

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. Felix Chun

Evaluation von prädisponierenden und protektiven Faktoren
zur Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfekten bei
DJ-Katheter-Dauerversorgung

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Stefanos Fountoukas

aus Wiesbaden

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Wael Yaseen Khoder
Korreferent: Prof. Dr. Volkhard A. J. Kempf
Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	- 8 -
2. Summary	- 10 -
3. Einleitung.....	- 12 -
3.1. DJ-Katheter.....	- 12 -
3.1.1. Allgemeines und Aufbau	- 12 -
3.1.2. Einlage, Wechsel und Entfernung	- 13 -
3.1.3. Indikation	- 14 -
3.1.4. Komplikationen und Nebenwirkungen	- 15 -
3.1.5. Notwendigkeit der antibiotischen Prophylaxe	- 17 -
3.2. Harnwegsinfekte	- 19 -
3.2.1. Definition	- 19 -
3.2.2. Epidemiologie und Kosten.....	- 21 -
3.2.3. Pathophysiologie.....	- 23 -
3.2.4. Risikofaktoren	- 24 -
3.2.5. Klinik und Diagnostik.....	- 26 -
3.2.6. Therapie.....	- 27 -
3.2.7. Prävention.....	- 31 -
4. Zielsetzung	- 33 -
5. Material und Methoden	- 35 -
5.1. Studiendesign	- 35 -
5.2. Patientenkollektiv	- 35 -
5.3. Einschlusskriterien	- 35 -
5.4. Ausschlusskriterien	- 36 -
5.5. Risiken für das Patientenkollektiv	- 36 -
5.6. Datenschutz	- 36 -
5.7. Verwendete Daten und Dokumentation von Eigen- und Fremdleistungen	- 37 -
5.8. Arten der antibiotischen Therapie.....	- 38 -
5.9. Definition des Harnwegsinfekts innerhalb der Studie.....	- 38 -
5.10. Definition des Begriffes Resistenzentwicklung innerhalb der Studie ...	- 39 -
5.11. Statistische Auswertung	- 40 -
6. Ergebnisse	- 41 -
6.1. Patientenkollektiv	- 41 -
6.2. DJ-Katheter-Dauerversorgung im Detail.....	- 43 -

6.3. Dauer der Eingriffe und Eigenschaften der verwendeten DJ-Katheter..	- 44 -
6.4. Harnwegsinfekte	- 45 -
6.5. Mikrobiologische Befunde	- 46 -
6.6. Antibiotika-Regime	- 47 -
6.7. Analyse der Faktoren	- 50 -
6.7.1. Outcome Resistenzentwicklung	- 50 -
6.7.2. Outcome Fieberhafter Harnwegsinfekt	- 52 -
6.7.3. Outcome Postinterventionelles Fieber	- 53 -
7. Diskussion	- 54 -
7.1. Methoden und Studiendesign	- 55 -
7.2. Eigenschaften der verwendeten DJ-Katheter	- 56 -
7.3. Operatives Vorgehen und postoperatives Fieber.....	- 56 -
7.4. Harnwegsinfekte	- 57 -
7.5. Antibiotika-Regime	- 59 -
7.6. Mikrobiologische Befunde	- 61 -
7.7. Einfluss möglicher Faktoren auf das Auftreten eines fieberhaften Harnwegsinfektes oder einer Resistenzentwicklung.....	- 64 -
8. Schlussfolgerung	- 69 -
9. Literaturverzeichnis	- 70 -
10. Schriftliche Erklärung	- 89 -
11. Danksagung	- 90 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARS	Antibiotika-Resistenz- <i>Surveillance</i>
ARESC	<i>Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis</i>
ASB	Asymptomatische Bakteriurie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CH	Charrière
CI (=KI)	<i>confidence interval</i> (Konfidenzintervall)
CRP	c-reaktives Protein
CROES	<i>Clinical Research Office of the Endourological Society</i>
CT	Computertomographie
cm	Centimeter
DJ-Katheter	Doppel-J-Katheter (\triangleq DJ-Stent \triangleq DJ-Harnleiterschiene)
DK	transurethraler Dauerkatheter \triangleq Dauerkatheter
DM	Diabetes mellitus
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	<i>Extended-Spectrum Beta-Lactamase</i>
et al.	et alii/ aliae/ alia
etc.	et cetera
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
g /mg	Gramm / Milligramm

HbA1c	Hämoglobin A _{1c}
HPF	<i>high power field</i> ≙ Haupt Gesichtsfeld
HWI	Harnwegsinfekt
IMP	Innovative Medical Produkte ®
i.v.	intravenös
KBE	Koloniebildende Einheiten
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MAD	mittlerer arterieller Druck
MGRN	multiresistent gramnegativ
OR	<i>odds ratio</i>
PCN	<i>Percutaneous nephrostomy</i> (Perkutane Nephrostomie)
p.o.	per os
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
s.o.	siehe oben
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-like Rezeptor
<i>spp.</i>	<i>Species pluralis</i>
UK	Urinkultur
UPEC	uropathogene <i>Escherichia coli</i>
URS	Ureterorenoskopie
USA	<i>United States of America</i> (synonym genutzt zum deutschen Namen „Vereinigte Staaten von Amerika“)
USD	<i>United States Dollar</i>
Usw.	und so weiter
UTI	<i>Urinary tract infection</i>
VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterokokken</i>
Vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1, Seite 12: Ein Polyurethan DJ-Katheter der Firma Tecoflex®.

Internetadresse: <https://www.indiamart.com/proddetail/dj-stent-9945859612.html>

Zuletzt geprüft am: 25.07.2022

Abb. 2, Seite 29: Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen aus der S3-Leitlinie der AWMF zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und zum Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, Tabelle 4a, Seite 37.

Tabelle 1, Seite 36: Pseudonymisierung

Tabelle 2, Seite 37: Erbrachte Leistungen und erfasste Daten im Rahmen dieser Studie

Tabelle 3, Seiten 41 und 42: Patientencharakteristika

Tabelle 4, Seite 44: Materialbezogene Daten

Tabelle 5, Seite 45: Analyse der Harnwegsinfekte

Tabelle 6, Seiten 46: Analyse der Urinkulturen und der Antibiogramme

Tabelle 7, Seiten 47 und 48: Analyse der Antibiotika-Regime und der verwendeten Antibiotika

Tabelle 8, Seite 50: Univariate Analyse – Resistenzentwicklung

Tabelle 9, Seite 51: Multivariate Analyse – Resistenzentwicklung

Tabelle 10, Seite 52: Univariate Analyse – Fieberhafter Harnwegsinfekt

Tabelle 11, Seite 52: Multivariate Analyse – Fieberhafter Harnwegsinfekt

Tabelle 12, Seite 53: Univariate Analyse – Postinterventionelles Fieber

Tabelle 13, Seite 53: Multivariate Analyse – Postinterventionelles Fieber

1. Zusammenfassung

Der Nutzen von DJ-Kathetern ist unverzichtbar für die moderne Urologie. Sie sind essenziell, um bei einer Vielzahl von Erkrankungen einen adäquaten Harnabfluss und dementsprechend eine gute Nierenfunktion gewährleisten zu können. Dabei können sie für eine temporäre oder dauerhafte Schienung genutzt werden. Als einliegende Fremdkörper können sie, insbesondere bei langfristiger Nutzung, leicht durch Bakterien und Pilze kolonisiert werden und beherbergen somit ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist folglich, durch das Auffinden von protektiven oder prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von fieberhaften Harnwegsinfekten in der Zukunft Mortalität, Resistenzbildung und Kosten sowohl bei DJ-Katheter-Dauerversorgung als auch generell senken zu können. Zusätzlich soll untersucht werden, ob verschiedene Antibiotika-Regime einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer, fieberhafter Harnwegsinfekte haben.

Um dies feststellen zu können, wurden in dieser Studie 100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die von 2013 bis 2018 in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Frankfurt zum DJ-Wechsel bei DJ-Katheter-Dauerversorgung vorstellig wurden. Anschließend wurden verschiedene Faktoren untersucht, die das Risiko für das Auftreten von fieberhaften Harnwegsinfekten oder die Entwicklung von Resistenzen in Krankheitserregern erhöhen oder reduzieren könnten.

Hierzu wurden insgesamt 950 DJ-Katheter-assoziierte Eingriffe (Einlage, Wechsel, Entfernung) analysiert. Der individuelle Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 2,9 Jahre mit durchschnittlich 7 DJ-Katheter-Wechsel.

Gegenüber der Normalbevölkerung wies die Studienpopulation, am ehesten durch die einliegenden DJ-Katheter, eine deutlich erhöhte Prävalenz von Harnwegsinfekten auf (18,53% vs. 2,5%). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein höheres Patientenalter mit einem gering erhöhten Risiko für

die Ausbildung von resistenten Keimen im Urin korreliert ($p=0,0121$; OR 1,0395; KI 1,0096-1,0731 (univariate Analyse), $p=0,0030$; OR 1,0618 KI 1,0226-1,1077 (multivariate Analyse)). Dies korrelierte jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für fieberhafte Harnwegsinfekte. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die operative Manipulation unter empirischer oder testgerechter, antibiotischer Therapie nicht mit einem hohen Risiko für die Entstehung fieberhafter Harnwegsinfekte einhergeht. In den analysierten Daten fanden sich insgesamt zu wenige fieberhafte Infekte ($n=72$; 7,58%), um das Ziel begünstigender oder protektiver Faktoren für die Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfekten adäquat zu untersuchen. Aus dem gleichen Grund konnten aus den Daten auch keine Hinweise für das optimale Antibiotika-Regime abgeleitet werden. In fast 70% der untersuchten Fälle wurde eine periinterventionelle *single-shot* Antibiose angewendet, weswegen diese als Infektionsprophylaxe einen adäquaten Schutz darzustellen scheint.

Generell kann davon ausgegangen werden, dass die DJ-Katheter-Dauerversorgung, trotz der möglichen mikrobiellen Besiedlung mit eventuellen Komplikationen wie Bakteriurie oder systemischen Infektionen, ein sicheres Verfahren ist. Manipulationen oder operativer Wechsel der DJ-Katheter stellen, trotz Präsenz der Keime, keine riskanten Manöver dar, sofern diese adäquat und unter entsprechender, antibiotischer Therapie durchgeführt werden.

Weitere, noch größere und insbesondere prospektive, randomisierte Studien sind zu empfehlen und könnten die Ergebnisse weiter bestätigen und erweitern, vor allem in Bezug auf die Überlegenheit verschiedener antibiotischer Regime in der Vermeidung einer Resistenzbildung.

2. Summary

The use of DJ-Stents is crucial to modern Urology. These stents are essential to guarantee the adequate drain of urine and therefore a satisfactory renal function in a multitude of diseases. They can be used temporarily or for long-term treatment. As indwelling foreign bodies, they can easily be colonised by bacteria and fungi, especially when used over a longer period of time. Consequently, they carry an increased risk for urinary tract infections.

The main objective of this study is to find factors that reduce or increase the risk of developing a urinary tract infection to lower the mortality, the development of resistances and the costs caused by UTI in general and during chronic therapy with DJ-Stents. In addition, this study should determine which regimen of antibiotic treatment had the best protective effect on the development of postinterventional febrile UTI.

To evaluate this, 100 patients, who underwent a replacement of their indwelling DJ-Stent during a long-term therapy with DJ-Stents between the years 2013 to 2018 in the University Hospital of Frankfurt, were included in this study. Several factors, resistances of the pathogens and different types of antibiotic strategies were evaluated in a total of 950 treatments associated with DJ-Stents. The patients were retrospectively observed for an average of 2.9 years and had received 7 replacements of their DJ-Stents on average.

The patients had a much higher prevalence of UTI in comparison with the general population, most probably because of the indwelling DJ-Stents (18,53% vs. 2,5%). Furthermore, the data shows that an increasing age correlated with a slightly higher risk of pathogens developing resistances ($p=0,0121$; OR 1,0395, KI 1,0096-1,0731 (univariate analysis), $p=0,0030$; OR 1,0618 KI 1,0226-1,1077 (multivariate analysis)). This however did not lead to an increased rate of febrile infections. In addition, this study indicates that the operative manipulation did not lead to a high risk for febrile infections, as antibiotic treatment was used either according to empirical data or an antibiogram. Among the analysed cases

there were not enough febrile infections (n=72; 7,58%) to evaluate factors that could increase or reduce the risk of developing febrile UTI. For the same reason, this study was not able to determine the most effective regimen of antibiotic treatment. Since almost 70% of the patients had received a single-shot antibiotics, it seems that this treatment might be a sufficient protection.

In general, it can be assumed, that the chronic use of DJ-Stents is a safe procedure, despite the possible microbial colonisation of the stents with potential complications such as bacteriuria and systemic infections. Manipulations or surgical procedures on these stents are not associated with many risks, when done adequately and under antibiotic treatment.

More and larger and especially prospective, randomised studies should be conducted and could confirm these findings and extend them, particularly in terms of the superiority of different antibiotic strategies and their ability to reduce the development of antibiotic resistances.

3. Einleitung

3.1. DJ-Katheter

3.1.1. Allgemeines und Aufbau

Doppel-J-Katheter, auch als DJ-Katheter, DJ-Stent oder DJ-Harnleiterschienen bezeichnet, sind Katheter mit einem sehr geringen Durchmesser von 6 bis 9 Charrière (CH) und einer Länge von 26 bis 29 cm bei Erwachsenen, welche in einen Harnleiter eingesetzt werden können, um diesen zu schienen¹ und den Urin aus dem Nierenbecken in die Harnblase abzuleiten.² Der DJ-Katheter findet in der Urologie einen ubiquitären Einsatz.³

Den Namen haben diese Katheter, aufgrund ihrer beiden wie Js geformten Enden, erhalten⁴ (siehe Abb. 1). Die J-förmigen Enden dienen der Fixierung in der Harnblase und im Nierenbecken⁴ und können so einer Dislokation entgegen wirken.¹

Abb. 1: Ein DJ-Katheter



DJ-Katheter bestehen zumeist aus Polymeren oder Silikon, seltener auch aus Metall⁵. Silikon-Stents zeigen seltener Inkrustationen,⁶ sind jedoch leichter verformbar und können so einfacher dislozieren.¹ Polyurethan-Stents sind ebenfalls weniger anfällig für Inkrustationen,⁷ zeigen eine effizientere Harndrainage und sind formfester.¹ Metallstents bestehen beispielsweise aus der Nickel-Titan-Legierung Nitinol, die je nach Temperatur ihre Form verändern kann.¹

Die Nutzung der DJ-Form wurde erstmals 1978 durch R.P. Finney beschrieben.⁴ In den folgenden Jahren wurden beispielsweise die

Festigkeit, die Form und das Lumen verändert, um die Harndrainage zu verbessern und eine Obstruktion durch das umliegende Gewebe zu vermindern.⁸⁻¹¹ Dennoch können Stents jedoch auch die Peristaltik der Ureteren vermindern und so Nierenbeckenentzündungen begünstigen, da sich der Harn in das Nierenbecken zurückstauen kann.¹²

Es gibt viele Erweiterungen oder Veränderungen der oben beschriebenen, grundlegenden Form. *Mesh*-Stents können durch ihre gitterartige Struktur Obstruktionen besser verhindern, aber auch mit Medikamenten wie Antiphlogistika beladen werden.¹³ *Tail*-Stents haben gekringelte Enden und sollen so die Harnblase und das Nierenbecken weniger irritieren.¹⁴

Verschiedene Überzüge aus Glykosaminoglykanen, Kohlenstoff oder Phosphoryl-Cholin existieren, welche das Risiko für eine Obstruktion vermindern oder die Stents vor chemischen Schäden schützen können.¹⁵⁻¹⁷ Antibiotika auf den Stents können die Kolonisierung durch Bakterien vermindern,¹⁸ sollten jedoch in Zeiten der vermehrten Resistenzbildung kritisch betrachtet werden.¹⁹

Auch an biologisch abbaubaren Stents, die mit dem Urin ausgeschieden werden können, wird geforscht.²⁰

Außerdem gibt es DJ-Katheter, welche über Extraktionsfäden oder magnetische Enden verfügen, mit denen die DJ-Katheter ohne Zystoskopie entfernt werden können.^{21,22}

Ideale DJ-Katheter, die annähernd keine Nebenwirkungen verursachen oder allen Komplikationen eines Fremdkörpers entgegen wirken können, gibt es bisher nicht.¹

3.1.2. Einlage, Wechsel und Entfernung

Um einen DJ-Katheter einzusetzen, müssen zunächst die Ureterostien mittels Zystoskopie identifiziert werden.² Anschließend dringt man in der Regel mittels eines Ureterkatheters in die Ostien ein und kann, nach einer retrograden Pyelographie zur Lagekontrolle, einen Draht bis in das Nierenbecken vorschieben.²

Über diesen Draht lässt sich nun in Seldinger-Technik der DJ-Katheter in die gewünschte Position bringen.^{2,23} Da meist zentral offene DJ-Katheter verwendet werden, können diese nun jederzeit mit einem Draht intubiert werden, um in Seldinger-Technik die Schiene zu wechseln.²⁴ Die Entfernung eines DJ-Katheters gestaltet sich sehr unkompliziert. Nachdem über ein Zystoskop ein Zugang zur Harnblase hergestellt wurde, kann der DJ-Katheter mittels einer endoskopischen Faszange geborgen werden.²

3.1.3. Indikation

Die grundlegendste Indikation für eine Harnleiterschienung ist eine Obstruktion der Ureteren, die den Urin daran hindert, korrekt abzufließen.² Am häufigsten tritt diese Situation durch ein postinterventionelles Ödem durch Manipulation an den Ureteren²⁵ oder durch Harnleitersteine auf.² Eine Obstruktion kann darüber hinaus einerseits akut durch Schwellungen, Hämatome oder andere auf die Harnleiter komprimierend wirkende Raumforderungen,² oder aber durch chronische Prozesse, wie beispielsweise idiopathische Strikturen, Tumormassen oder Erkrankungen wie Morbus Ormond bedingt sein.² Andererseits kann die Kontinuität eines Harnleiters iatrogen oder durch ein Trauma unterbrochen worden sein.² Um iatrogenen Verletzungen bei Operationen gut entgegen wirken zu können, wird häufig prophylaktisch ein DJ-Katheter eingesetzt.²⁶

Auch bei Nierentransplantationen ist eine Harnleiterschienung der Transplantatniere von großer Bedeutung für die Prävention eines HWI oder anderen Komplikationen und somit auch für die Funktion des Transplantats (Reduktion der Komplikations-Rate von 9% bei nicht-gestenteten Patientinnen und Patienten auf 1,5%).²⁷ 25% der Transplantierten entwickeln eine Infektion im ersten Jahr nach der Transplantation, was den HWI zur häufigsten Infektionserkrankung nach Nierentransplantation macht.²⁸

Vor allem dienen Harnleiterkatheter bei Nierentransplantationen aber der Schienung der Anastomosennaht.^{29,30}

Wie oben erwähnt, kann nach einer URS ein DJ-Katheter sinnvoll sein, um einer postmanipulatorischen Schwellung der Schleimhaut des Harnleiters und der damit einhergehenden Obstruktion entgegen zu wirken.^{31,32} Ebenfalls kann ein DJ-Katheter dabei helfen, das Lumen eines Harnleiters vorzudehnen, bevor eine URS durchgeführt wird, wie beispielsweise einige Wochen vor einer manuellen Steinextraktion bei Urolithiasis.² Bei unkomplizierten URS ist es aktuell noch unklar, ob eine anschließende Harnleiterschienung sinnvoll ist oder nicht, wie eine in im Jahr 2019 veröffentlichte Metaanalyse von Ordonez et. al zeigen konnte.³³ Eine weitere, wichtige Indikation ist die palliative und dauerhafte Versorgung mit Harnleiter-Stents, beispielsweise bei malignen Erkrankungen.³⁴ Die Harnleiter können dabei sowohl von Tumoren als auch durch Lymphknotenmetastasen komprimiert werden.³⁴ Wird eine Obstruktion nicht behandelt, kommt es meist zu einer Funktionseinschränkung der betroffenen Niere mit daraus resultierendem Nierenversagen.³⁴

3.1.4. Komplikationen und Nebenwirkungen

Wie bei jedem Eingriff, kann es zu den gängigen Komplikationen wie Traumata, Blutungen oder Infektionen des Urogenitaltraktes kommen.²

Nebenwirkungen durch DJ-Katheter treten vor allem bei lang einliegenden Schienen auf.¹ Dabei kann es zu lokalen Inflammationsreaktionen des Urothels mit gesteigertem Harndrang,³⁵ Dysurie, Hämaturie und Blasenschmerzen³⁶ sowie Steinbildung, Dislokation, Kolonisation und Inkrustation der Stents³⁷ oder zu Infekten³⁸ kommen. Eine fehlerhafte Einlage³⁹ oder Migration der Schiene⁴⁰ stellen ebenfalls mögliche Komplikationen dar. Dysurie und Schmerzen treten vor allem bei Einliegen weicher Stents auf,⁴¹ da diese sich leichter bewegen und einfacher von außen komprimiert werden können.⁴¹

Inkrustationen (bis hin zur Steinbildung) und bakterielle Kolonisation sind die häufigsten Komplikationen und sind oft Thema von Case-reports.⁴²⁻⁴⁴

Die Bildung eines Biofilms spielt bei der Inkrustation eine entscheidende Rolle.⁴⁵ Ein Biofilm ist eine dünne Schicht, die überwiegend aus Bakterien und ihrer Polysaccharid-Matrix besteht⁴⁶ und das Lumen eines Stents verschließen kann.^{47,48} Dabei machen Polysaccharide und Wasser, mit einem Anteil von 75-90%, den größten Bestandteil aus.⁴⁹ Am besten ist die Biofilmbildung bei *uropathogenen Escherichia coli* (UPEC) verstanden.⁵⁰ Sie binden sich in der Blase an Urothelzellen durch Uroplakine und Integrine.⁵⁰ Im Normalfall wandern dann neutrophile Granulozyten in das Gewebe ein und es kommt zur Abstoßung der Urothelzellen.⁵⁰ Anschließend werden die Keime bei der nächsten Miktion beseitigt.⁵⁰ Manchen UPEC gelingt es jedoch, in Urothelzellen einzuwandern und intrazelluläre Kolonien zu bilden und so monatelang zu persistieren.⁵⁰

Vor Bildung eines Biofilms auf einem Fremdkörper, bilden Bakterien eine sogenannte Konditionierungsschicht, die den Fremdkörper ummantelt.⁵¹ Der Körper reagiert anschließend auf die Irritation des Urothels durch den Biofilm und es kommt zu Entzündungsreaktionen.⁵¹ Diese Biofilm-Bildung könnte theoretisch Infektionen bei weiteren Interventionen begünstigen und die bakterielle Adhäsion fördern.⁵² Der Nachweis für eine erleichterte Anheftung von Bakterien an DJ-Katheter durch bereits vorliegende Biofilme ist allerdings bisher weder in vitro noch in vivo erbracht worden.⁵³ Die Tatsache, dass Stents jedoch meist polymikrobiell besiedelt sind, unterstützt die Theorie, dass bestimmten Bakterienstämmen die Adhäsion erleichtert wird.^{49,54}

Die Wahrscheinlichkeit für eine Biofilmbildung steigt proportional zur Liegedauer eines Stents.⁵⁵ Das Gefährliche an Biofilmen ist, dass sie den Bakterien verhelfen können, sich vor antibiotischen Substanzen zu schützen⁵⁶ sowie den horizontalen Gentransfer erleichtern und so die Resistenzbildung begünstigen.⁵⁷

Dieser Schutz entsteht durch Inaktivierung, Bindung und verringerte Penetration von antimikrobiellen Substanzen, verlangsamtes Wachstum der Kolonien mit folglich geringerer Wirksamkeit von Antibiotika und erhöhte Gentransformationsraten und damit einhergehende häufigere Resistenzbildung.^{49,58}

Unabhängig von den Überlebensvorteilen der Bakterien und der erhöhten Infektionsgefahr, führt die Biofilmbildung letztendlich zu einer teilweisen oder vollständigen Obstruktion der Katheter,⁵⁹ wodurch deren Funktion eingeschränkt wird. In einer Studie von Paick et al. konnte nachgewiesen werden, dass etwa die Hälfte von 52 untersuchten Personen einen Biofilm auf ihren Stents hatte.⁵⁹

Da 42-90% aller Patientinnen und Patienten mit DJ-Kathetern mit Bakterien kolonisiert sind,⁶⁰ ist die Wahrscheinlichkeit bei ihnen für die Ausbildung eines symptomatischen Harnwegsinfektes erhöht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Entwicklung eines HWI von der Liegedauer des Katheters beziehungsweise der Katheter abhängig ist⁶¹ und dass chronische Harnableitungssystemen für Bakteriurie und Fungurie prädisponierend sind.⁶² Eine andere Arbeit konnte DJ-Katheter als Ursache für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Urosepsis feststellen.¹⁹ Gleichzeitig gibt es jedoch Studien, welche keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines HWI nachweisen konnten^{25,63} oder Studien, die zwar nachweisen konnten, dass die Kolonisation des Stents mit längerem Einliegen des Stents ansteigt, aber dies nicht unbedingt zu mehr Infektionen führt.⁶⁴ Bei diesen drei zuletzt genannten Studien war der Beobachtungszeitraum jedoch nur einige Wochen lang.

3.1.5. Notwendigkeit der antibiotischen Prophylaxe

Generell hilft eine antibiotische Therapie bei chirurgischen Eingriffen, die Kolonisation des Eingriffsgebietes durch Bakterien zu vermindern.⁶⁵ Ob dieser Leitsatz auch auf Zystoskopien mit DJ-Katheter-Einlagen, -Wechseln oder -Extraktionen anzuwenden ist, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Allgemein wird ein

transurethraler Eingriff, auch bei fehlendem Keimnachweis in der präoperativen Urinkultur, anhand der üblichen Einteilung zur präoperativen Besiedlung eines Operationsgebietes nicht als aseptisch eingestuft.⁶⁶ Die Gruppe von Mortzevai et al. machte 2015 einen HWI als häufigste Komplikation von transurethralen Eingriffen aus.⁶⁷ In dieser Studie ergab sich dabei eine postoperative Infektionsrate von ca. 10%.⁶⁷ In besagter Studie wurde jedoch nicht unterschieden, ob die HWI fieberhaft waren oder nicht.⁶⁷ Ein postoperativer, urologischer Infekt wurde dabei als die Präsenz von Mikroorganismen im Urin in Kombination mit typischen Symptomen (Dysurie, Harndrang, Schmerzen, Fieber, Pyurie) definiert.⁶⁸ Gleichzeitig stellte die Arbeitsgruppe anhand von 200 Probandinnen und Probanden mit asymptomatischer Bakteriurie (ASB, Definition siehe Punkt 3.2.1.) fest, dass es ohne adäquate Prophylaxe vor transurethralen Eingriffen, 30% häufiger zu postoperativen, urologischen Infekten kam, als in Fällen ohne ASB beziehungsweise mit adäquater, antibiotischer Prophylaxe.⁶⁷

In einer retrospektiven Studie mit 70 Probandinnen und Probanden konnte bei DJ-Katheter-Entfernung bei unkomplizierten Fällen (UK ohne Keimnachweis, keine DK oder PCN-Katheter, Liegedauer <2 Wochen) kein Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe nachgewiesen werden.⁶⁹ Hierbei unterteilte die Arbeitsgruppe um Abbott et. al. das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit je 35 Personen.⁶⁹ Eine Gruppe erhielt eine antibiotische Prophylaxe vor der Stent-Entfernung, während die zweite Gruppe keine erhielt. Innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Eingriff zeigten sich in der antibiotisch behandelten Gruppe zwei Harnwegsinfekte (6%), in der unbehandelten Gruppe gab es jedoch keine HWI.⁶⁹ Dieses Ergebnis ist jedoch kritisch zu betrachten, da die Signifikanz, aufgrund der geringen Gruppengröße, sehr gering war ($p=0,151$)⁶⁹.

3.2. Harnwegsinfekte

3.2.1. Definition

Eine Harnwegsinfektion beschreibt eine Infektion des oberen und/oder unteren Harntrakts.² Der Begriff bezieht sich meist auf die Zystitis,⁷⁰ umfasst aber auch die Pyelonephritis, die Urosepsis und die ASB.⁷¹

Bei einer asymptomatischen Bakteriurie liegt zwar ein Keimnachweis in einer Urinkultur vor, jedoch leiden die Betroffenen nicht unter den Symptomen eines Harnwegsinfektes.⁷²

Die Zystitis kann in die unkomplizierte oder komplizierte Zystitis eingeteilt werden. Eine unkomplizierte Zystitis muss hierbei folgende Kriterien erfüllen^{70,73}: die erkrankte Person ist weiblich, nicht schwanger, nicht immuninsuffizient, hat keine anatomische oder funktionelle Anomalien des Urogenitaltraktes (wie zum Beispiel Strikturen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, einliegende Katheter, etc.) und zeigt keine Zeichen einer systemischen Infektion. Diese Definition wird sowohl international als auch in den S3-Leitlinien der AWMF zur „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ anerkannt.^{70,73,74} Die besagte Leitlinie der AWMF war bei Verfassung dieser Arbeit bis zum Ende des Jahres 2021 gültig. Eine überarbeitete Version liegt zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor.⁷⁵ Alle Zystitiden, auf die diese Kriterien nicht zutreffen, werden allgemein als komplizierte Zystitiden gewertet.⁷³ Beispiele sind⁷³: Zystitiden bei Männern, Kindern, Schwangeren oder Immunsupprimierten. Man kann zwar die komplizierten Zystitiden noch genauer einteilen, jedoch hat diese detailliertere Einteilung kaum eine oder keine klinische Relevanz⁷⁶ und wird daher in dieser klinischen Studie weder in der Auswertung und Analyse der Daten noch in der Diskussion genutzt.

Die allgemeine Einteilung in unkompliziert und kompliziert kann theoretisch auch auf rezurrenente Harnwegsinfekte, Pyelonephritiden und sogar die Urosepsis angewandt werden.⁷⁴

Ein rezurrenenter Harnwegsinfekt wird in der Literatur wie folgt beschrieben⁷⁷: 3 Episoden innerhalb von 12 Monaten oder 2 Episoden innerhalb von 6 Monaten. 20-30% der Frauen mit einem HWI, leiden an einem rezurrenenten HWI.⁷⁸

Rezurrenente HWI kann man noch genauer in Rückfälle oder in Reinfektionen einteilen.⁷⁹ Ein Rückfall ist auf eine Infektion mit dem selben Mikroorganismus wie bei der ursprünglichen Infektion zurückzuführen und erfolgt meistens 1-2 Wochen nach Beendigung der Behandlung. Er ist ein Hinweis für eine Persistenz des Mikroorganismus.⁷⁹ Eine Reinfektion ist eine Infektion nach erfolgreicher Sterilisierung des Urogenitaltraktes. Hier kommt es meist zu einem Wechsel der Erregerspezies.⁷⁹ Eine Unterscheidung dieser beiden Formen der rezurrenenten HWI ist wichtig für die Therapie. Handelt es sich um einen Rückfall, so sollte die Therapie verlängert beziehungsweise angepasst werden.⁷⁹ Bei einer Reinfektion sollte man eruieren, ob nicht einer oder mehrere begünstigende Risikofaktoren vorliegen.⁷⁹

Steigt die Infektion der Harnblase retrograd in das Nierenbecken auf, kann es zu einer Pyelonephritis kommen.⁸⁰ Hierbei handelt es sich also um eine akute Infektion des oberen Harntrakts.² Die retrograde Aszension von Bakterien ist der häufigste Grund für eine Pyelonephritis.²

Die gefährlichste Form eines HWI ist die Urosepsis. Eine Urosepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine dysregulierte Reaktion des befallenen Organismus auf einen HWI.^{62,81} Ein Übertritt der Infektion auf den gesamten Organismus erfolgt dabei in der Regel über die Nieren oder die Prostata.⁸² Meist liegt eine Obstruktion der Harnwege durch Urolithiasis, Tumore oder Stenosen vor, aber auch Eingriffe wie Ureterorenoskopien können für den Aufstieg der Erreger in das Nierenbecken und den

anschließenden Übertritt in das Blut verantwortlich sein.⁶² In 17% der Fälle entsteht eine Urosepsis nach urologischen Interventionen.⁸² Bei ungefähr 25% aller septischen Krankheitsbilder handelt es sich um eine Urosepsis.⁸³

3.2.2. Epidemiologie und Kosten

Ein Harnwegsinfekt ist eine häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von 2,5% bei Erwachsenen² und einer Jahresinzidenz von 0,7 HWI pro Person pro Jahr.²⁸ Das Verhältnis bei Erwachsenen beträgt dabei 1:50 (m:w).² 50% der Frauen werden im Laufe ihres Lebens mindestens einen HWI haben.^{28,77} In einer Analyse des Robert-Koch-Instituts von 2012 waren Harnwegsinfekte mit 22,4% die zweithäufigste nosokomiale Infektion in deutschen Krankenhäusern.⁸⁴ An erster Stelle standen postoperative Wundinfektionen (24,7%) und an dritter Stelle untere Atemwegsinfektionen (21,5%).⁸⁴ Weltweit gibt es jährlich 150 Millionen HWI, welche zu 70-80% durch *E. coli* verursacht werden.⁸⁵ Für die spezifische Prävalenz von multiresistenten Keimen in Urinkulturen gibt es leider kaum passende Analysen. Ein Artikel aus dem Deutschen Ärzteblatt von 2015 beziffert jedoch das allgemeine Vorkommen von multiresistenten Erregern in nosokomialen Infektionen auf 4,75-7,13% der analysierten Proben.⁸⁶

In einer asiatisch-europäischen Studie von 2007 wurde in 192 urologischen Abteilungen mit insgesamt 6033 hospitalisierten Personen die Prävalenz eines nosokomialen HWI mit 11% beziffert.⁷¹ Dabei waren 29% ASB, 26% Zystitiden und 21% Pyelonephritiden.⁷¹ 12% der Betroffenen litten an einer Urosepsis.⁷¹ Mit Hilfe von Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) konnten Vonberg et al. feststellen, dass die Inzidenz von nosokomialen HWI in Deutschland bei 0,81 HWI/1000 Patiententagen auf Normalstationen und bei 1,87 HWI/1000 Patiententagen auf Intensivstationen liegt.⁸⁷ Dabei sind 80% der nosokomialen HWI auf Dauerkatheter (DK) zurückzuführen.⁸⁸

Bei der akuten Pyelonephritis beträgt die Inzidenz 12-13:10.000 bei Frauen und 2-3:10.000 bei Männern.⁸² Am häufigsten sind junge Frauen, Kinder und ältere Menschen betroffen.⁸²

Laut Daten des KISS belaufen sich die Kosten für die stationäre Behandlung eines einzelnen Harnwegsinfektes auf durchschnittlich 1000€.⁸⁷ In diesen Betrag fließen Arbeitszeit, Diagnostik, Therapie und unter Umständen die Identifikation der Infektionsquelle ein. Allein durch nosokomiale Harnwegsinfekte kommt es so schon zu einer Belastung des Gesundheitssystems von 155 Millionen Euro.⁸⁷ Da dieser Betrag ambulante Behandlungskosten nicht miteinschließt und es aktuell diesbezüglich keine ausreichenden Daten gibt, ist davon auszugehen, dass die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem insgesamt deutlich höher sind. Eine US-amerikanische Analyse kam auf Kosten in Höhe von 2,3 Milliarden USD für das amerikanische Gesundheitssystem allein durch HWI.⁸⁹ In der gleichen Analyse stellte sich ebenso heraus, dass Infektionen, die während des Krankenhausaufenthaltes entstehen, den stationären Aufenthalt durchschnittlich um einen Tag verlängern, was in einer Millionen zusätzlichen Krankenhaustagen pro Jahr in den USA resultiert.⁸⁹

DJ-Katheter führen, wie bereits oben erläutert, zu einer erhöhten Inzidenz von Harnwegsinfekten⁶¹ und tragen damit zur Entstehung dieser hohen Kosten bei.

Die Mortalität der Sepsis variiert zwischen 20 bis 50%.⁹⁰ Der septische Schock ist der häufigste Verlegungsgrund auf eine Intensivstation.⁹⁰ In den USA entstanden allein im Jahre 2007 durch septische Krankheitsbilder Kosten in Höhe von 24 Milliarden USD.⁹¹ In Deutschland belaufen sich anfallenden Kosten auf 1,77 Milliarden Euro,⁹² was 30% des Budgets für Intensivmedizin entspricht.⁹² Hierzu zählen unter anderem die Kosten für die Medikation, die klinische Chemie und das Personal.⁹² Hinzu kommen etwa 2 bis 4,3 Milliarden Euro an indirekt verursachten Kosten infolge von

krankheitsbedingtem Arbeitsausfall, Frühberentung oder Versterben.⁹² Dies ergibt eine kumulative Belastung von ca. 3,77 bis 6,1 Milliarden Euro.^{92,93} Es gibt aktuell einen Mangel an Daten zur Urosepsis, welche durch retrograde Harnleiterschienung ausgelöst worden ist. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass in 17% der Fälle eine urologische Intervention einer Urosepsis vorausging⁹⁴ und 5-7% der schweren, septischen Verläufe durch HWI entstanden sind.⁹⁵ Das Infektionsrisiko nach Ureterorenoskopien, die oft in Zusammenhang mit DJ-Katheter-Einlagen stehen, beläuft sich je nach Quelle zwischen 2,2 bis 20%.⁹⁶⁻⁹⁸

3.2.3. Pathophysiologie

Bakterien leben in der Urethra und kolonisieren die Blase, werden jedoch durch die Miktion wieder ausgespült.⁷⁹ Durch die kürzere Harnröhre sind Frauen deutlich häufiger von einer Aszension der pathogenen Keime betroffen.⁹⁹ Darüber hinaus ist der Meatus urethrae externus bei Frauen näher am Rektum.⁹⁹ Somit ist eine leichtere Besiedlung der Blase mit Keimen möglich.⁹⁹ *E. coli* verursachen bis zu 80% der unkomplizierten HWI oder Pyelonephritiden und zählen damit zu den relevantesten Keimen.¹⁰⁰ Die häufigsten Erreger der fungigenen Zystitis sind *Candida spp.*¹⁰¹ Komplizierte HWI haben meist ein breiteres Erregerspektrum.⁶² Dazu zählen neben *E. coli* auch *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, Gruppe-B-Streptokokken, *Candida spp.* und viele weitere Keime.⁶²

Eine Infektion durch die Erreger kann durch die Bildung eines Biofilms erleichtert werden.⁵² Die Pathophysiologie der Biofilmbildung und die durch Biofilme resultierenden Vorteile wurden bereits weiter oben, unter dem Punkt „3.1.4. Komplikationen und Nebenwirkungen“, erklärt.

Zu rekurrenten HWI kann es durch das Eindringen von Bakterien in Nischen des Urothels kommen.¹⁰² Dieser Vorgang wurde in murinen Harnblasen mit *E. coli* nachgewiesen¹⁰². Es ist denkbar, dass dieser Prozess auch bei Menschen ähnlich abläuft¹⁰².

3.2.4. Risikofaktoren

Risikofaktoren für einen HWI sind Immunsuppression, hohes Alter, anatomische Anomalien, Vorhandensein von iatrogen geschaffenen Harnabflüssen (DK, PCN-Katheter, DJ-Katheter), weibliches Geschlecht, Harnsteine^{80,103} und Promiskuität.²⁸ Vor allem Diabetes als Risikofaktor konnte durch eine deutsche Studie mit ca. 450.000 Typ-II-Diabetikern 2015 nochmals bestätigt werden (87,3 Harnwegsinfekte pro 1000 Typ-II-Diabetiker pro Jahr).¹⁰³ Die gleiche Studie konnte außerdem noch einen HbA1c-Wert von >9,5%, eine GFR <60 ml/min sowie eine Urethrozystoskopie in den letzten 12 Monaten als Risikofaktoren nachweisen.¹⁰³

Zudem konnte eine univariate Analyse einer prospektiven Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Urosepsis und Diabetes mellitus, ischämischem Herzleiden, ASA-Score und Steinvolumen zeigen.⁹⁷ Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die multizentrische Studie des CROES (*Clinical Research Office of the Endourological Society*).⁹⁸ Eine indische Arbeitsgruppe wies bei weiblichen Diabetikerinnen eine ASB-Rate von 14% nach.¹⁰⁴ Männliche Diabetiker hatten in der selben Analyse keine erhöhte Rate an ASB.¹⁰⁵ Eine dänische Studie fand heraus, dass Frauen mit DM bei HWI länger therapiert werden müssen und unter erhöhten Rezidivraten litten.¹⁰⁶ Manche Autoren bezeichnen, aufgrund der erhöhten Prävalenz bei Diabetikern, solche Infekte schon als komplizierte HWI.⁷⁹

Auch eine familiäre Prädisposition bei erstgradigen, weiblichen Verwandten konnte als Risikofaktor ausgemacht werden.¹⁰⁷ Akute Pyelonephritiden entstehen ebenfalls häufiger, wenn die Eltern auch bereits betroffen waren (Inzidenz von 15% vs. 3%).¹⁰⁸ Es gibt auch TLR-Polymorphismen (Toll-like Rezeptor-Polymorphismen), welche mit einer erhöhten Rate an HWI assoziiert sind.¹⁰⁹ Zwischen rekurrenten HWI und prä- oder postkoitaler Miktionsverzögerung, Putzgewohnheiten, Tamponnutzung, Whirlpoolnutzung und Unterwäschetyp konnte keine signifikante Assoziation gezeigt werden.¹¹⁰

Erwähnenswerte, begünstigende Faktoren für eine Pyelonephritis sind Geschlechtsverkehr, verschiedene Formen der Kontrazeption, eigene als auch eine familiäre Vorgeschichte mit Harnwegsinfekten oder Chlamydieninfektionen in der Vergangenheit.¹¹¹

Prädisponierende Faktoren für einen fieberhaften Harnwegsinfekt sind eine Ureterorenoskopie (URS)¹¹² (hier insbesondere bei Frauen und beim Vorliegen multipler Harnsteine¹¹³) Blasendeformitäten und neurogene Blasendysfunktion,¹¹⁴ einliegende DK,¹¹⁵ eine länger als 20 Tage andauernde Hospitalisierung sowie Demenz.¹¹⁶ Postoperatives Fieber ist die häufigste Komplikation einer URS.¹¹² Laut Blackmur et al. haben Patientinnen und Patienten nach URS mit präoperativ, pathologischen Urinproben das größte Risiko für eine Urosepsis.⁹⁷ Zu der Frage, ob eine bilaterale URS eher zu einer Urosepsis führt als eine unilaterale, gab es widersprüchliche Ergebnisse.^{97,117}

Die Gruppe um Mitsuzuka et al. konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Pyurie (≥ 10 Leukozyten in einer Urinprobe im *high power field* (HPF) (Haupt Gesichtsfeld))¹¹⁸ und postoperativen febrilen HWI (definiert als Infekt mit einer Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$) feststellen (*odds ratio* 3,62; 95 % CI 1,26–8,11; p-Wert: 0,017).¹¹⁸

Transurethrale Dauerkatheter sind ein nachgewiesener Risikofaktor für HWI.¹⁰³ In einer Studie von Chenoweth et al. konnte nachgewiesen werden, dass fast alle Probandinnen und Probanden, die bereits einen Monat oder länger DK-dauerversorgt sind, eine Bakteriurie zeigten (Anstieg der Inzidenz von 3-10% pro Tag).¹¹⁹ Nosokomiale Harnwegsinfekte sind zu 80% mit Dauerkathetern assoziiert.⁸⁹

3.2.5. Klinik und Diagnostik

Zuerst soll erneut die asymptomatische Bakteriurie definiert werden. Hierbei handelt es sich um bakterielle Kolonisation der Harnwege ohne das Vorliegen von Symptomen.¹²⁰ Eine Urinkultur mit 10^4 bis 10^5 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Mikroliter Urin ist das gängigste Kriterium für die Diagnosestellung.^{72,121}

Zu den Symptomen einer Zystitis zählen Dysurie (Pollakisurie, Polyurie, Algurie), vermehrter Harndrang, suprapubische Schmerzen oder Hämaturie.⁷⁹ Der verstärkte Harndrang ist dabei das häufigste Symptom.¹²² Hat eine Frau die genannten Symptome, ohne vaginalen Ausfluss, ist die Diagnose einer Zystitis in bis zu 90% der Fälle zutreffend.⁷⁹ Zusätzlich kann die Diagnose durch positive Urin-Teststreifen („U-Stix“) beziehungsweise Urinkultur-Analysen weiter unterstützt werden.⁷⁹ Bis zu 20% der Frauen mit typischen Symptomen können allerdings einen fehlenden Keimnachweis in den Urinkulturen haben.⁸⁹ Der Nachweis von Leukozyten und Nitrit auf einem Urin-Teststreifen hat eine kombinierte Sensitivität von 93% und Spezifität von 72% für die Diagnosestellung.¹²³ Bei aktiver Prostatitis muss unter Umständen eine Viergläserprobe die Objektivität der Diagnostik erhöhen.²⁸

Steigt die Infektion aus der Harnblase in das Nierenbecken auf, so kann es zu einer Pyelonephritis kommen.¹²⁴ Neben den dysurischen Beschwerden liegen oft Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen vor.^{122,125} Bei schwangeren Frauen kann es zu einer frühzeitigen Einleitung der Geburt kommen.¹²⁶

Ältere Personen können zusätzlich unter Symptomen eines Delirs leiden.²⁸

Die Klinik der Urosepsis entspricht einer Kombination aus den allgemeinen Symptomen der Sepsis (Hypo-/Hyperthermie, Kreislaufinstabilität, Dekompensation) und einem HWI (Dysurie, Flankenschmerzen, siehe oben).¹²⁷ Auch bei der Urosepsis sind dabei heutzutage die Parameter des SOFA-Scores (Horovitz-Quotient, MAD, GCS, Bilirubin, Kreatinin, Thrombozytenzahl) in Kombination mit den Symptomen des SIRS essentiell für die

klinische Diagnosestellung⁸¹. Die Urosepsis ist ein gefährliches Krankheitsbild, das schnell voranschreiten kann und aggressiv therapiert werden muss.⁸⁰

Um die Genese eines Infektes zu diagnostizieren, sollten ein Harnstau, perinephritische Abszesse und/oder verlegende Steine ausgeschlossen werden, indem man sich die Sonographie oder die CT-Bildgebung zu Nutze macht.¹²⁸ Gerade bei komplizierten HWI sollte immer ein Ultraschall der Harnorgane gemacht werden, um Anomalien oder Komplikationen auszuschließen.²⁸ Anatomische oder funktionelle Anomalien sollten bei Männern und postmenopausalen Frauen als Grund für rezidivierende Infektionen ausgeschlossen werden, bei prämenopausalen Frauen ist eine solche, tiefergehende Diagnostik jedoch kaum ertragreich.¹²⁹

3.2.6. Therapie

Eine ASB ist, wie oben beschrieben, eine bakterielle Kolonisation und sollte nicht als behandlungsbedürftige Infektion angesehen werden.¹²⁰ Unnötige Therapien führen hier zu vermehrter Resistenzenbildung¹³⁰ und außerdem zu einem Anstieg der Rate an symptomatischen, rezidivierenden Infektionen bei den Patientinnen und Patienten.¹³⁰ Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine asymptomatische Besiedlung des Urogenitaltraktes auch protektive Wirkungen gegen pathogene Keime haben kann,¹³⁰ ähnlich wie im Darm.¹³¹ Lediglich bei Schwangeren und vor urologischen Eingriffen sollte eine ASB behandelt werden.^{72,132}

Ein unkomplizierter HWI wird in der Regel antibiotisch behandelt.⁷⁰ Schon seit vielen Jahren gibt es aber auch in diesem Bereich Diskussionen, da nur sehr selten aus einer unbehandelten, unkomplizierten Zystitis schlimme Komplikationen wie eine Pyelonephritis hervorgehen. Dies wurde bereits 2002 durch eine Forschungsgruppe nachgewiesen.¹³³

In einer anderen Studie¹³³ wurden 78 Patientinnen mit typischen Symptomen eines unkomplizierten Harnwegsinfektes (Dysurie, Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz) sowie positivem

Leukozytennachweis im Urin-Teststreifen in eine Nitrofurantoin- und eine Placebo-Gruppe doppelblind randomisiert (40 vs. 38 Probandinnen). Hier konnte gezeigt werden, dass nach 3 und 7 Tagen, in der Interventionsgruppe mehr symptomfreie und/oder keimfreie Patientinnen vorhanden waren.¹³³ Eine weitere Studie von 2009 unterstützt ebenfalls die Gabe von Antibiotika.¹³⁴ Anhand einer Metaanalyse von Studien mit insgesamt 1062 untersuchten Personen konnte festgestellt werden, dass die Interventionsgruppe (antibiotische Therapie) der Placebo-Gruppe in den Punkten „klinische Besserung“, „mikrobiologische Eradikation“ und „Reinfektionsrate“ überlegen war.¹³⁴

In jedem Fall, sollte bei der Behandlung eines unkomplizierten HWI ein subjektives Ansprechen der Therapie nach 24 bis 48 Stunden vorhanden sein.¹³⁵ Laut der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sollen bei der Behandlung Antibiotika aus den folgenden Wirkstoffklassen genutzt werden⁷⁰: „Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol“. Bei Cephalosporinen und Fluorchinolonen sei jedoch „die Gefahr für mikrobiologische Kollateralschäden in Form von Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhten Risiko für *Clostridium difficile*-assoziierte Colitis“ am höchsten.⁷⁰ Diese Empfehlungen sowie die unten stehende Tabelle stammen aus der S3-Leitlinie der AWMF, welche bis Ende des Jahres 2021 gültig war.⁷⁵ Eine überarbeitete Version liegt, wie oben bereits beschrieben, zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Die Daten aus der aufgeführten Tabelle entstammen dabei der ARESC-Studie (*Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis*).¹³⁶ Antibiotika aus diesen Substanzklassen waren generell auch bei der Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten sinnvoll, entsprechend der Leitlinie der *European Association of Urology (EAU)* von 2020 empfohlen.¹³⁷ In der aktualisierten Leitlinie von 2022 wird, aufgrund

zunehmender Resistenzen, von der Nutzung von Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure, Trimethoprim mit oder ohne Sulfamethoxazol oder Fluorchinolonen abgeraten.⁷⁴

Abb. 2: Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen aus der bis Ende 2021 gültigen S3-Leitlinie der AWMF mit Daten der ARESC-Studie¹³⁶

Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* und dem gesamten Erregerspektrum von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland für 9 Antibiotika (Grenzwerte nach CLSI, ARESC Studie[100])

ARESC-Daten [100]								
Antibiotikum	<i>Escherichia coli</i>				Gesamtes Erregerspektrum			
	sensibel		resistent		sensibel		Resistent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	144	59,2	85	34,9	157	56,6	105	37,9
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8	3	1,2	241	87,0	9	3,2
Cefuroxim	222	91,3	1	0,4	274	89,2	7	2,2
Ciprofloxacin	232	95,4	11	4,5	291	92,3	21	6,6
Cotrimoxazol	180	74,0	63	25,9	227	73,9	80	26,0
Fosfomycin	238	97,9	2	0,8	274	96,1	4	1,4
Mecillinam	235	97,5	3	1,2	235	97,5	3	1,2
Nalidixinsäure	220	90,5	23	9,4	251	90,6	26	9,3
Nitrofurantoin	232	95,4	11	4,5	272	86,3	15	4,7

Die Resistenzlage wird, wie bei allen Infektionserkrankungen, bei Vorliegen von rekurrenten HWI und antibiotischen Vorbehandlungen immer schlechter.¹³⁸ Urinkulturen mit Antibiogrammen sind essentiell für eine adäquate Therapie.⁷⁰ Bei einer deutschlandweiten Analyse von 9011 Fällen auf Intensivstationen konnte festgestellt werden, dass von 2007 bis 2012 die Zahl an ESBL-positiven *E. coli* und *K. pneumoniae* um 177% zunahm.¹³⁹ Anhand der Daten von 252 europäischen Gesundheitszentren konnten 2003 die häufigsten Resistenzen von *E. coli* bei unkomplizierten Zystitiden untersucht werden.¹⁴⁰ Hierzu zählten in absteigender Häufigkeit¹⁴⁰: Ampicillin (30% resistent), Sulfonamide (29%), Trimethoprim (15%), Trimethoprim/ Sulfamethoxazolin (14%), Nitrofurantoin, Fosfomycin und Ciprofloxacin (je <3%). In einer Analyse von August 2013 bis Januar 2014 in Belgien, Spanien und Deutschland, hatten sich vor allem die Resistenzen gegen Ciprofloxacin bei ambulant

erworbenem HWI mit *E. coli* gesteigert (bis zu 17,4%).¹⁴¹ Für andere Resistenzen ergaben sich ähnliche Werte wie in der zuvor genannten Analyse.^{140,141} Zusätzlich untersuchte die Gruppe von Kresken et al. jedoch auch die Resistenzen von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Auffällig waren hier vor allem die hohen Resistenzraten gegen Fosfomycin (26,8% und 22,1%),¹⁴¹ während andere Resistenzen weniger stark als bei *E. coli* ausgebildet waren.¹⁴¹

Der Nutzen einer antibiotischen Dauerprophylaxe in Hinblick auf die Reduktion von Rezidivhäufigkeit und Parenchymschäden konnte bisher nicht belegt werden.¹⁴² Generell sollte eine dauerhafte Nutzung von Antibiotika, vor allem aufgrund der Resistenzentwicklungen und Nebenwirkungen, aber auch wegen der Akzeptanzprobleme in der Bevölkerung, kritisch betrachtet werden.¹⁴² Ein Negativbeispiel für die Langzeitanwendung wäre, das bei HWI gängige Antibiotikum, Nitrofurantoin, bei dessen Langzeitanwendung eine Assoziation mit einer hypersensitiven Pneumonitis festgestellt wurde.¹⁴³

Das Antibiotikum Ciprofloxacin, aus der Gruppe der Fluorchinolone, kam auch in den letzten Jahren noch in Leitlinien zur Behandlung von HWI vor.^{70,137} Die therapeutische Sicherheit ist jedoch sehr kritisch zu betrachten, da im Oktober 2018 und April 2019 zu der Substanzgruppe der Fluorchinolone zwei Rote-Hand-Briefe von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE) veröffentlicht wurden.^{144,145} Einerseits wurde festgestellt, dass Fluorchinolone das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, weswegen Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren oder begünstigenden Vorerkrankungen, wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Hypertonie oder Atherosklerose, künftig nur nach sorgfältiger Abwägung Antibiotika dieser Wirkstoffklasse erhalten sollen.¹⁴⁴ Andererseits wurde nachgewiesen, dass es bei Fluorchinolon-Therapie zu Nebenwirkungen wie Tendinitis, Myalgie, Arthralgie, peripherer Neuropathie, Depression, Verminderung des

Erinnerungsvermögens oder Störungen des Seh-, Hör- und Geruchssinns und vielen weiteren kommen kann.¹⁴⁵ Da diese Nebenwirkungen potentiell irreversibel sind¹⁴⁵, sollen Fluorchinolone unter anderem nicht mehr zur Prävention von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege und auch nicht mehr zur Therapie von unkomplizierten Zystitiden genutzt werden.¹⁴⁵ In der Leitlinie der *European Association of Urology (EAU)* zu Harnwegsinfekten aus dem Jahre 2022, werden Fluorchinolone, wie auch schon im Jahre 2017,¹⁴⁶ nicht zur Erstlinien-Therapie von unkomplizierten und komplizierten HWI empfohlen.⁷⁴ Zur oralen Therapie der ambulant behandelbaren Pyelonephritis werden Fluorchinolone jedoch nach wie vor empfohlen.⁷⁴

Bei der Therapie der Urosepsis geht man generell dem Protokoll der *Surviving Sepsis Campaign* nach.¹⁴⁷ Dort wurden durchzuführende Maßnahmen in mehreren „Bündeln“ zusammengefasst.¹⁴⁷ Man beginnt zunächst mit dem Anlegen von Blut- und Urinkulturen, der Gabe einer Breitband-Antibiose sowie der Durchführung einer Bildgebung gefolgt von einer Stabilisierung des Kreislaufs, der urologischen Fokussuche und der Verfolgung anderer intensivmedizinischer Ziele.^{62,147} Für das Überleben der Erkrankten sind, wie bei jeder Sepsis, die frühe Diagnose⁶² sowie die rasche Gabe einer Antibiose essentiell.¹⁴⁸ Da es, wie oben beschrieben, durch DJ-Katheter zu einer Urosepsis kommen kann,¹⁹ sind präoperative Urinkulturen mit Keimnachweis, laut Scotland et al., nicht zu ignorieren.⁶²

3.2.7. Prävention

Zur Prävention von HWI ist es wichtig, dass Komorbiditäten sowie anatomische und funktionelle Anomalien bei den Patienten bekannt sind,⁶² da kongenitale Malformationen, vesicoureteraler Reflux und Blasendysfunktionen als prädisponierende Faktoren nachgewiesen sind.^{149,150} Vor allem bei Eingriffen mit präoperativ vorhandenen

Fremdkörpern oder bekannter Obstruktion der Harnwege ist mit einem erhöhten Risiko zu rechnen.^{149,150}

Es wurden bereits viele verschiedene Stoffe auf ihre präventive Wirkung gegen HWI untersucht.

Die Wirkung von großfruchtigen Moosbeeren (in der Literatur vor allem unter dem englischen Begriff „*cranberries*“ bekannt) ist beispielsweise ein stark diskutiertes Thema. In vitro konnte nachgewiesen werden, dass sich die Adhärenz der Fimbrien von *E. coli* verringert.¹⁵¹ Eine Studie mit 160 weiblichen Probandinnen, die HWI nach gynäkologischen Eingriffen mit anschließender DK-Einlage untersuchte, zeigte eine signifikant niedrigere Rate an HWI (19% in der Interventionsgruppe mit Moosbeeren-Prophylaxe vs. 38% in der Placebo-Gruppe, OR = 0,38, KI 0,19-0,79).¹⁵² In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie mit 176 Frauen konnte jedoch keine protektive Wirkung nachgewiesen werden.¹⁵³ Eine Metaanalyse von Vasileiou et al. stellte fest, dass die meisten Daten für einen protektiven Effekt sprechen, jedoch dieser positive Effekt bei Menschen mit einem generell erhöhten Risiko für HWI entfällt.¹⁵⁴

Bei Mannose ist die Datenlage weniger umstritten. Der Zucker zeigt beim Menschen protektive Wirkungen, da die Moleküle sich an die Fimbrien anheften und so eine Adhäsion am Urothel verhindern.¹⁵¹

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass N-Acetylcystein Disulphidbrücken in Biofilmen zerstören kann und so deren Bildung vermindert.¹⁵⁵

4. Zielsetzung

Der DJ-Katheter ist mittlerweile unverzichtbar und Goldstandard in der Urologie, um einen freien Abfluss des Urins von der Niere in die Harnblase zu gewährleisten.

Als häufigste Komplikationen beim einliegenden DJ-Katheter sind der Harnwegsinfekt sowie die Inkrustation und die Dislokation zu nennen. Neben der kurzzeitigen, temporären Versorgung mittels eines DJ-Katheters, gibt es eine Reihe von Indikationen und Gründe, welche eine längere oder sogar dauerhafte Versorgung mit einem DJ-Katheter notwendig machen. Dieses spezielle Patientenkollektiv, die sogenannten „DJ-Katheter-Dauerträgerinnen und -träger“, ist somit über einen längeren Zeitraum, gegebenenfalls auch lebenslang, mit den genannten Komplikationen konfrontiert. Da den meisten dieser Betroffenen keine andere, sinnvolle Alternative angeboten werden kann, ist es wünschenswert die Komplikationen zu minimieren.

Um sowohl Mortalität als auch Kosten zu reduzieren, ist es essenziell, protektive Faktoren und bessere Behandlungsstrategien auszumachen und anschließend in den klinischen Alltag zu übertragen, damit Infekte nach DJ-Wechsel gar nicht erst entstehen oder direkt adäquat behandelt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine klinische Analyse, um Faktoren auszumachen, die die Entstehung von Harnwegsinfekten und mögliche Entwicklung von Resistenzen beeinflussen. Folgende Punkte sollen dazu näher analysiert werden:

- Welchen Einfluss haben verschiedene patientenbezogene Faktoren auf die Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfekten? Hierbei wurden die Anzahl an Nebenerkrankungen, Diabetes mellitus, BMI, Alter, Geschlecht, Liegedauer, Anzahl an DJ-Wechsel oder die zugrundeliegende Indikation für die Dauerversorgung hinzugezogen.
- Hatten die untersuchten Faktoren eine prädisponierende oder protektive Auswirkung auf die Entstehung eines fieberhaften Harnwegsinfektes, eines postinterventionellen Fiebers oder die Ausbildung von resistenten Keimen? Um den letzten Punkt zu analysieren, sollte in den Resultaten

der bebrüteten Urinkulturen die absolute Anzahl erworbener Resistenzen zusammengezählt werden.

- Welchen Einfluss haben verschiedene Antibiotika-Regime (perioperative *single-shot* Therapie vs. postoperative Therapie/ Prophylaxe vs. vorbehandelte HWI/ASB) auf die Entstehung eines postoperativen Infektes? War die antibiotische Behandlung notwendig?
- Ergeben sich aus der Analyse der erhobenen Daten Konsequenzen für die klinische Tätigkeit?
- Können anhand der Daten Möglichkeiten zu Verbesserung von Prävention und Therapie von DJ-Katheter-assoziierten Infektionen in Zukunft genauer betrachtet werden?

Die oben genannten Faktoren und Regime sollten anhand der Daten von 100 verschiedenen Patientinnen und Patienten analysiert werden.

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, klinische Studie im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie. Die Studie wurde monozentrisch in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main durchgeführt. Analysiert wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Zeitraums von 2013 bis 2018 mindestens einmal vorstellig wurden, um einen Wechsel, eine Einlage oder eine Entfernung eines DJ-Katheters zu erhalten. Trafen die Einschlusskriterien (siehe 5.3.) auf die erfassten zu, so erfolgte, anhand der Patientenakte, die retrospektive Auswertung unterschiedlicher Faktoren, welche die Entstehung eines fieberhaften Harnwegsinfekts begünstigen oder erschweren könnten.

5.2. Patientenkollektiv

Die Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollten, wurden anhand der Operationskalender, des im Universitätsklinikum Frankfurt verwendeten Krankenhaus-Informationssystems ORBIS©, gesucht und in die Studie integriert. Insgesamt wurden, entsprechend der vorher festgelegten Zielgröße, 100 Personen mit einer dauerhaften DJ-Katheter-Dauerversorgung, die für DJ-Katheter-Wechsel in der Klinik für Urologie vorstellig waren, in die Studie aufgenommen.

5.3. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patientinnen und Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Indikationen mit DJ-Kathetern dauerversorgt sind oder waren und in den letzten 5 Jahren ab Beginn der Datenerfassung in der Klinik für Urologie behandelt wurden (Zeitraum 2013-2018). Im Voraus wurde eine Versorgung mit DJ-Kathetern ab 3 erfolgten DJ-Katheter-Wechsel als Dauerversorgung definiert. Personen, welche mit einem DJ-Katheter dauerversorgt sind oder waren, wurden nach Aktenlage identifiziert.

5.4. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten ohne DJ-Katheter-Dauerversorgung sowie Behandelte, die nicht mit einem DJ-Katheter versorgt sind oder die weniger als drei DJ-Katheter-Wechsel erhalten haben.

Ausgeschlossen wurden zudem minderjährige Personen. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, die in der Auswertung nur die Evaluation von verschiedenen, bereits erfassten, nicht personenbezogenen Daten aus der Patientenakte vorsieht, wird keine zusätzliche Patientenzustimmung für die Studie benötigt (siehe auch Datenschutzerklärung, Punkt 13).

5.5. Risiken für das Patientenkollektiv

Aufgrund des retrospektiven Designs entstehen keine zusätzlichen Risiken für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

5.6. Datenschutz

Die für die Studie notwendigen Patientendaten wurden zunächst über das ORBIS© Informationssystem personenbezogen erfasst und im Anschluss pseudonymisiert gesammelt (entsprechend Tabelle 1). Es erfolgte und es wird auch keine Weitergabe der Daten an Personen, die nicht an der Studie oder an der Behandlung beteiligt sind, erfolgen.

Tab. 1: Pseudonymisierung

Studieneintritt	Pseudonym
01.05.2018	DV01
01.05.2018	DV02
...	...
18.05.2018	DV95
...	...

Die Durchführung dieser Studie ist, unter diesen Bedingungen, vor Beginn der Datensammlung, durch ein positives Ethik-Votum genehmigt worden (Ethik-Votum-Nummer 371/17).

5.7. Verwendete Daten und Dokumentation von Eigen- und Fremdleistungen

Zur Analyse der im Punkt „Zielsetzung“ (Seiten 33-34) genannten Fragestellungen wurden folgende Daten gesammelt:

- Anamnestisch: Geschlecht, Alter, BMI, Anzahl an Nebenerkrankungen, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Indikation für DJ-Dauerversorgung (onkologisch vs. anatomisch vs. entzündliche Indikation), Anzahl der erfolgten DJ-Wechsel pro Patient, Liegedauer eines jeweiligen DJ-Katheters pro DJ-Katheter und Patient, Dauer der DJ-Katheter-Dauerversorgung insgesamt pro Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung
- Klinisch: Urinanalyse, mikrobiologische Urinbefunde, Retentionsparameter aus dem Serum, Temperatur, sonographische Befunde, Umstände des Eingriffs (elektiv vs. notfallmäßig), prä-, inter- oder postoperative antibiotische Therapie, Dauer der einzelnen Eingriffe, verwendete Stents (inklusive Länge und Durchmesser)

Tab. 2: Erbrachte Leistungen und erfasste Daten im Rahmen dieser Studie

Erbrachte Leistungen/ erfasste Daten	Zuständige Fachabteilung/ Person
Dokumentation von anamnestischen Daten, sonographischen Befunden, klinischen Befunde, Art und Dosierungen der antibiotischen Therapien	Klinik für Urologie (Universitätsklinikum Frankfurt)
Gewinnung von Urin und Blut für die routinemäßigen prä- und postinterventionellen laborchemischen und mikrobiologischen Analysen	Klinik für Urologie (Universitätsklinikum Frankfurt)
Eingriffsdauer, Art der verwendeten Stents	Klinik für Urologie (Universitätsklinikum Frankfurt)
Analyse der Laborparameter, Erstellung der Laborbefunde	Zentrallabor (Universitätsklinikum Frankfurt)
Bebrütung und Analyse der Urinkulturen, Erstellung von Antibiogrammen, Erstellung der mikrobiologischen Befunde	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (Universitätsklinikum Frankfurt)
Sammlung und Zusammenstellung der Daten aus dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS®, Literaturrecherche, Auswertung und Bewertung der Daten, Erstellung der Arbeit	eigenständig

5.8. Arten der antibiotischen Therapie

Im Rahmen der Studie sollten auch die potenziellen Einflüsse verschiedener Antibiotika-Regime untersucht werden. Folgende drei Modelle wurden im klinischen Alltag in der Klinik für Urologie angewandt: perioperative Einmalgabe (*single-shot*), präoperativ-therapeutische Antibiotikatherapie bei bereits bestehendem HWI mit nachgewiesenem Keim im Urin sowie die postoperative, antibiotische Therapie/ Prophylaxe in Abhängigkeit von der Symptomatik und den Urinbefunden. In manchen Fällen wurden die verschiedenen Regime auch kombiniert.

5.9. Definition des Harnwegsinfekts innerhalb der Studie

Die Diagnose des Harnwegsinfekts erfolgte in dieser Studie anhand der typischen Symptomatik (kolikartige Schmerzen, häufige Miktion beziehungsweise Pollakisurie)⁷⁹ sowie durch die standardmäßig vor jedem Eingriff angelegte Urinkultur in der Klinik für Urologie. Die Diagnose eines Harnwegsinfektes wurde nur bei Vorliegen einer passenden Klinik sowie einer positiven Urinkultur gestellt. Eine Urinkultur galt bei Nachweis eines uropathogenen Keimes mit einer Anzahl an ≥ 10.000 koloniebildenden Einheiten pro Mikroliter (KBE/ μ l) als positiv. Waren keine passenden Symptome in einem Arztbrief beschrieben, so wurde nicht die Diagnose eines Harnwegsinfektes gestellt. Selbst dann nicht, wenn erhöhte Entzündungswerte und/oder eine positive Urinkultur vorhanden waren. In diesem Fall kann man, wie im Einleitungsteil bereits definiert, nämlich lediglich von einer ASB sprechen.¹²⁰ Aufgrund der Notwendigkeit einer positiven Urinkultur, konnte außerdem vermieden werden typische DJ-Katheter-assoziierte Beschwerden, wie Dysurie, gesteigerter Harndrang oder Schmerzen^{35,36} als Symptome eines Harnwegsinfekts fehlzuinterpretieren.

Per definitionem lag bei den Untersuchten stets ein komplizierter Harnwegsinfekt vor,⁷⁰ da einerseits durch den einliegenden DJ-Katheter ein Fremdkörper im Urogenitaltrakt vorhanden war, andererseits aber

auch durch die Indikation für die DJ-Katheter-Dauerversorgung eine entsprechende funktionelle oder anatomische Anomalie vorlag.

Harnwegsinfekte, welche mit einer Körpertemperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$ einhergingen, wurden als fieberhafte Harnwegsinfekte eingestuft. Alle anderen Harnwegsinfekte galten als afebril ($< 38^{\circ}\text{C}$).

Postoperatives Fieber wurde in dieser Studie als solches gewertet, wenn es im unmittelbaren Zusammenhang mit der durchgeführten Intervention stand. Es wurde daher der Zeitraum von bis zu einer Woche nach dem Eingriff betrachtet. Dabei wurden retrospektiv auch Fälle postoperativen Fiebers mitbewertet, wenn Patientinnen und Patienten beim nächsten Termin oder Wechsel im Nachhinein davon berichteten.

5.10. Definition des Begriffes Resistenzentwicklung innerhalb der Studie

Im Rahmen dieser Studie sollte auch untersucht werden, ob die ausgewählten, patientenbezogenen Faktoren (siehe Punkt 4 „Zielsetzung“) mit einer generell erhöhten, absoluten Anzahl an Resistenzen („Resistenzentwicklung“) korrelierten oder nicht. Hierbei sollte nicht spezifisch ein bestimmter Keim oder eine Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum untersucht werden. Aus den Befunden der Urinkulturen des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene wurden die angegebenen, erworbenen Resistenzen pro Keim zusammengezählt, um eine allgemeine, unspezifische Vergleichbarkeit zu ermöglichen. So sollte beispielsweise festgestellt werden können, ob die Keime bei älteren Personen oder bei Personen mit mehr DJ-Katheter-Wechsel mehr erworbene Resistenzen hatten oder nicht. Der Begriff erworbene Resistenzen sollte in dieser Arbeit, wie auch in der Literatur, Resistenzen beschreiben, die Keime zum Beispiel durch die Veränderung von Zielstrukturen oder die Entwicklung von Enzymen, welche Antibiotika spalten können, erwerben beziehungsweise erworben haben.¹⁵⁶ Im Unterschied hierzu verfügen Keime in der Regel auch über eine unterschiedliche Anzahl an intrinsischen beziehungsweise primären Resistenzen, die aufgrund ihrer

Genetik oder ihrem Aufbau natürlicherweise bestehen.¹⁵⁶ Da die primären Resistenzen der verschiedenen Keime den Keimen eine unterschiedliche Ausgangssituation, bezogen auf die vorgenommene Analyse bieten, war wie oben beschrieben, nur eine allgemeine, unspezifische Betrachtung dieses Punktes möglich.

5.11. Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden in einer Tabelle sortiert und dokumentiert. Zur Auswertung wurde die Statistik-Software R© (Version 3.4.4.) genutzt. Anschließend erfolgte sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse der Faktoren in Bezug auf die Outcomes postinterventioneller HWI, fieberhafter HWI und Resistenzentwicklung der Keime. Da es sich hierbei um ausgewählte Fälle handelt, wurde die *odds ratio* berechnet, um herauszufinden, ob bestimmte Eigenschaften der chronischen DJ-Katheter-Trägerinnen und -Träger mit (fieberhaften) Harnwegsinfekten mit einem höheren oder niedrigen Risiko für Infekte oder Resistenzentwicklungen korrelieren. Als statistisch relevant galt ein Parameter ab einem p-Wert von $\leq 0,05$.

6. Ergebnisse

6.1. Patientenkollektiv

Die Studienpopulation umfasste 100 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 61,29 Jahren (Median 62,23, siehe Tabelle 3). Da viele Patientinnen und Patienten über mehrere Jahre in der Klinik für Urologie behandelt wurden, wurde das Alter in Abhängigkeit zum jeweiligen Behandlungstag berechnet.

Die verschiedenen Indikationen für die Dauerversorgung zeigen deutlich, dass anatomische Indikationen, wie die Verlegung des Harnleiters durch iatrogene Verletzungen oder Harnleiterstrikturen, mit einem Anteil von 58%, die häufigsten Ursachen für eine Dauerversorgung mit DJ-Kathetern in der Klinik für Urologie sind. Onkologische Indikationen, also Tumore, die mechanisch den Harnabfluss behindern, machten 32% aller Indikationen aus. Lediglich die entzündlichen Grunderkrankungen sind in dem Patientenkollektiv mit nur 10% sehr gering vertreten. Unter einer entzündlichen Indikation konnten lediglich Patientinnen und Patienten mit einer Retroperitonealfibrose (Morbus Ormond) erfasst werden.

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten epidemiologischen und klinischen Daten der Studienpopulation zusammengefasst:

Tab. 3: Patientencharakteristika

Attribut	Zahlenwerte
Geschlecht	
- weiblich	47
- männlich	53
Alter (in Jahren)	
- arithmetisches Mittel	61,29
- Median	62,23
- minimaler bis maximaler Wert	23 – 89
Diabetes	
- Ja	19
- Nein	81
Anzahl Nebenerkrankungen	
- arithmetisches Mittel	3,11
- Median	3
- minimaler bis maximaler Wert	0 – 10

BMI (in %)	
- arithmetisches Mittel	25,54
- Median	25,14
- minimaler bis maximaler Wert	15,78 – 48,44
Indikation für DJ-Dauerversorgung	
- onkologisch	32
- anatomisch	58
- M. Ormond	10
Anzahl DJ-Katheter-Wechsel pro Patient (in der Klinik für Urologie)	
- arithmetisches Mittel	7,17
- Median	5,5
- minimaler bis maximaler Wert	3 (2) – 47
Liegedauer eines DJ-Katheters (in Tagen)	
- arithmetisches Mittel	136,77
- Median	149
- minimaler bis maximaler Wert	1 – 618
Dauer der beobachteten DJ-Katheter-Dauerversorgung	
- arithmetisches Mittel	
○ in Tagen	1054,85
○ in Monaten	34,68
○ in Jahren	2,89
- Median (in Tagen)	730,5
- minimaler bis maximaler Wert (in Tagen)	30 – 5502
Anzahl DJ-assoziiertes Eingriffe	950 (100%)
- einseitige Wechsel	514 (54,11%)
- beidseitige Wechsel	176 (18,53%)
- Wechsel in Kombination mit anderem Eingriff	21 (2,21%)
- Einlagen	155 (16,32%)
- Entfernungen	84 (8,84%)
Art des Wechsels	
- insgesamt	711 (100%)
- elektiver Wechsel	563 (79,18%)
- vorzeitiger Wechsel	148 (20,82%)
○ wegen Obstruktion	123 (17,30%)
○ wegen HWI	25 (3,52%)

6.2. DJ-Katheter-Dauerversorgung im Detail

Die durchschnittliche Anzahl an DJ-Wechsel, in dem erfassten Zeitraum, betrug 7,17 Wechsel pro Person mit einem Median von 5,5. Die turnusgemäßen Wechsel mit einer maximalen Liegedauer von 6-12 Monaten wurden von den Behandelten in den meisten Fällen eingehalten. Die durchschnittliche Liegedauer eines Katheters betrug 136,77 Tage, also ungefähr 4,5 Monate. Natürlich gab es durch die Nichteinhaltung der Wechsel-Termine auch in Vergessenheit geratene DJ-Katheter. Die längste Liegezeit betrug dabei in einem Fall 1 $\frac{3}{4}$ Jahre (618 Tage).

Ein Fünftel der insgesamt 711 durchgeführten DJ-Katheter-Wechsel mussten vorzeitig durchgeführt werden. In den meisten Fällen erfolgten die vorzeitigen Wechsel wegen einer Obstruktion (83,11%).

Anhand von Tabelle 3 lässt sich außerdem feststellen, dass bei der Studienpopulation fast dreimal mehr Wechsel einseitig als beidseitig erfolgten.

Die Patientinnen und Patienten der Klinik für Urologie wurden im beobachteten Zeitraum durchschnittlich 2,89 Jahre (Median 2,00 Jahre) in der Klinik für Urologie mit DJ-Kathetern dauerversorgt (siehe Tabelle 3). Die längste dokumentierte Versorgung war ungefähr 14,5 Jahre lang, während es bei der kürzesten nur 30 Tage waren. Diese kurzen Versorgungen erklären sich durch Fälle, in denen die Einschlusskriterien zutrafen, die Patienten oder Patientinnen jedoch vor oder nach der Behandlung in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Frankfurt in einer anderen Klinik versorgt wurden.

6.3. Dauer der Eingriffe und Eigenschaften der verwendeten DJ-Katheter

Tab. 4: Materialbezogene Daten

Attribut	Zahlenwerte/ prozentuale Anteile
Dokumentierte Eingriffszeiten	837 (88,11%)
- einseitige Wechsel	429 (45,15%)
- beidseitige Wechsel	150 (15,79%)
- Wechsel in Kombination mit anderem Eingriff	21 (2,21%)
- Einlagen	155 (16,32%)
- Entfernungen	84 (8,84%)
Nicht dokumentierte Eingriffszeiten	113 (11,89%)
Dauer eines Wechsels (in Minuten)	
- arithmetisches Mittel	
o insgesamt	26,87
o einseitig	26,14
o beidseitig	28,97
- Median (insgesamt)	22
- minimaler bis maximaler Wert	
o insgesamt	2-107
o einseitig	2-107
o beidseitig	7-94
Verwendete DJ-Katheter-Modelle	
- <i>IMP Tumorstent</i> ¹⁵⁷	428 (49,37%)
- <i>IMP Optisoft</i> ¹⁵⁷	149 (17,19%)
- <i>IMP</i> ¹⁵⁷ (Modell unklar)	56 (6,46%)
- <i>IMP Innoflex</i> ¹⁵⁷	54 (6,23%)
- andere (je ≤3%)	61 (7,04%)
- keine Angabe	119 (13,73%)
- DJ-Katheter-Entfernung ohne Einlage oder Wechsel eines Katheters	84
Durchmesser der DJ-Katheter (in CH)	
- 6	1,39%
- 7	56,00%
- 8	30,95%
- 9	0,46%
- keine Angabe	11,20%
Länge der DJ-Katheter (in cm)	
- 16	2,77%
- 24	0,69%
- 26	3,46%
- 28	54,62%
- 30	3,12%
- 32	1,27%
- multilength	16,40%
- keine Angabe	17,67%

Tabelle 4 zeigt, dass retrospektiv bei 837 von 950 Eingriffen die OP-Zeit erfasst werden konnte.

Ein DJ-Katheter-Wechsel dauerte im beobachteten Zeitraum durchschnittlich 27 Minuten (siehe Tabelle 4). Bei einem kleinen Teil der Wechsel (21 Fälle, 2,95% aller Wechsel) wurde der Wechsel mit anderen Eingriffen kombiniert. Diese 21 Fälle wurden beim Berechnen der durchschnittlichen Eingriffszeit nicht berücksichtigt. Etwa 25% der betrachteten DJ-Katheter-assoziierten Eingriffe waren Einlagen oder Entfernungen und wurden folglich ebenfalls nicht miteinberechnet.

Für die Dauerversorgung wurden DJ-Katheter aus Polyurethan verwendet. Die Katheter hatten Durchmesser im Bereich von 6 bis 9 Charrière (CH) und Längen im Bereich von 16 bis 32 cm. Bei Zustand nach Nierentransplantation betrug, aufgrund der pelvinen Lage der Transplantatniere, die Länge der Katheter in der Regel 16 cm. Bei orthotoper Lage wurden entsprechend längere Katheter verwendet (Siehe Tabelle 4).

Es wurden vor allem Katheter von *IMP (Innovative Medical Produkte)*¹⁵⁸ genutzt (siehe Tabelle 4). Selten wurden auch Katheter von *Urotech*¹⁵⁹ oder Spezialanfertigungen genutzt. In ca. 49% der Fälle handelte es sich um das Modell „*Tumorstent*“ von *IMP*.¹⁵⁷

6.4. Harnwegsinfekte

Tab. 5: Analyse der Harnwegsinfekte

Attribut	Zahlenwerte
Anzahl DJ-assoziiierter Eingriffe	950
Harnwegsinfekte	
- zwischenzeitlich	176 (18,53%)
- zwischenzeitlich + fieberhaft	72 (7,58%)
- Anteil fieberhafte HWI an allen HWI	40,91%
Fälle postoperativen Fiebers (Fieber innerhalb von 7 Tagen postinterventionell)	20 (2,11%)

In Tabelle 5 ist zu sehen, dass es in 176 von 950 analysierten Eingriffen zu Harnwegsinfekten zwischen den einzelnen Terminen kam. Ein großer Anteil dieser Harnwegsinfekte von ca. 41% war zusätzlich fieberhaft. Postinterventionell trat innerhalb von 7 Tagen nach dem Eingriff jedoch nur selten Fieber auf (2,11%).

6.5. Mikrobiologische Befunde

Tab. 6: Analyse der Urinkulturen und der Antibiotogramme

Attribut	Zahlenwerte
Anzahl DJ-assoziiertes Eingriffe	950
Urinkulturen (UK)	
- keine UK angelegt	110 (11,58%)
- UK angelegt	840 (88,42%)
o davon:	
▪ mit Keimnachweis	329 (39,12%)
▪ ohne Keimnachweis	511 (60,88%)
Resistenzgruppen	
- keiner Gruppe zugeordnet	269 (81,76%)
- VRE	6 (1,82%)
- 3 MRGN	27 (8,21%)
- 4 MRGN	0 (0%)
- ESBL	27 (8,21%)
Häufigkeit der bebrüteten Keime	
- <i>E. coli</i>	21,66%
- <i>Enterococcus faecalis</i>	20,15%
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,84%
- <i>Candida albicans</i>	8,31%
- <i>Proteus mirabilis</i>	4,03%
- <i>Candida glabrata</i>	4,03%
- <i>Staphylococcus aureus</i>	2,77%
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,77%
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	2,77%
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,52%
- <i>Enterococcus faecium</i>	2,52%
- andere	15,63% (je <1,5%)

Vor jedem ambulanten oder stationären Aufenthalt wurde in der Klinik für Urologie routinemäßig eine Urinkultur angelegt. In 110 von 950 beobachteten Eingriffen (11,58%) ist dies nicht erfolgt. (Tabelle 6).

In 39,12% der angelegten Urinkulturen konnten Keime nachgewiesen werden.

Jede angelegte Urinkultur wurde durch das Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene auf die Nachweisbarkeit verschiedener Keime untersucht. Die nachgewiesenen Keime wurden anschließend bezüglich ihrer Resistenzen getestet. Hierbei wurden durch das Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene in den Befunden nur erworbene Resistenzen dargestellt. Anhand der aufgelisteten Daten kann entnommen werden, ob die Keime, aufgrund ihrer Antibiotikaresistenzen, einer in der Literatur definierten und klinisch gebräuchlichen Resistenzgruppe zugehörig sind. Im Abschnitt 7.6. „Mikrobiologische Befunde“ werden diese Resistenzgruppen definiert.

6.6. Antibiotika-Regime

Tab. 7: Analyse der Antibiotika-Regime und der verwendeten Antibiotika

Attribut	Zahlenwerte
Antibiotika-Regime (Anzahl Anwendungen)	
- <i>single-shot</i>	657 (69,16%)
- postoperative Therapie/Prophylaxe	60 (6,32%)
- präoperative Therapie	106 (11,16%)
- <i>single-shot</i> + postoperative Anpassung der Therapie	100 (10,53%)
- präoperative Therapie + postoperative Anpassung der Therapie	27 (2,84%)
Verwendete Antibiotika bei <i>single-shot</i> Gabe	
- Cefuroxim (1,5g i.v.)	727 (96,04%)
- Imipenem + Cilastatin (1g+1g i.v.)	15 (1,98%)
- Ciprofloxacin (400mg i.v.)	5 (0,66%)
- Levofloxacin (500mg i.v.)	4 (0,53%)
- Andere (Meropenem, Amoxicillin + Clavulansäure, Cephalosporine)	6 (0,79%)

<p>Verwendete Antibiotika bei postoperativer (Anpassung der) Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefuroxim (500mg 2x/Tag p.o. / 750mg-1,5g 3x/Tag i.v.) - Levofloxacin (500mg 1x/Tag p.o. / i.v.) - Ciprofloxacin (500mg 2x/Tag p.o. / 400mg 2x/Tag i.v.) - Imipenem + Cilastatin (1g+1g 3-4x/Tag i.v.) - Cotrimoxazol (800mg+160mg 2x/Tag p.o.) - Amoxicillin + Clavulansäure (875mg+125mg 2x/Tag p.o.) - Nitrofurantoin (100mg 2-3x/Tag p.o.) - Andere (u.a. Fluconazol, Aminopenicilline + beta-Laktamase-Inhibitoren, Cephalosporine, Teicoplanin, Vancomycin) 	<p>46 (24,60%)</p> <p>36 (19,25%)</p> <p>29 (15,51%)</p> <p>21 (11,23%)</p> <p>10 (5,35%)</p> <p>9 (4,81%)</p> <p>9 (4,81%)</p> <p>27 (14,44%)</p>
<p>Verwendete Antibiotika bei präoperativer Therapie/ Prophylaxe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin (500mg 2x/Tag p.o. / 400mg 2x/Tag i.v.) - Levofloxacin (500mg 1x/Tag p.o. / i.v.) - Cefuroxim (500mg 2x/Tag p.o. / 750mg-1,5g 3x/Tag i.v.) - Amoxicillin + Clavulansäure (875mg+125mg 2x/Tag p.o.) - Cotrimoxazol (800mg+160mg 2x/Tag p.o.) - Nitrofurantoin (100mg 2-3x/Tag p.o.) - Ampicillin + Sulbactam (2g+1g 3x/Tag i.v.) - Imipenem + Cilastatin (1g+1g 3-4x/Tag i.v.) - Andere (u.a. Cephalosporine, Fluconazol, Fosfomycin, Clindamycin, Piperacillin + Tazobactam) 	<p>34 (25,56%)</p> <p>30 (22,56%)</p> <p>19 (14,29%)</p> <p>16 (12,03%)</p> <p>9 (6,77%)</p> <p>7 (5,26%)</p> <p>5 (3,76%)</p> <p>4 (3,01%)</p> <p>9 (6,77%)</p>

Im Rahmen der Studie sollten auch die potenziellen Einflüsse verschiedener Antibiotika-Regime untersucht werden. Folgende drei Modelle wurden im klinischen Alltag angewandt: perioperative, standardmäßige Einmalgabe (*single-shot*) (69,16%), präoperativ-

therapeutische Antibiotikatherapie bei bereits bekanntem HWI und/oder nachgewiesenem Keim im Urin (11,16%) und die postoperative antibiotische Prophylaxe je nach Klinik und Urinbefunden (6,32%). In 127 Fällen wurden die verschiedenen Regime auch kombiniert (13,37%).

Tabelle 7 stellt eine prozentuale Aufschlüsselung der verwendeten Regime und Antibiotika dar. Darüber hinaus sind auch die am häufigsten verwendeten Antibiotika aufgeführt.

Die Tabelle zeigt, dass in 80% der Fälle eine *single-shot* Antibiose alleinig oder in Kombination mit einer postoperativen Anpassung verwendet wurde. Zudem wurde bei diesen beiden Regimen in den meisten Fällen Cefuroxim als Antibiose gewählt. Eine postoperative Anpassung der Antibiose, aufgrund des Antibiogramms oder persistierender Symptomatik, war bei ca. 13% der Eingriffe notwendig.

Eine Analyse der verschiedenen Antibiotika-Regime in Bezug auf die Entstehung von postoperativen Infekten war bei der Verarbeitung der Daten, aufgrund der geringen Fallzahlen (n = 20 (2,11%)), nicht möglich.

Die aufgeführten Dosierungen der Antibiotika beziehen sich auf die in der Klinik für Urologie angewendeten Dosierungen, die aus der Aktendokumentation zu eruieren waren. Dosierungen, welche von den oben genannten Dosierungen wegen Niereninsuffizienz, Interaktion mit anderen Medikamenten oder aus anderen Gründen abwichen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt. Bei antibiotischen Therapien, welche nicht als *single-shot* Gabe appliziert wurden, ist die Dosis pro Tag angegeben. Die Dauer der antibiotischen Therapien wurden und werden in der Klinik für Urologie abhängig vom klinischen Ansprechen, von Laborwerten, mikrobiologischen Befunden und der Einschätzung des ärztlichen Personals gewählt.

6.7. Analyse der Faktoren

Von den drei möglichen Indikationen für eine Dauerversorgung mit DJ-Kathetern war es am sinnvollsten, die onkologische Indikation intensiver neben der entzündlichen oder anatomischen Indikation zu betrachten, da die zu dieser Gruppe gehörenden Patientinnen und Patienten eine maligne Grunderkrankung als Gemeinsamkeit aufweisen und so ein Ergebnis auch entsprechend betrachtet werden kann. Morbus Ormond als gesonderten Faktor zu analysieren wäre, aufgrund der geringen Fallzahlen in der Studienpopulation, nicht sinnvoll gewesen.

Die einzelnen, oben genannten Faktoren wurden in Bezug auf die drei Outcomes Resistenzentwicklung, fieberhafter Harnwegsinfekt oder postinterventionelles Fieber analysiert. Zunächst einzeln als univariate Analyse und anschließend als multivariate. Statistisch signifikante Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ sind farblich unterlegt.

6.7.1. Outcome Resistenzentwicklung

Tab. 8: Univariate Analyse – Resistenzentwicklung

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,0369	0,9777	1,1097	0,2484
Anzahl Nebenerkrankungen	1,1304	0,9087	1,4200	0,2759
Alter	1,0395	1,0096	1,0731	0,0121
BMI	0,9694	0,8959	1,0445	0,4210
Diabetes mellitus	0,6806	0,2315	1,8777	0,4653
Liegedauer	1,0001	0,9997	1,0005	0,5616
Weibliches Geschlecht	1,0591	0,4758	2,3581	0,8877
Onkologische Indikation	0,4041	0,1559	0,9852	0,0521

Tab. 9: Multivariate Analyse – Resistenzentwicklung

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,0882	0,9471	1,3153	0,3007
Anzahl Nebenerkrankungen	0,9397	0,6985	1,2578	0,6745
Alter	1,0618	1,0226	1,1077	0,0030
BMI	0,9804	0,8908	1,0727	0,6727
Diabetes mellitus	0,5604	0,1611	1,8145	0,3430
Liegedauer	0,9994	0,9983	1,0003	0,2147
Weibliches Geschlecht	1,1057	0,4225	2,9123	0,8373
Onkologische Indikation	0,3253	0,1067	0,9154	0,0390

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse der einzelnen Faktoren korrelierte zunehmendes Alter mit einer erhöhten, absoluten Anzahl an nachgewiesenen, erworbenen Resistenzen ($p=0,0121$; OR 1,0395; KI 1,0096-1,0731 bzw. $p=0,0030$; OR 1,0618 KI 1,0226-1,1077). Die schmalen Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle lassen einen statistischen Fehler als unwahrscheinlich erscheinen. Jedoch hat die *odds ratio* in beiden Analysen nur eine sehr geringe Abweichung vom Wert 1.

Eine onkologische Indikation könnte anhand der multivariaten Analyse als protektiver Faktor gedeutet werden ($p=0,0390$; OR 0,3253; KI 0,1067-0,9154).

Alle anderen, untersuchten Faktoren hatten in der Studienpopulation keine statistisch relevante Auswirkung auf die Ausbildung von Resistenzen.

6.7.2. Outcome Fieberhafter Harnwegsinfekt

Tab. 10: Univariate Analyse – Fieberhafter Harnwegsinfekt

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,0274	0,9687	1,0936	0,3636
Anzahl Nebenerkrankungen	0,9651	0,7643	1,2051	0,7570
Alter	1,0116	0,9834	1,0418	0,4284
BMI	0,9144	0,8342	0,9926	0,0422
Diabetes mellitus	0,7295	0,2355	2,0546	0,5623
Liegedauer	1,0001	0,9997	1,0005	0,5595
Weibliches Geschlecht	0,6605	0,2868	1,4938	0,3223
Onkologische Indikation	1,8449	0,7784	4,3894	0,1630

Tab. 11: Multivariate Analyse – Fieberhafter Harnwegsinfekt

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,1005	0,9615	1,3064	0,2126
Anzahl Nebenerkrankungen	0,9028	0,6633	1,2151	0,5019
Alter	1,0244	0,9872	1,0654	0,2099
BMI	0,8803	0,7808	0,9772	0,0249
Diabetes mellitus	0,8400	0,2350	2,7982	0,7795
Liegedauer	0,9995	0,9986	1,0004	0,2974
Weibliches Geschlecht	0,3580	0,1206	0,9759	0,0522
Onkologische Indikation	2,1128	0,7770	5,8975	0,1450

Auf die Entstehung eines fieberhaften Harnwegsinfektes hatten ebenfalls keine der untersuchten Faktoren eine prädisponierende Wirkung. In dem untersuchten Kollektiv konnten keine statistisch signifikanten Daten für bekannte Risikofaktoren,^{82,103} wie das weibliche Geschlecht oder Diabetes mellitus, gefunden werden.

Ein erhöhter BMI scheint sich jedoch protektiv auf die Entstehung eines solchen Harnwegsinfektes auswirken zu können (p=0,0422; OR 0,9144; KI 0,8342-0,9926 bzw. p=0,0249; OR 0,8803; KI 0,7808-0,9772).

6.7.3. Outcome Postinterventionelles Fieber

Tab. 12: Univariate Analyse – Postinterventionelles Fieber

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,0644	0,9953	1,1434	0,0648
Anzahl Nebenerkrankungen	0,7824	0,5300	1,0854	0,1763
Alter	0,9965	0,9598	1,0361	0,8551
BMI	0,9225	0,8120	1,0301	0,1818
Diabetes mellitus	1,1761	0,2455	4,3085	0,8188
Liegedauer	1,0002	0,9997	1,0006	0,3317
Weibliches Geschlecht	0,7154	0,2226	2,1598	0,5569
Onkologische Indikation	0,7403	0,1917	2,3850	0,6319

Tab. 13: Multivariate Analyse – Postinterventionelles Fieber

Parameter	<i>odds ratio</i>	2,5%	97,5%	p-Wert
Anzahl direkte Wechsel	1,2272	0,9948	1,6109	0,1134
Anzahl Nebenerkrankungen	0,6490	0,3851	1,0036	0,0727
Alter	1,0023	0,9522	1,0568	0,9305
BMI	0,8755	0,7214	1,0207	0,1285
Diabetes mellitus	2,2379	0,4063	10,6189	0,3184
Liegedauer	0,9994	0,9980	1,0005	0,3300
Weibliches Geschlecht	0,2042	0,0332	0,9286	0,0570
Onkologische Indikation	1,0503	0,2265	4,4533	0,9474

Analysiert man das Auftreten von postoperativem Fieber in Abhängigkeit der Faktoren kann man weder einen protektiven noch einen prädisponierenden, statistisch signifikanten Faktor in den Daten ausmachen.

7. Diskussion

DJ-Katheter dienen dazu den Harnabfluss zwischen Niere und Blase sicherzustellen und so die Niere zu entlasten.³ Neben irritativen Beschwerden wie Druckgefühl in der Flanke, Reizungen der Harnblase, Blut im Urin und Schmerzen beim Wasserlassen sind häufige Komplikationen wie Harnwegsinfekte, Okklusion und Dislokation zu nennen.^{36,38,39} Jährlich entstehen sehr hohe Kosten durch Harnwegsinfekte⁸⁷ und die Mortalität von Komplikationen wie der Urosepsis, ist nach wie vor hoch.⁹⁰

Während die meisten Patientinnen und Patienten nur passager einen DJ-Katheter tragen müssen, gibt es Personen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen,^{2,26,29,31,34} die einer langjährigen bis hin zu lebenslanger Versorgung mit DJ-Kathetern bedürfen. Dieses spezielle Patientenkollektiv war Gegenstand dieser Arbeit.

Mit dieser retrospektiven, klinischen Analyse wurde erstmals versucht protektive oder prädisponierende Faktoren für die Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfekten im Rahmen von DJ-Katheter-Dauerversorgungen aufzuzeigen.

Zudem ist es die erste Studie, welche die verschiedenen Keime in Urinkulturen von DJ-Katheter-Dauerträgern qualifiziert und quantifiziert.

100 Personen im Alter von 23 bis 89 Jahren, die im Zeitraum 2013-2018 mindestens einmal für einen DJ-Katheter-assoziierten Eingriff bei Vorliegen einer DJ-Katheter-Dauerversorgung (Definition siehe Unterpunkt 5.3.) in der Klinik für Urologie vorstellig waren, wurden dabei rückblickend bis zum Beginn ihrer Dauerversorgung zurückverfolgt. Dadurch war es möglich, 950 DJ-assoziierte Eingriffe mit prä- und postoperativen Daten und Informationen aus Arztbriefen oder labormedizinischen Befunden zu analysieren.

7.1. Methoden und Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive, klinische Fall-Kontroll-Studie. Die Daten wurden im Längsschnitt an den jeweiligen Behandlungsterminen erfasst.

Der Vorteil dieses Designs bestand darin, dass gezielt das spezielle Patientenkollektiv gewählt und entsprechend untersucht werden konnte. Das selektierte Patientenkollektiv, mit der durchschnittlichen Anzahl von 7,17 DJ-Wechsel pro Patient, entspricht der vorher definierten Zielgruppe der vorliegenden Studie.

Nachteile eines solchen Designs sind ein erhöhtes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse, welches bei anderen Studiendesigns mittels Randomisierung, *matching* (paarweise Zuordnung) oder *intention-to-treat*-Analysen, verringert werden kann. Darüber hinaus ist retrospektiv keine Einflussnahme mehr auf die Abläufe der Behandlung möglich. Andere Abläufe, wie beispielsweise ein einheitlicher interner Score für Harnwegsinfekte oder festgelegte Regeln zur antibiotischen Behandlung in bestimmten Fällen, hätten unter Umständen dienlichere Ergebnisse liefern können.

Darüber hinaus basieren die analysierten Daten neben immer identisch angefertigten Laborbefunden auch auf subjektiv verfassten Arztbriefen oder Operationsprotokollen. Dieser Umstand kann teilweise von Vorteil für eine retrospektive Analyse sein, kann aber auch dazu führen, dass manche aufgetretenen (fieberhaften) Harnwegsinfekte, aufgrund von möglichen, menschlichen Interpretationsfehlern, nicht festgehalten wurden.

Zudem hätte eine größere, multizentrische Analyse unter Umständen aussagekräftigere Ergebnisse liefern und bestimmte Korrelationen deutlicher aufzeigen können, da ein größeres Patientenkollektiv hätte gewählt werden können.

7.2. Eigenschaften der verwendeten DJ-Katheter

Im Patientenkollektiv der Klinik für Urologie wurden vor allem DJ-Katheter von *IMP (Innovative Medical Produkte*^{157,158}) genutzt (79,25% der Fälle, siehe Tabelle 4). Vorrangig wurde dabei das Modell „*Tumorstent*“ eingesetzt (49,37%).¹⁵⁸

Die genutzten Katheter bestehen aus Polyurethan oder Soft-Polyurethan^{157,160} und unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Stabilität, Röntgendichte und Inkrustationsneigung.¹⁵⁷ Solche Katheter werden wegen dieser Eigenschaften in der Klinik für Urologie benutzt, wenn eine DJ-Katheter-Versorgung über einen längeren Zeitraum notwendig ist. In den Auswertungen zeigten sich keine relevanten, analysierbaren Auffälligkeiten hinsichtlich des genutzten Katheters und der peri- und postinterventionellen Komplikationsrate.

Eine mögliche Erklärung ist die geringe Größe der Vergleichsgruppe (20,75%, wenn alle anderen zusammengerechnet werden), in welcher andere Katheter mit ähnlichen Beschaffenheiten genutzt wurden.

7.3. Operatives Vorgehen und postoperatives Fieber

Anhand der ausgewerteten Daten (Tabelle 5) konnte gezeigt werden, dass es nur selten zu Fällen postoperativen Fiebers kam (n = 20, 2,11%). Infekte sind auch in der Literatur als bekannte Komplikation nach DJ-Katheter-assoziierten Eingriffen bekannt.³⁸ Aktuell gibt es keine vergleichbaren Studien, welche quantifiziert haben, wie oft Fieber bei „Langzeit-Trägern“ in engem zeitlichem Zusammenhang nach einem solchen Eingriff vorkam. Im Vergleich zu Werten aus der Literatur bei kurzfristigen DJ-Katheter-Versorgungen, kam es im hier betrachteten Patientenkollektiv jedoch seltener zu Fällen postoperativen Fiebers. Ringel et. al¹⁶¹ haben retrospektiv bei 90 Probadinnen und Probanden 110 assoziierte Eingriffe untersucht. Sie konnten feststellen, dass sie bei 9,1% der Fälle wegen Flankenschmerzen oder fieberhaften Harnwegsinfekten die einliegenden Stents entfernten.¹⁶¹ Die Arbeitsgruppe von Damiano et. al¹⁶² untersuchte 146 Personen mit Nephroureterolithiasis, welche einen DJ-Katheter vor Durchführung einer

ESWL erhielten. In ihrem Patientenkollektiv kam es im Rahmen von vier Wochen in 12,3% der Fälle zu postinterventionellem Fieber.¹⁶² Selbst wenn man den Beobachtungszeitraum auf die Zeit zwischen den einzelnen Terminen ausdehnt, also im Durchschnitt auf 4,5 Monate (Tabelle 3), kam es auch im langfristigen Vergleich bei den 950 untersuchten Eingriffen nur in 7,58% der Fälle zu einem fieberhaften Harnwegsinfekt. Es konnten in dieser retrospektiven Analyse keine Fälle eines schweren postoperativen Verlaufs, wie beispielsweise Urosepsis oder Tod, festgestellt werden. Dies wird auf das standardisierte Vorgehen und die adäquate antibiotische Therapie, zumeist mit einer perioperativen *single-shot* Antibiose, zurückgeführt.

7.4. Harnwegsinfekte

Die Daten zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich erhöhte Prävalenz von Harnwegsinfekten (2,5 vs. 18,53%) (siehe Tabelle 5).² Gleichzeitig konnten in ungefähr 40% der präinterventionell angelegten Urinkulturen Keime nachgewiesen werden. Diese Werte passen zu den in der Literatur vorbeschriebenen Werten,⁶⁰ befinden sich aber im unteren Bereich. In der Literatur ist beschrieben, dass 42-90% aller DJ-Katheter mit Bakterien kolonisiert sind⁶⁰ und daher auch häufig eine Bakteriurie und/oder Fungurie vorliegt.⁶² Diese Werte weisen also auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem einliegenden Fremdkörper und vermehrten Infekten beziehungsweise asymptomatischen Bakteriurien hin. Dabei handelte es sich in allen Fällen um komplizierte Harnwegsinfekte.⁷³

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste Studie, in welcher Patientinnen und Patienten mit dauerhafter DJ-Katheterversorgung im Detail und über so einen langen Zeitraum im Hinblick auf das Infektionsgeschehen beobachtet wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Widerspruch zu den oben erwähnten Studien (siehe Unterpunkt 3.1.4. „Komplikationen und Nebenwirkungen“, Seite 17), die keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Infekts feststellen konnten.^{25,63} Bei beiden Studien

handelt es sich um Metaanalysen mit ca. 800-1500 eingeschlossenen Personen, die die Outcomes nach Stenting nach entweder unkomplizierten Ureterorenoskopien²⁵ oder nach jeglichen URS, bei welchen eine Lithotripsie erfolgte,⁶³ betrachten. Theoretisch hätten die Patientinnen und Patienten allein durch die Art der Eingriffe eine erhöhte Infektionsgefahr, da URS deutlich invasivere Verfahren sind, als die Einlage oder der Wechsel von DJ-Kathetern. Dies konnte aber, wie bereits erwähnt, in diesen Arbeiten nicht nachgewiesen werden. In Bezug auf die Behandlung mit DJ-Kathetern an sich, weisen diese Patientenkollektive Unterschiede zu dem hier untersuchten Kollektiv auf, da DJ-Katheter nach Ureterorenoskopien (mit/ohne Lithotripsie) eher selten längere Liegedauern haben. Der Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Studie lag bei durchschnittlich 2,89 Jahren pro Patientin bzw. Patient mit ca. sieben DJ-Katheter-Wechseln mit einer durchschnittlichen Verweildauer von ungefähr 4,5 Monaten (vs. 4 bis 12 Wochen in den oben genannten Metaanalysen^{25,63}). Manche untersuchten Personen waren in der vorliegenden teilweise weniger als ein Jahr in Behandlung, der am längsten behandelte Patient jedoch 14,5 Jahre. Der deutlich längere Beobachtungszeitraum in dieser Studie erlaubt eine bessere Betrachtung der Auswirkungen von DJ-Katheter-Dauerversorgungen.

Eine andere Studie konnte nachweisen, dass die Kolonisation des Stents mit längerem Einliegen des Stents ansteigt, aber dies nicht unbedingt zu mehr Infektionen führt.⁶⁴ Die Gruppe von Ozgur et. al⁶⁴ hatte ca. 130 Trägerinnen und Träger in 3 Gruppen unterteilt (1. Liegedauer <4 Wochen, 2. 4-6 Wochen und 3. > 6 Wochen). Der Beobachtungszeitraum war auch hier deutlich kürzer als in der vorliegenden Analyse. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Liegedauer der Stents und einem erhöhten Infektionsrisiko konnte im Patientenkollektiv der Klinik für Urologie nicht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus ergaben die Daten große Unterschiede zwischen den positiven Urinkulturen und den diagnostizierten Harnwegsinfekten in einem ungefähren Verhältnis von 2:1 (329 vs. 176 Fälle). Diese

Diskrepanz kann beispielsweise auf asymptomatische Bakteriurien zurückgeführt werden. Gleichzeitig wäre ein HWI in dieser Studie nur als solcher gewertet worden, wenn Klinik und Laborbefunde in den digitalen Akten korrelierten.

Nur ein kleiner Teil der angelegten Urinkulturen war mit Keimen, die, wie *Staphylococcus epidermidis*, eher zur Hautflora gehören¹⁶³ und gleichzeitig auch weniger relevant für die Ausbildung eines HWI sind,¹⁶⁴ kontaminiert. Dabei handelt es sich um einen Anteil von nur knapp 3% (= <10 UK, siehe Tabelle 6) an allen positiven Urinkulturen. Daher scheint eine unsaubere Gewinnung des Patientenurins für die Kultivierung als Grund für die beschriebene Diskrepanz eher unwahrscheinlich. Ferner kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass Harnwegsinfekte, aufgrund fehlerhafter Wiedergabe der Symptome durch die Erkrankten, bei der Datensammlung untergingen.

7.5. Antibiotika-Regime

Der Großteil des Patientenkollektivs hat retrospektiv eine alleinige *single-shot* Antibiose (ca. 69%, davon ca. 96% mit Cefuroxim) erhalten. Die anderen beiden Schemata (postoperative Therapie/ Prophylaxe und präoperative Therapie) wurden in nur 18% der Fälle alleinig angewendet. In 13% der Fälle waren auch diese mit einem anderen Schema kombiniert worden. Die Kombination der verschiedenen Schemata erfolgte höchstwahrscheinlich nach Betrachtung des entsprechenden Antibiogramms oder nach eigenem Ermessen der Operateurin bzw. des Operateurs. Die angewendeten Behandlungsschemata unterlagen somit keinen fest definierten Regeln. Gleichzeitig war Cefuroxim insgesamt so viel häufiger als andere Antibiotika genutzt worden (in 73,53% aller Fälle), dass keine guten Vergleiche zwischen den angewendeten Antibiosen möglich gewesen wären. Das am zweithäufigsten verwendete Antibiotikum Ciprofloxacin wurde beispielsweise nur in 7,9% aller Fälle, also fast zehnmal seltener, benutzt. Die in der Klinik für Urologie eingesetzten Antibiotika korrelieren mit den Empfehlungen der EAU (siehe Unterpunkt „3.2.6. Therapie“).¹³⁷ Dennoch ist der Einsatz von

Cephalosporinen und insbesondere von Cefuroxim kritisch zu sehen, da in Deutschland in den letzten Jahren eine zunehmende Rate an Resistenzen nachgewiesen werden konnte. Laut den Daten des Projektes „Antibiotika-Resistenz-Surveillance“ (ARS) des RKI stieg die Rate an Resistenzen von *E. coli* gegenüber Cefuroxim von 8,8% im Jahr 2008 auf 15,5% im Jahr 2020 im stationären Bereich an.¹⁶⁵ Gleiches trifft auch für das Bakterium *Klebsiella pneumoniae* zu (Anstieg von 12,5% auf 16,9%),¹⁶⁵ welches ebenfalls häufig in den analysierten Urinkulturen dieser Studie vorkam. Auch für andere Antibiotika sind zunehmende Resistenzraten seit Beginn der Datenerfassung in Deutschland nachgewiesen worden,¹⁶⁵ wobei sich laut Daten des ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) in den Jahren 2014 bis 2020, bis auf wenige Ausnahmen, keine großen Veränderungen mehr zeigten.¹⁶⁶ Die Zunahme von Resistenzen gegen Cefuroxim lassen sich am ehesten durch die häufigen Verordnungen dieses Antibiotikums erklären. Im Jahr 2015 war es, laut dem „Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland“¹⁶⁷ vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), das am häufigsten genutzte Antibiotikum im stationären Bereich und das am zweithäufigsten genutzte Antibiotikum im ambulanten Bereich.¹⁶⁷ Gerade im ambulanten Sektor ist die Verordnung zusätzlich problematisch, da Cefuroxim, je nach Studie, eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 50% hat.^{168,169} Betrachtet man die Analyse des BVL, so wird es offensichtlich, dass sowohl national als auch in der Klinik für Urologie Cefuroxim, trotz der bekannten Problematik, zu häufig genutzt wird. Bereits 2015 wurde im oben genannten Bericht empfohlen, die Nutzung von Cefuroxim (und Fluorchinolonen) in allen Bereichen zu senken.¹⁶⁷ Im Universitätsklinikum Frankfurt gibt es ebenfalls zahlreiche Bestrebungen, die Anwendung zu reduzieren. Anhand der gesammelten Daten kann dennoch davon ausgegangen werden, dass in Anbetracht der sehr geringen Anzahl an Fällen von postinterventionellem Fieber (2,11% (20 Fälle), eine adäquate Behandlung erfolgte. In zehn dieser 20 Fälle war lediglich eine *single-shot* Antibiose appliziert worden. Eine *single-shot* Antibiose scheint also

in den meisten Fällen eine ausreichende Therapie darzustellen. Der Vergleich verschiedener Regime in Hinblick auf die Entstehung von postoperativen Infekten oder Multiresistenzen ist anhand der gesammelten Daten nicht möglich. Da das generelle Risiko für einen Harnwegsinfekt in dieser Studienpopulation gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht war, scheint eine antibiotische Therapie sinnvoll und notwendig zu sein. Studien, welche ähnliche Antibiotika-Regime bei DJ-Katheter-assoziierten Eingriffen verglichen, liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Lediglich die Gruppe um Moltzahn et al. hatte eine randomisierte Studie mit 95 Personen durchgeführt und eine periinterventionelle, antibiotische Therapie mit einer dauerhaften, niedrig-dosierten Antibiose bis zur DJ-Katheter-Entfernung verglichen.¹⁷⁰ In beiden Gruppen wurde die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure verwendet.¹⁷⁰ Es konnte kein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von (fieberhaften) HWI nachgewiesen werden, jedoch litt die dauerhaft therapierte Gruppe an mehr Nebenwirkungen.¹⁷⁰

7.6. Mikrobiologische Befunde

In dieser Studie wurden 840 angefertigte Urinkulturen ausgewertet. In nur ca. 11% der Fälle war keine Urinkultur angelegt worden.

E. coli ist mit 21,66% prozentual schwächer im Patientenkollektiv vertreten als bei unkomplizierten Harnwegsinfekten, wo der Keim für 80% der Infekte ursächlich ist¹⁰¹. Dies liegt womöglich daran, dass es sich bei den hier betrachteten HWI um komplizierte Infekte handelt, die generell mit einem breiteren Keimspektrum einhergehen.⁶² *Enterococcus faecalis* ist ebenfalls stark im Patientengut vertreten (Tabelle 6). Dieser Keim ist vor allem bei Mischinfektionen aufzufinden und zählt auch zu den Keimen, die sowohl bei unkomplizierten als auch komplizierten Harnwegsinfekten eine Rolle spielen.^{164,171} Auch die anderen Keime wie *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* oder *Proteus spp.* sind in der Literatur als Erreger des komplizierten HWI aufgeführt.^{74,164} Allerdings gibt es in anderen Studien, welche die Keimspektren bei komplizierten

Harnwegsinfekten im Allgemeinen analysiert haben, keine genauen, prozentualen Angaben. *Candida spp.* sind bei unkomplizierten Harnwegsinfekten in bis zu 10% der Fälle zu finden¹⁷¹ und konnten in dieser Studie in 8,53% der Fälle nachgewiesen werden (siehe Tabelle 6). Vergleicht man diese Ergebnisse mit Befunden aus Studien, welche sich auf mikrobiologische Befunde bei Patientinnen und Patienten mit DJ-Kathetern konzentrierten, zeigen sich gewisse Unterschiede. Shabeena et al. hatten bei 72 Personen in Indien vor und nach DJ-Katheter-Einlage die Urinkulturen analysiert.¹⁷² *E. coli* war mit 20% wie in der vorliegenden Studie der am häufigsten vorkommende Keim,¹⁷² jedoch waren *Streptococcus spp.* (17,5%) und *Pseudomonas spp.* (12,5%) deutlich häufiger bei den Autoren vertreten.¹⁷² Ben-Meir et al. hatten in einer retrospektiven Analyse von 2000 bis 2007 bei 82 Probandinnen und Probanden mit Pyeloplastik und anschließender temporärer DJ-Katheter-Versorgung *Enterococcus spp.* als häufigste Erreger ausgemacht¹⁷³ (*Enterococcus faecalis* ist der zweithäufigste Erreger in der vorliegenden Studie). Bei der zuletzt genannten Untersuchung bestand die Studienpopulation jedoch ausschließlich aus Kindern.¹⁷³ Auch in anderen Studien deckt sich das Keimspektrum nur teilweise.^{59,64} In der vorliegenden Studie wurden allerdings mit DJ-Kathetern dauerhaft versorgte Personen, im Gegensatz zu den beiden, oben genannten Studien, untersucht. Zudem wurden in der vorliegenden Studie deutlich mehr Kulturen analysiert (n = 840). Die genannten Unterschiede in den Keimspektren könnten sich also durch die DJ-Katheter-Dauerversorgung ergeben. Studien, welche die Keimspektren bei Langzeit-Trägern analysieren, liegen zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit nicht vor. Zusammenfassend werden die, in dieser Studie aufgeführten Keime auch größtenteils in der Literatur genannt.^{164,171} Genaue prozentuale Angaben zu der Häufigkeit der verschiedenen Erreger bei komplizierten Harnwegsinfekten fehlen in vielen Arbeiten jedoch.

Nur in ca. jedem fünften Fall erfüllten die entdeckten Keime die Kriterien, um einer bestimmten Resistenzgruppe zugeordnet zu werden. In weniger als 2% der Fälle konnten Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE)

nachgewiesen werden. Diese Keime haben durch unterschiedliche Veränderungen in einem Pentapeptid ihrer Zellwand eine Resistenz gegenüber Vancomycin.¹⁷⁴ Im klinischen Alltag ist, wenn man von VRE spricht, vor allem *Enterococcus faecium* relevant, da bei *Enterococcus faecalis* nur in weniger als 1% der Fälle eine Vancomycin-Resistenz vorliegt¹⁷⁵ und andere *Enterococcus spp.* generell nur selten klinisch relevant sind.¹⁷⁵ Die Klassifizierung 3 MRGN (multiresistent gramnegativ)¹⁷⁶ traf in 27 Fällen zu (8,31%) zu. Hierbei haben Bakterien der Ordnung *Enterobacterales* noch eine Sensibilität auf Carbapeneme, während *Pseudomonas aeruginosa* auf eine beliebige der vier Leitsubstanzen noch sensibel ist (Acylureidopenicilline, 3./4.-Generations-Cephalosporine, Carbapeneme oder Fluorchinolone).¹⁷⁶ Auch für *Acinetobacter baumannii* gibt es spezifische Kriterien,¹⁷⁶ jedoch ist dieser Keim nicht relevant in dieser Arbeit. Eine Resistenz gegen alle vier Leitsubstanzen (4 MRGN) hatte keiner der bebrüteten Keime. Bakterien, welche in die Klassifikation „Extended-Spectrum Beta-Lactamase“ (ESBL)¹⁷⁷ passen, konnten in 8,21% der Kulturen nachgewiesen werden. Hier verfügen Bakterien über eine verbesserte Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika durch eine β -Laktamase (ein Enzym, was den β -Laktam-Ring spalten kann) mit breiterem Spektrum.¹⁷⁷ Sie können die meisten β -Laktam-Antibiotika, also neben Penicillinen auch viele Cephalosporine, spalten.¹⁷⁸

Ein Vergleich mit der Literatur ist nur bedingt möglich, da es bisher keine ähnliche Analyse zur Prävalenz von multiresistenten Keimen und der Anzahl ihrer erworbenen Resistenzen in Urinkulturen bei DJ-Katheter-Dauerversorgung gibt. In einem bereits im Unterpunkt 3.2.2. „Epidemiologie und Kosten“ erwähnten Artikel aus dem Deutschen Ärzteblatt von 2015, wurde das Vorkommen von multiresistenten Erregern (außer 4 MRGN) bei allen nosokomialen Infektionen in nur 4,75-7,13% der Fälle festgestellt.⁸⁶ In der vorliegenden Studie gab es also häufiger multiresistente Erreger als in der genannten Arbeit. Dies könnte auf das hier untersuchte, spezielle Patientenkollektiv zurückgeführt werden.

7.7. Einfluss möglicher Faktoren auf das Auftreten eines fieberhaften Harnwegsinfektes oder einer Resistenzentwicklung

Die untersuchten Faktoren (Tabellen 8-13) wurden in Bezug auf die drei verschiedenen Outcomes Resistenzentwicklung, fieberhafte Harnwegsinfekte während der Dauerversorgung sowie Fieber nach einem DJ-Katheter-assoziierten Eingriff univariat und multivariat analysiert. Insgesamt gab es kaum signifikante Zusammenhänge.

Beim Outcome „postinterventionelles Fieber“ zeigte sich kein einziger der Faktoren als signifikant begünstigend oder präventiv (Tabellen 12 und 13). Hierfür können unterschiedliche Gründe in Betracht gezogen werden. Es gab in dieser retrospektiven Analyse nur sehr wenige Fälle von postinterventionellem Fieber. Bei 950 Eingriffen, kam es nur in 20 Fällen (2,11%) zu diesem Outcome. Damit liegt die Infektionsrate deutlich unter der Rate von 10%, die eine vergleichbare schweizerische Studie bei der Analyse von Infekten nach transurethralen Eingriffen aufwies.⁶⁷ Aufgrund der so geringen Anzahl an Fällen postinterventionellen Fiebers konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der DJ-Katheter-Dauerversorgung und dieser postoperativen Komplikation aufgedeckt werden. Mögliche Gründe für die wenigen Fälle postinterventionellen Fiebers könnten die sterilen Bedingungen bei der Behandlung, das standardisierte Vorgehen und die Nutzung einer adäquaten antibiotischen Behandlung sein. Mortzevai et. al hatten beispielsweise in ihrer Studie nachweisen können, dass bei über 50% ihrer untersuchten Eingriffe, bei welchen Ciprofloxacin genutzt, eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum vorlag.⁶⁷ Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass eine antibiotische Behandlung ohne steriles Arbeiten und eine möglichst geringe Manipulation bei der Intervention, Infekte alleine nicht ausreichend verhindern kann.⁶⁷ In der vorliegenden Studie war nur in 127 von 950 Fällen (13,37%) eine postoperative Anpassung der prä- oder periinterventionellen Antibiose notwendig. Die gewählten Antibiotika konnten folglich zumeist die Sensibilitäten der Keime in der untersuchten Studienpopulation abdecken. Ein weiterer Grund für die geringe Zahl an Fällen postoperativen Fiebers in dieser

Studie könnte aber auch das retrospektive Design sein. Es könnten unter Umständen Fälle von postinterventionellem Fieber nicht erfasst worden sein.

Analysiert man das Outcome „fiebrhafter Harnwegsinfekt“ zwischen den jeweiligen Interventionen in der Klinik für Urologie, so fällt auf, dass der BMI sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse eine $OR < 1$ hat und somit tendenziell mit einem geringeren Risiko für die Entstehung eines fiebrhaften HWI korreliert. Eine amerikanische Studie von 2012, hatte in einer retrospektiven Analyse feststellen können, dass das Vorliegen von Adipositas mit einer häufigeren Diagnosestellung eines Harnwegsinfektes korrelierte.¹⁷⁹ Es konnte jedoch, aufgrund des Studiendesigns, keine eindeutige Korrelation zwischen Adipositas und häufigeren Harnwegsinfekten festgestellt werden.¹⁷⁹ Eine israelische Studie aus dem selben Jahr wies anhand des Registers der größten einheimischen Krankenversicherung nach, dass eine unabhängige Assoziation zwischen Adipositas und Harnwegsinfekten bei Männern, nicht aber bei Frauen, vorlag.¹⁸⁰ Im Gegensatz hierzu wies die Arbeitsgruppe von Grier et. al, welche Adipositas als Risikofaktor für HWI bei Kindern untersuchte, nur ein erhöhtes Risiko bei weiblichen, adipösen Kindern nach.¹⁸¹ Eine Analyse der aktuellen vorliegenden Literatur zeigt also, dass es teils widersprüchliche Datenlagen gibt. Eventuell könnten weitere Studien diesen Sachverhalt tiefergehender untersuchen. Eine Erklärung für die $OR < 1$ lässt sich aus den untersuchten Daten nicht ableiten. Zu bedenken ist, dass es sich bei der Studienpopulation mit einem durchschnittlichen BMI von 25,54% (Tabelle 3), um eine Gruppe genau an der Grenze zwischen „normalgewichtig“ und „Präadipositas“ handelt¹⁸². Die Kohorte liegt nah am entsprechenden Durchschnittswert für alle über 18-jährigen in der Bundesrepublik. Dieser beträgt laut Daten des Statistischen Bundesamtes 26,0%¹⁸³. Das Patientenkollektiv war im Durchschnitt also nicht adipös gewesen und dient unter Umständen nicht der adäquaten Analyse des beschriebenen Zusammenhangs.

Im Gegensatz zu diversen Voruntersuchungen^{82,103} konnten Diabetes oder weibliches Geschlecht weder für postinterventionelles Fieber noch für fieberhafte HWI zwischen den Interventionen als Risikofaktoren festgestellt werden. Der Anteil an weiblichen Patientinnen war mit 47% nah an dem weiblichen Anteil in der Normalbevölkerung von 50,66%¹⁸⁴. Diabetes hatte in der vorliegenden Studie eine Prävalenz von 19%, also eine deutlich höhere als in der Normalbevölkerung. Diese betrug im Jahr 2019 ca. 10% wie die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) notiert.¹⁸⁵ Da sowohl Diabetes als auch das weibliche Geschlecht als Risikofaktoren bei unkomplizierten Harnwegsinfekten gelten,^{80,103} wäre der Nachweis eines solchen Zusammenhanges auch in dieser Studie denkbar gewesen. Die geringen Fallzahlen (20 Fälle postinterventionelles Fieber, 72 Fälle fieberhafter HWI zwischenzeitlich, Tabelle 5) könnten hier erneut der Grund gewesen sein. Darüber hinaus könnte der DJ-Katheter als einliegender Fremdkörper alleinig schon so sehr das Risiko erhöhen, dass andere Faktoren kaum noch eine Rolle spielen.

In der Literatur wird beschrieben, dass die bakterielle Kolonisation der DJ-Katheter mit zunehmender Liegedauer ansteigt.⁶¹ In der vorliegenden Studie war die Liegedauer der Stents für keines der Outcomes ein Risikofaktor. Bei der angesprochenen Studie wurden 250 Personen nach dem Einsetzen eines DJ-Katheters betrachtet.⁶¹ Die Anzahl an untersuchten Eingriffen ist also in dieser Arbeit deutlich höher gewesen und das Patientengut war ebenfalls unterschiedlich, da nicht Langzeitversorgte untersucht wurden. Eine direkte Vergleichbarkeit ist also auch hier nicht möglich. Es bleibt zu klären, inwiefern die Immunantwort und die einhergehende Entwicklung eines HWI durch die chronische bakterielle Kontamination bei DJ-Katheter-Dauerversorgung verändert wird.

In den Analysen bezüglich des Outcomes „Resistenzentwicklung“ zeigten beide Analysen (Tabellen 8 und 9), dass zunehmendes Alter der Patienten und Patientinnen mit der Häufigkeit der Nachweise von

erworbenen Resistenzen (Definition, siehe Unterpunkt 5.10., Seiten 39 und 40) korreliert. Dies ist konkordant zur Literatur, da auch hier vor allem Personen, die älter als 65 Jahre oder jünger als 1 Jahr waren, Infektionen mit resistenten Keime aufweisen.¹⁸⁶ Auch Garcia et al. konnten bei der Untersuchung von antibiotischen Resistenzen bei *Staphylococcus aureus* feststellen, dass bei älteren Probandinnen und Probanden mehr Resistenzen vorlagen.¹⁸⁷ Die Autoren nennen in ihren Analysen jedoch keine Erklärung für ihre Ergebnisse. In einer monozentrischen, retrospektiven Studie von MacVane et al. wurden die Urinkulturen von 2345 Patientinnen und Patienten, die wegen eines HWI hospitalisiert wurden, analysiert.¹⁸⁸ Es konnte festgestellt werden, dass in den Urinkulturen der Erkrankten, die innerhalb von 30 Tagen erneut aufgenommen wurden, die Raten an Resistenzen gegen Cefazolin von 24,4% auf 63,6% ($p=0.004$) und gegen Cefepim von 8,7% auf 27,6% ($p=0,05$) stiegen.¹⁸⁸ In der genannten Arbeit wurde jedoch nicht die Frage nach begünstigenden Faktoren für die Zunahme der Resistenzen behandelt.

Ein Grund für eine erhöhte Rate an erworbenen Resistenzen beim älteren Teil des Kollektivs, der hier vorliegenden Studie, könnte sein, dass ältere Patientinnen und Patienten bereits mehr antibiotische Behandlungen erhalten haben könnten. Denkbar wäre auch eine geringere oder verlangsamte Ausscheidung von uropathogenen Keimen, aufgrund einer geringeren Trinkmenge bei älteren Patienten. Bestätigen lassen sich diese Vermutungen durch diese Studie nicht.

Nennenswert ist, dass eine onkologische Indikation in der multivariaten Analyse mit einer verminderten Anzahl an erworbenen Resistenzen einhergeht (OR = 0,3253, $p = 0,0390$, Tabelle 9). Eine genaue Erklärung hierfür lässt sich aus den Daten nicht ableiten. Es könnte beispielsweise daran liegen, dass onkologisch Vorerkrankte zumeist durch regelmäßige Nachuntersuchungen und Wiedervorstellungen an eine Klinik angebunden sind und daher HWI frühzeitiger diagnostiziert und möglicherweise adäquater behandelt werden können. Es liegen aktuell

keine Studien vor, mit welchen man den festgestellten Zusammenhang vergleichen könnte.

Die anderen 6 Faktoren hatten auf das Outcome „Resistenzentwicklung“ keinen signifikanten Effekt.

Zusammenfassend lässt sich zu diesem Zeitpunkt nur schwer sagen, ob die niedrige Anzahl an statistisch signifikanten Werten durch die geringe Gruppengröße beziehungsweise die geringe Anzahl an Fällen von postoperativem Fieber zu erklären ist oder ob tatsächlich keiner der ausgewählten Faktoren eine protektive oder prädisponierende Auswirkung auf die Ausbildung eines febrilen Harnwegsinfektes bei DJ-Katheter-Dauerversorgung hat.

8. Schlussfolgerung

Die Risiken, welche mit einer DJ-Katheter-Dauerversorgung verbunden sind, sind von großer Bedeutung für die moderne Urologie, da DJ-Katheter hier einen hohen Stellenwert haben. Eine besondere Patientengruppe sind die „DJ-Katheter-Dauerträgerinnen und -träger“, denn es handelt sich hierbei um urologisch multimorbide Patientinnen und Patienten, welche speziell betrachtet werden sollten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in diesem Patientenkollektiv gegenüber der Normalbevölkerung eine erhöhte Prävalenz für afebrile und febrile Harnwegsinfekte vorlag. Ein hohes Risiko nach den DJ-Katheter-assoziierten Interventionen einen postoperativen, fieberhaften Harnwegsinfekt zu entwickeln, konnte jedoch nicht in der Studienpopulation festgestellt werden. Die Interventionen verliefen standardisiert und meistens komplikationslos. Es wurde auf eine möglichst geringe Manipulation, eine sterile Arbeitsweise und eine Kombination mit einer adäquaten, antibiotischen Behandlung, beispielsweise einer perioperative *single-shot* Antibiose, geachtet. Postinterventionell zeigten sich keine lebensgefährlichen, septischen Krankheitsbilder oder Todesfälle. Die Infekte verliefen mild bis moderat. Bei insgesamt wenigen Fällen von postoperativen, fieberhaften Harnwegsinfekten konnte die Frage nach der optimalen Antibiotika-Therapie bei DJ-Katheter-assoziierten Eingriffen nicht endgültig beantwortet werden. Eine *single-shot* Antibiose scheint jedoch in den meisten Fällen ausreichend zu sein, um fieberhafte Harnwegsinfekte zu vermeiden. Es konnte kein klinisch relevanter Faktor identifiziert werden, welcher sich protektiv oder prädisponierend auf die Entstehung eines febrilen Harnwegsinfektes auswirkt.

Die aktuellen Ergebnisse konnten zeigen, dass die Durchführung von DJ-Katheter-assoziierten Eingriffen in der Klinik für Urologie mit nur wenig Komplikationen einhergehen und die antibiotische Therapie sich an empirischen Empfehlungen orientiert. Wege die internen oder generellen Abläufe in der modernen Urologie weiter zu optimieren, konnten nicht aufgedeckt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Mosayyebi A, Manes C, Carugo D, Somani BK. Advances in Ureteral Stent Design and Materials. *Curr Urol Rep*. 2018;19(5):35. doi:10.1007/s11934-018-0779-y.
2. Dirk Manski. *Urologielehrbuch.de: Ausgabe 2020: 15. aktualisierte Auflage*. Manski, Dirk; 2020.
3. Ahallal Y, Khallouk A, El Fassi MJ, Farih MH. Risk factor analysis and management of ureteral double-j stent complications. *Rev Urol*. 2010;12(2-3):e147-51.
4. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol*. 1978;120(6):678-681.
5. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 3rd ed. Burlington: Elsevier Science; 2012.
6. Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP. *Urinary Tract Stone Disease*. London: Springer-Verlag London Limited; 2011.
7. Tunney MM, Keane PF, Jones DS, Gorman SP. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials*. 1996;17(15):1541-1546.
8. Roy P. Finney, inventor. Externally grooved ureteral stent. US4307723A.
9. Donald L. Anderson, Jr. James T. Maerzke, inventor. Spiral ureteral stent. US4813925A.
10. Mucksavage P, Pick D, Haydel D, et al. An in vivo evaluation of a novel spiral cut flexible ureteral stent. *Urology*. 2012;79(3):733-737. doi:10.1016/j.urology.2011.10.062.
11. Stoller ML, Schwartz BF, Frigstad JR, Norris L, Park JB, Magliochetti MJ. An in vitro assessment of the flow characteristics of spiral-ridged and smooth-walled JJ ureteric stents. *BJU Int*. 2000;85(6):628-631. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00489.x.
12. Patel U, Kellett MJ. Ureteric drainage and peristalsis after stenting studied using colour Doppler ultrasound. *Br J Urol*. 1996;77(4):530-535.

13. Olweny EO, Portis AJ, Sundaram CP, et al. Evaluation of a chronic indwelling prototype mesh ureteral stent in a porcine model. *Urology*. 2000;56(5):857-862.
14. Dunn MD, Portis AJ, Kahn SA, et al. Clinical effectiveness of new stent design: randomized single-blind comparison of tail and double-pigtail stents. *J Endourol*. 2000;14(2):195-202. doi:10.1089/end.2000.14.195.
15. Hildebrandt P, Sayyad M, Rzany A, Schaldach M, Seiter H. Prevention of surface encrustation of urological implants by coating with inhibitors. *Biomaterials*. 2001;22(5):503-507.
16. Laube N, Kleinen L, Bradenahl J, Meissner A. Diamond-like carbon coatings on ureteral stents--a new strategy for decreasing the formation of crystalline bacterial biofilms? *J Urol*. 2007;177(5):1923-1927. doi:10.1016/j.juro.2007.01.016.
17. Campbell EJ, O'Byrne V, Stratford PW, et al. Biocompatible surfaces using methacryloylphosphorylcholine laurylmethacrylate copolymer. *ASAIO J*. 1994;40(3):M853-7.
18. Minardi D, Cirioni O, Ghiselli R, et al. Efficacy of tigecycline and rifampin alone and in combination against *Enterococcus faecalis* biofilm infection in a rat model of ureteral stent. *J Surg Res*. 2012;176(1):1-6. doi:10.1016/j.jss.2011.05.002.
19. Lo J, Lange D, Chew BH. Ureteral Stents and Foley Catheters-Associated Urinary Tract Infections: The Role of Coatings and Materials in Infection Prevention. *Antibiotics (Basel)*. 2014;3(1):87-97. doi:10.3390/antibiotics3010087.
20. Soria F, Morcillo E, Serrano A, et al. Evaluation of a New Design of Antireflux-biodegradable Ureteral Stent in Animal Model. *Urology*. 2018;115:59-64. doi:10.1016/j.urology.2018.02.004.
21. Oliver R, Wells H, Traxer O, et al. Ureteric stents on extraction strings: a systematic review of literature. *Urolithiasis*. 2018;46(2):129-136. doi:10.1007/s00240-016-0898-1.
22. Ozturk H. Facilitate Stent Removal: Magnetic DJ Stent. *Urol Case Rep*. 2017;11:55-56. doi:10.1016/j.eucr.2016.11.021.

23. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 1953;39(5):368-376. doi:10.3109/00016925309136722.
24. Carrafiello G, Coppola A, Marchi G de, et al. Trans-Urethral Ureteral Stent Replacement Technique (TRUST): 10-Year Experience in 1168 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(4):610-617. doi:10.1007/s00270-017-1854-3.
25. Nabi G, Cook J, N'Dow J, McClinton S. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(7593):572. doi:10.1136/bmj.39119.595081.55.
26. Redan JA, McCarus SD. Protect the ureters. *JSLs.* 2009;13(2):139-141.
27. Mangus RS, Haag BW. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant.* 2004;4(11):1889-1896. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00595.x.
28. Sabih A, Leslie SW. *StatPearls: Complicated Urinary Tract Infections.* Treasure Island (FL); 2019.
29. Benoit G, Blanchet P, Alexandre L, Charpentier B. Insertion of a Double Pigtail Ureteral Stent for the Prevention of Urological Complications in Renal Transplantation: A Prospective Randomized Study. *J Urol.* 1996;156(3):881-884. doi:10.1016/S0022-5347(01)65647-7.
30. Nicol DL, P'ng K, Hardie DR, Wall DR, Hardie IR. Routine use of Indwelling Ureteral Stents in Renal Transplantation. *J Urol.* 1993;150(5 Part 1):1375-1379. doi:10.1016/S0022-5347(17)35783-X.
31. Netto NR, Ikonomidis J, Zillo C. Routine ureteral stenting after ureteroscopy for ureteral lithiasis: is it really necessary? *J Urol.* 2001;166(4):1252-1254.
32. Ambani SN, Faerber GJ, Roberts WW, Hollingsworth JM, Wolf JS. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. *J Endourol.* 2013;27(5):549-553. doi:10.1089/end.2012.0414.
33. Ordonez M, Hwang EC, Borofsky M, Bakker CJ, Gandhi S, Dahm P. Ureteral stent versus no ureteral stent for ureteroscopy in the management of renal and ureteral calculi. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012703. doi:10.1002/14651858.CD012703.pub2.
34. Pavlovic K, Lange D, Chew BH. Stents for malignant ureteral obstruction. *Asian J Urol.* 2016;3(3):142-149. doi:10.1016/j.ajur.2016.04.002.

35. Mahoney PF, Rowlands B, Brooks A. *ABC of Tubes, Drains, Lines and Frames*. Hoboken: Wiley; 2009. ABC series.
36. Hanno PM, Guzzo TJ, Malkowicz SB, Wein AJ. *Penn Clinical Manual of Urology E-Book: Expert Consult - Online*. 2nd. Saunders; 2014.
37. Mohan-Pillai K, Keeley FX, Moussa SA, Smith G, Tolley DA. Endourological management of severely encrusted ureteral stents. *J Endourol*. 1999;13(5):377-379. doi:10.1089/end.1999.13.377.
38. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ, Regan JD, Hood CG, Kavanagh PV. Complications of ureteral stent placement. *Radiographics*. 2002;22(5):1005-1022. doi:10.1148/radiographics.22.5.g02se081005.
39. Gibbons RP. Gibbons ureteral stents. *Urol Clin North Am*. 1982;9(1):85-88.
40. Slaton JW, Kropp KA. Proximal ureteral stent migration: an avoidable complication? *J Urol*. 1996;155(1):58-61.
41. Venkatesan N, Shroff S, Jayachandran K, Doble M. Polymers as ureteral stents. *J Endourol*. 2010;24(2):191-198. doi:10.1089/end.2009.0516.
42. Jiang J, Zhu F, Jiang Q, Wang L. Extraction of a long-forgotten ureteral stent by ureteroscopic pneumatic lithotripsy. *Chin Med J*. 2004;117(9):1435-1436.
43. Yenicesu M, Aydur E, Yildirim I, Yenicesu F, Seckin B. A long-forgotten indwelling ureteral stent in a renal transplant patient. *Transplant Proc*. 2004;36(5):1395-1397. doi:10.1016/j.transproceed.2004.05.077.
44. Lai D, He Y, Dai Y, Li T, Chen M, Li X. A long-forgotten indwelling single-J stent in a transplant kidney. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24 Suppl 2:S152-4.
45. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):177-183. doi:10.1016/j.ajic.2003.08.005.
46. Goto T, Nakame Y, Nishida M, Ohi Y. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(3-4):227-31; discussion 237-9.
47. Desgrandchamps F, Moulinier F, Daudon M, Teillac P, Le Duc A. An in vitro comparison of urease-induced encrustation of JJ stents in human urine. *BJU Int*. 1997;79(1):24-27. doi:10.1046/j.1464-410X.1997.02775.x.

48. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435-464.
doi:10.1146/annurev.mi.41.100187.002251.
49. Tenke P, Köves B, Nagy K, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.* 2012;30(1):51-57. doi:10.1007/s00345-011-0689-9.
50. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284. doi:10.1038/nrmicro3432.
51. Zumstein V, Betschart P, Albrich WC, et al. Biofilm formation on ureteral stents - Incidence, clinical impact, and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14408. doi:10.4414/smw.2017.14408.
52. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int.* 2000;86(8):935-941.
53. Elwood CN, Lo J, Chou E, et al. Understanding urinary conditioning film components on ureteral stents: profiling protein components and evaluating their role in bacterial colonization. *Biofouling.* 2013;29(9):1115-1122.
doi:10.1080/08927014.2013.829049.
54. Lange D, Bidnur S, Hoag N, Chew BH. Ureteral stent-associated complications--where we are and where we are going. *Nat Rev Urol.* 2015;12(1):17-25. doi:10.1038/nrurol.2014.340.
55. Stickler DJ. Bacterial biofilms and the encrustation of urethral catheters. *Biofouling.* 1996;9(4):293-305. doi:10.1080/08927019609378311.
56. Yasuda H, Ajiki Y, Koga T, Yokota T. Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(1):138-141. doi:10.1128/aac.38.1.138.
57. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 2005;13(1):34-40.
doi:10.1016/j.tim.2004.11.010.
58. Hall CW, Mah T-F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):276-301. doi:10.1093/femsre/fux010.
59. Paick SH, Park HK, Oh S-J, Kim HH. Characteristics of bacterial colonization and urinary tract infection after indwelling of double-J ureteral stent. *Urology.* 2003;62(2):214-217.

60. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Awadi KA. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004;18(9):891-896. doi:10.1089/end.2004.18.891.
61. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Awadi KA, et al. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion. *J Urol.* 2002;167(3):1334-1337.
62. Scotland KB, Lange D. Prevention and management of urosepsis triggered by ureteroscopy. *Res Rep Urol.* 2018;10:43-49. doi:10.2147/RRU.S128071.
63. Pengfei S, Yutao L, Jie Y, et al. The results of ureteral stenting after ureteroscopic lithotripsy for ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2011;186(5):1904-1909. doi:10.1016/j.juro.2011.06.066.
64. Ozgur BC, Ekici M, Yuceturk CN, Bayrak O. Bacterial colonization of double J stents and bacteriuria frequency. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29(12):658-661. doi:10.1016/j.kjms.2013.01.017.
65. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97-132; quiz 133-4; discussion 96.
66. Cruse PJ, Foord R. The Epidemiology of Wound Infection: A 10-Year Prospective Study of 62,939 Wounds. *Surgical Clinics of North America.* 1980;60(1):27-40. doi:10.1016/S0039-6109(16)42031-1.
67. Mortzevai A, Eberli D, Susler T. *Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transurethralen Eingriffen.* Universimed. 2015.
68. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73(6):385-388.
69. Abbott JE, Han A, McDonald M, Lakin C, Sur RL. Are antibiotics necessary during routine cystoscopic stent removal? *Transl Androl Urol.* 2016;5(5):784-788. doi:10.21037/tau.2016.08.13.
70. R Fünfstück, S Helbig, W Hofmann et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und zum Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten.

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. Accessed May 9, 2019.
71. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol*. 2007;51(4):1100-11; discussion 1112. doi:10.1016/j.eururo.2006.08.012.
72. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-654. doi:10.1086/427507.
73. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMcp1104429.
74. G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, A. Pilatz, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Accessed July 25, 2022.
75. AWMF e.V. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: Leitlinien-Detailansicht. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>. Accessed January 9, 2022.
76. Johansen TEB, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:64-70. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009.
77. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209. doi:10.1002/14651858.CD001209.pub2.
78. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):9-16.

79. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
80. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr.* 2015;3(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0003-2012.
81. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
82. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis--from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:51-57. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.007.
83. Wagenlehner FME, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol.* 2013;20(10):963-970. doi:10.1111/iju.12200.
84. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/26_12.pdf?__blob=publicationFile. Accessed May 15, 2022.
85. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1:S1-4. doi:10.1086/318850.
86. Gastmeier P, Fätkenheuer G. Infektiologie: Dilemma mit Begriffen und Zahlen. *Deutsches Aerzteblatt.* 2015;(15):674-675. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/169106/Infektiologie-Dilemma-mit-Begriffen-und-Zahlen>. Accessed October 7, 2019.
87. Vonberg R-P, Behnke M, Rüden H, Gastmeier P. Kosten durch Harnwegsinfektionen in Deutschland. Eine Hochrechnung der Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems. *Urologe A.* 2008;47(1):54-58. doi:10.1007/s00120-007-1597-x.
88. Gokula RM, Smith MA, Hickner J. Emergency room staff education and use of a urinary catheter indication sheet improves appropriate use of foley catheters. *Am J Infect Control.* 2007;35(9):589-593. doi:10.1016/j.ajic.2006.12.004.

89. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-660. doi:10.1038/nrurol.2010.190.
90. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
91. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-761. doi:10.1097/CCM.0b013e318232db65.
92. Brunkhorst FM. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis -- Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2006;41(1):43-44. doi:10.1055/s-2005-921227.
93. Hagel S, Brunkhorst F. Sepsis. *Intensivmed*. 2011;48(1):57-73. doi:10.1007/s00390-010-0249-3.
94. Wagenlehner FME, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest*. 2008;38 Suppl 2:45-49. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02008.x.
95. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):230-235. doi:10.2337/dc10-0421.
96. Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha U-S, Cho Y-H. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother*. 2013;19(6):1102-1108. doi:10.1007/s10156-013-0632-7.
97. Blackmur JP, Maitra NU, Marri RR, Housami F, Malki M, McIlhenny C. Analysis of Factors' Association with Risk of Postoperative Urosepsis in Patients Undergoing Ureteroscopy for Treatment of Stone Disease. *J Endourol*. 2016;30(9):963-969. doi:10.1089/end.2016.0300.
98. Martov A, Gravas S, Etemadian M, et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis

- from the CROES URS global study. *J Endourol.* 2015;29(2):171-180.
doi:10.1089/end.2014.0470.
99. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227-241.
100. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):27-41. doi:10.1016/j.mcna.2010.08.023.
101. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S457-66.
doi:10.1093/cid/cir112.
102. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007;4(12):e329. doi:10.1371/journal.pmed.0040329.
103. Wilke T, Boettger B, Berg B, et al. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(8):1015-1023. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.08.021.
104. Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Davis TME. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2005;48(7):1288-1291. doi:10.1007/s00125-005-1794-3.
105. Garg V, Bose A, Jindal J, Goyal A. Comparison of Clinical Presentation and Risk Factors in Diabetic and Non-Diabetic Females with Urinary Tract Infection Assessed as Per the European Association of Urology Classification. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(6):PC12-4.
doi:10.7860/JCDR/2015/14177.6029.
106. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AIM. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2222-2227. doi:10.1001/archinte.166.20.2222.
107. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010;184(2):564-569.
doi:10.1016/j.juro.2010.03.139.

108. Lundstedt A-C, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1227-1234. doi:10.1086/512620.
109. Hawn TR, Scholes D, Li SS, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS ONE.* 2009;4(6):e5990. doi:10.1371/journal.pone.0005990.
110. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1177-1182. doi:10.1086/315827.
111. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20-27.
112. La Rosette J de, Denstedt J, Geavlete P, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014;28(2):131-139. doi:10.1089/end.2013.0436.
113. Yamashita S, Kohjimoto Y, Higuchi M, Ueda Y, Iguchi T, Hara I. Postoperative Progress after Stone Removal Following Treatment for Obstructive Acute Pyelonephritis Associated with Urinary Tract Calculi: A Retrospective Study. *Urol J.* 2019. doi:10.22037/uj.v0i0.4847.
114. Shigemura K, Kitagawa K, Nomi M, Yanagiuchi A, Sengoku A, Fujisawa M. Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients by with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: a retrospective study. *World J Urol.* 2019. doi:10.1007/s00345-019-02743-5.
115. Shigemura K, Tanaka K, Osawa K, Arakawa S, Miyake H, Fujisawa M. Clinical factors associated with shock in bacteremic UTI. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):653-657. doi:10.1007/s11255-013-0449-4.
116. Tal S, Guller V, Levi S, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect.* 2005;50(4):296-305. doi:10.1016/j.jinf.2004.04.004.

117. Hollenbeck BK, Schuster TG, Faerber GJ, Wolf JS. Safety and efficacy of same-session bilateral ureteroscopy. *J Endourol.* 2003;17(10):881-885. doi:10.1089/089277903772036190.
118. Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N, Satoh M. Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones. *Urolithiasis.* 2016;44(3):257-262. doi:10.1007/s00240-015-0816-y.
119. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):103-115. doi:10.1016/j.idc.2010.11.005.
120. Cai T, Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria in recurrent UTI - to treat or not to treat. *GMS Infect Dis.* 2017;5:Doc09. doi:10.3205/id000035.
121. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
122. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287(20):2701-2710.
123. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610. doi:10.1542/peds.2011-1330.
124. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307(8):463-468. doi:10.1056/NEJM198208193070802.
125. van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Spelt IC, et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect.* 2010;60(2):114-121. doi:10.1016/j.jinf.2009.11.008.
126. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18-23. doi:10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0.
127. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of

- Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
128. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Wagenlehner FM. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(11):1047-1063. doi:10.1080/14787210.2016.1236685.
129. van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*. 2001;57(6):1068-1072.
130. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1655-1661. doi:10.1093/cid/civ696.
131. Minocha A. Probiotics for preventive health. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(2):227-241. doi:10.1177/0884533608331177.
132. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto et al. Guidelines on Guidelines on Urological Infections. https://uroweb.org/wp-content/uploads/17_Urological-infections_LR-II.pdf. Accessed May 9, 2019.
133. Christiaens TCM, Meyere M de, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, Maeseneer JM de. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002;52(482):729-734.
134. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2009;58(2):91-102. doi:10.1016/j.jinf.2008.12.009.
135. Karve S, Ryan K, Peeters P, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in patients with complicated urinary tract infection. *J Infect*. 2018;76(2):121-131. doi:10.1016/j.jinf.2017.11.001.
136. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-413. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012.
137. G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. EAU Guidelines on Urological

- Infections 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>. Accessed January 9, 2022.
138. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(2):351-367. doi:10.1128/MMBR.00067-15.
139. Leistner R, Schröder C, Geffers C, Breier A-C, Gastmeier P, Behnke M. Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):255.e1-5. doi:10.1016/j.cmi.2014.07.015.
140. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:49-52.
141. Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):63.e1-63.e5. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.019.
142. Tönshoff B, Beetz R. Antibiotische Dauerprophylaxe bei Harnwegsinfektionen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2007;155(3):242-251. doi:10.1007/s00112-007-1471-3.
143. Cunha BA, Cunha CB, Lam B, et al. Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1213-1216. doi:10.1007/s10096-017-2911-1.
144. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20181026.pdf>. Accessed September 15, 2019.
145. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen -

Anwendungsbeschränkungen.

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20190408.pdf>. Accessed September 15, 2019.

146. G. Bonkat, R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. EAU Guidelines on Urological Infections 2017. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Accessed September 15, 2019.
147. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858-873.
148. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
149. Park JM, Bloom DA. The pathophysiology of UPJ obstruction. Current concepts. *Urol Clin North Am*. 1998;25(2):161-169.
150. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):72-87. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.06.
151. Raditic DM. Complementary and integrative therapies for lower urinary tract diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015;45(4):857-878. doi:10.1016/j.cvsm.2015.02.009.
152. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):194.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.04.003.
153. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):143-150. doi:10.1016/j.mayocp.2011.10.006.
154. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res*. 2013;33(8):595-607. doi:10.1016/j.nutres.2013.05.018.

155. Pérez-Giraldo C, Rodríguez-Benito A, Morán FJ, Hurtado C, Blanco MT, Gómez-García AC. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643-646.
156. Schulz-Stübner S, ed. *Repetitorium Krankenhaushygiene, hygienebeauftragter Arzt und ABS-beauftragter Arzt*. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin: Springer; 2017. <http://www.springer.com/>.
157. IMP Innovative Medical Produkte Handelsgesellschaft mbH. Produkte für die Urologie. <https://imp-medical.de/wp-content/uploads/blaetterkataloge/IMP-Katalog-DE>. Accessed July 12, 2020.
158. IMP Innovative Medical Produkte Handelsgesellschaft mbH. IMP Medical Website. <https://www.imp-medical.de>. Accessed July 12, 2020.
159. UROTECH GmbH. Urovision-Urotech Website. <https://www.urovision-urotech.de/?lang=en>. Accessed July 12, 2020.
160. UROTECH GmbH. YELLOW-STAR Double-J Ureteral Stent-Set. <https://www.urovision-urotech.de/katalog/ureteral-stents/yellow-star/?lang=en>. Accessed July 12, 2020.
161. Ringel A, Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. *Eur Urol*. 2000;38(1):41-44. doi:10.1159/000020250.
162. Damiano R, Oliva A, Esposito C, Sio M de, Autorino R, D'Armiento M. Early and late complications of double pigtail ureteral stent. *Urol Int*. 2002;69(2):136-140. doi:10.1159/000065563.
163. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367-370. doi:10.1038/nature12171.
164. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1328-1334. doi:10.1056/NEJM199310283291808.
165. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. Accessed May 15, 2022.
166. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA - A One Health response.

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>. Accessed May 15, 2022.
167. *Germap 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch; Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2016.
 168. Dellamonica P. Cefuroxime axetil. *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4(1):23-36. doi:10.1016/0924-8579(94)90061-2.
 169. Kees F, Lukassek U, Naber KG, Grobecker H. Comparative investigations on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Arzneimittelforschung*. 1991;41(8):843-846.
 170. Moltzahn F, Haeni K, Birkhäuser FD, Roth B, Thalmann GN, Zehnder P. Peri-interventional antibiotic prophylaxis only vs continuous low-dose antibiotic treatment in patients with JJ stents: a prospective randomised trial analysing the effect on urinary tract infections and stent-related symptoms. *BJU Int*. 2013;111(2):289-295. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11592.x.
 171. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*. 2002;113(1):14-19. doi:10.1016/S0002-9343(02)01055-0.
 172. Shabeena KS, Bhargava R, Manzoor M, Mujeeburahiman M. Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann*. 2018;10(1):71. doi:10.4103/UA.UA_158_17.
 173. Ben-Meir D, Golan S, Ehrlich Y, Livne PM. Characteristics and clinical significance of bacterial colonization of ureteral double-J stents in children. *J Pediatr Urol*. 2009;5(5):355-358. doi:10.1016/j.jpuro.2009.01.001.
 174. Werner G. Current Trends of Emergence and Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci. In: Pana M, ed. *Antibiotic Resistant Bacteria - A Continuous Challenge in the New Millennium*. InTech; 2012.
 175. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(11-12):1387-1400. doi:10.1007/s00103-012-1564-6.

176. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-1354. doi:10.1007/s00103-012-1549-5.
177. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Current Issues in Molecular Biology*. 2015. doi:10.21775/cimb.017.011.
178. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/ESBL/ESBL_28_07.pdf?__blob=publicationFile. Accessed May 15, 2022.
179. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology*. 2012;79(2):266-269. doi:10.1016/j.urology.2011.09.040.
180. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):127-131. doi:10.1016/j.ejim.2012.11.006.
181. Grier WR, Kratimenos P, Singh S, Guaghan JP, Koutroulis I. Obesity as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):952-956. doi:10.1177/0009922815617974.
182. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic ; report of a WHO Consultation ; [1999, Geneva]*. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO technical report series; 894.
183. Statistisches Bundesamt [Destatis] - Zentraler Auskunftsdienst. Body-Mass-Index (im Durchschnitt und Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen (in Prozent))Geschlecht, Body-Mass-Index. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=57055935&nummer=434&p_sprache=D&p_inds p=-&p_aid=3432355#SOURCES. Accessed March 31, 2020.

184. Statistisches Bundesamt [Destatis] - Zentraler Auskunftsdienst. Bevölkerungsstand. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html;jsessionid=15AF97DA5A92972054858242641C5DC1.internet8732. Accessed March 31, 2020.
185. Esther Jacobs WR. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf.
186. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(1):56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
187. Garcia A, Delorme T, Nasr P. Patient age as a factor of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*. 2017;66(12):1782-1789. doi:10.1099/jmm.0.000635.
188. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Demography and burden of care associated with patients readmitted for urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(5):517-524. doi:10.1016/j.jmii.2014.04.002.

10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation von prädisponierenden und protektiven Faktoren zur Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfekten bei DJ-Katheter-Dauerversorgung

in der Klinik für Urologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Wael Yaseen Khoder mit Unterstützung durch Dr. Séverine Banek ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

11. Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Wael Yaseen Khoder bedanken. Dafür, dass er mir dieses Thema überließ und mir während der gesamten Zeit wertvolle Unterstützung bot. Sein kompetenter Rat hat mir bei der Erstellung dieser Dissertation sehr geholfen.

Auch bei Dr. Séverine Banek möchte ich mich bedanken. Ihre Erfahrung bei der Sammlung und Auswertung der Daten kamen mir sehr zugute.

Für das Vertrauen der beiden und die Möglichkeit frei und selbstständig zu arbeiten, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Zudem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, welche mich durch das Studium, die Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit und den Beginn meiner Facharztweiterbildung liebevoll begleitet hat.