oct 13 [cited 2022 Jan 28];64:203–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825346/>
 18. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of Intracellular Bacterial Communities in Human Urinary Tract Infection. *PLoS Med*. 2007 Dec 18;4(12):e329.
 19. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010 Dec 8;7(12):653–60.
 20. Bonkat (Chair) G, BR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. EAU Guidelines on Urological Infections. 2021.
 21. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 2];38 Suppl(SUPPL.):64–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018988/>
 22. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2022 Jan 31];50(5):625–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175247/>
 23. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2022 Jan 31];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075308/>
 24. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2022 Feb 5];149(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591632/>
 25. Lutay N, Ambite I, Hernandez JG, Rydström G, Ragnarsdóttir B, Puthia M, et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Jun 3 [cited 2022 Feb 1];123(6):2366–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728172/>
 26. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D’Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Feb 1];55(6):771–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677710/>
 27. Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ* [Internet]. 1989 [cited 2022 Feb 1];298(6677):856–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497823/>
 28. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* [Internet]. 1983 Jul 28 [cited 2022 Feb 3];75(1B):53–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6349345/>
 29. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Fingold S. Pyuria among chronically incontinent but otherwise asymptomatic nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*

- [Internet]. 1996 [cited 2022 Feb 3];44(4):420–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636589/>
30. Abele-Horn Marianne. Antimikrobielle Therapie : Entscheidungshilfen zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten (2. Auflage). 2009 [cited 2022 Feb 1]; Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Harnwegsinfekt#cite_ref-9
 31. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1324–33.
 32. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* [Internet]. 2002 May 22 [cited 2022 Feb 1];287(20):2701–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020306/>
 33. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2010 [cited 2022 Feb 1];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20969801/>
 34. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Feb 2];219(1):40–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305250/>
 35. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010 May 28 [cited 2022 Feb 2];107(21):361–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20539810/>
 36. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2005 Apr 5 [cited 2022 Feb 2];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811182/>
 37. Shang Y, Wang Q, Zhang J, Xu Y, Zhang W, Chen Y, et al. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013 Sep 23 [cited 2022 Feb 4];424:90–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721948/>
 38. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jan 25];100(3):263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342469/>
 39. Demertzis J, Menias CO. State of the art: imaging of renal infections. *Emerg Radiol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Feb 3];14(1):13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17318482/>
 40. van Nieuwkoop C, Hoppe BPC, Bonten TN, Van't Wout JW, Aarts NJM, Mertens BJ, et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Feb 3];51(11):1266–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034195/>
 41. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Feb 5];68(10):E83–E75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895288/>

42. AWMF, Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis-frühe Form-durch Streptokokken der Gruppe B. 2016;
43. Bischoff R, Marcon J, Stief CG, Magistro G. [Complicated urinary tract infection: not always uncomplicated]. *MMW Fortschr Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Feb 23];161(1):44–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671825/>
44. AWMF, Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) - Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit. Sexuell übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik und Therapie [Internet]. [cited 2022 Feb 6]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-0061_S2k_Sexuell-uebertragbare-Infektionen-Beratung-Diagnostik-Therapie-STI_2019-09.pdf
45. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2022 Feb 2];52(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/>
46. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 7];36(4):296–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198188/>
47. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2022 Feb 7];351. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698878/>
48. de With K, Wilke K, Kern W v, Richard Strauß P, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. [cited 2022 Feb 8]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf
49. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2022 Feb 10];2019(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765489/>
50. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *Journal of Urology*. 2019 Aug;202(2):282–9.
51. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2022 Feb 23];129(2):242–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712137/>
52. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Feb 23];30(1):77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720861/>
53. Koch-Institut R. Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut.
54. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Naber KG, Piechota HJ. Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen. *Urologe - Ausgabe A*. 2011 Oct;50(10):1248–56.

55. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. Vol. 11, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
56. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Feb 7];15(12):750–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361493/>
57. Barea BM, Veeratterapillay R, Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Feb 18];30(6):845–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009152/>
58. Nestler S, Grüne B, Schilchegger L, Suna A, Perez A, Neisius A. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 21];53(11):2267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499326/>
59. Prostatitis - AMBOSS [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/ti0Xtf#Z00db413ca7f4ec76d9d875d603e61303>
60. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2022 Feb 24];93(2):114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926407/>
61. Epididymitis und Orchitis - AMBOSS [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/Fi0gtf#Z717f03a3c53ab336910e1f6420dfdf76>
62. Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Feb 24];35(1):101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061028/>
63. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2022 Jan 31];315(8):801–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/>
64. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Feb 24];20(10):963–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714209/>
65. Suerbaum S, Hornef M, Karch H. Enterobakterien. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 299–335.
66. Spurbeck RR, Mobley HLT. Uropathogenic *Escherichia coli*. *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis: Second Edition*. 2013 Aug 5;275–304.
67. AURES - der österreichische Antibiotikaresistenz-Bericht [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assozierte-Infektionen/Antimikrobielle-Resistenzen/AURES---der-%C3%B6sterreichische-Antibiotikaresistenz-Bericht.html>
68. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
69. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

70. Hof H, Schlüter D, Georg Thieme Verlag KG. Medizinische Mikrobiologie. 2019.
71. Suerbaum S et al. Resistenz. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2020. p. 939–42.
72. Fille M, Ziesing S. Antibakterielle Wirkung. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 935–7.
73. Sanchez G v., Baird AMG, Karlowsky JA, Master RN, Bordon JM. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jul 15];69(12):3259–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063776/>
74. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 23];68(4):403–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880885/>
75. Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Vahaboglu H, Caskurlu T. Changes in Antimicrobial Resistance of Urinary Tract Infections in Adult Patients over a 5-Year Period. *Urol Int*. 2020;104(3–4):287–92.
76. Badura A, Feierl G, Pregartner G, Krause R, Grisold AJ. Antibiotic resistance patterns of more than 120 000 clinical *Escherichia coli* isolates in Southeast Austria, 1998-2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jul 20];21(6):569.e1-569.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704445/>
77. Raeispour M, Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 Oct 3 [cited 2022 Jun 23];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305891/>
78. Hossain A, Hossain SA, Fatema AN, Wahab A, Alam MM, Islam MdN, et al. Age and gender-specific antibiotic resistance patterns among Bangladeshi patients with urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. *Heliyon*. 2020 Jun;6(6):e04161.
79. Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, Potz N, Reynolds R, Duckworth G. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Jul 21];52(6):1040–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585850/>
80. Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, Gobernado M, Armero C, López-Quílez A, et al. Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jul 21];55(3):1222–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220537/>
81. Bangladesch, Wikipedia [Internet]. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Bangladesch>
82. Akhter S, Mahmood N, Rutherford S. A systematic review of the health of internal migrants in Bangladesh. *Int J Health Plann Manage* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Mar 1];37(2):673–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773284/>