

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Retrospektive Untersuchung zum Einfluss einer diagnostischen Intervention auf die mikrobielle Kontaminationsrate von Mittelstrahlurin

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Horst Michael Patzek
aus Ludwigshafen am Rhein

promoviert am: 14. April 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. L. Biehl
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Jantsch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Priv.-Doz Dr. Lena Biehl

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Planung der Studie erfolgte durch Priv.-Doz. Dr. Lena Biehl und Dr. Sarah Walker mit meiner Beteiligung. Die Durchführung der Studie erfolgte in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden mikrobiologische Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Uniklinik Köln von Frau Dr. Sarah Walker erarbeitet und mir zur Verfügung gestellt.

Die auf der Krankenstation der Klinik für Innere Medizin I der Uniklinik Köln durchgeführten Untersuchungen habe ich unter Aufsicht der jeweiligen StationsärztInnen und in Zusammenarbeit mit dem Studienpersonal des Studienzentrums 2 für Infektiologie der Uniklinik Köln vorgenommen.

Die zugrunde liegenden PatientInnen Daten wurden durch mich aus dem System „ORBIS“ und der digitalen PatientInnenkurve „Meona“ mit Hilfe des webbasierten Umfrageprogramms Questback (www.clinicalsurveys.net) in eine von mir erstellte Datenbank überführt. Die Prüfung der Vollständigkeit des klinischen Datensatzes erfolgte durch mich mit Unterstützung von Priv.-Doz. Dr. Lena Biehl und Dr. Sarah Walker.

Für die Substudie habe ich gemeinsam mit Alina Rüb der Arbeitsgruppe Klinische Mikrobiomforschung die DNA aus den Urinproben extrahiert. Die Sequenzierung und bioinformatische Analyse erfolgte durch die MitarbeiterInnen der AG Klinische Mikrobiomforschung, insbesondere durch Dr. Fedja Farowski.

Die statistische Analyse wurde von mir eigenständig unter Einsatz des Programmes SPSS Version 29.0.2.0 (Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu

Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Basel, den 01.10.2025

Unterschrift:

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Priv.-Doz. Dr. Lena Biehl für ihre fachliche und herzliche Unterstützung seit Beginn der Planung über die Durchführung dieser Studie bis hin zur Betreuung der Dissertationsschrift bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Sarah Walker aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Uniklinik Köln, die zur Initiierung und Auswertung der Studie maßgeblich beigetragen hat.

Des Weiteren danke ich dem Team des Studienzentrums 2 der Infektiologie der Uniklinik Köln für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie sowie der Aufarbeitung der Daten.

Ich bedanke mich außerdem bei allen ärztlichen KollegInnen der Klinik I für Innere Medizin sowie dem gesamten Pflegepersonal und dem Team des Patientenservice der Station 15.1 und der Ebene 16.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern – meiner Mutter Andrea Wichmann für ihre moralische Stärke sowie meinem verstorbenen Vater Dipl. Ing. Hans Günter Patzek, dessen Vorbild und bedingungsloser Rückhalt zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann Maximilian Patzek nicht nur für das Korrekturlesen, sondern auch für seine Ratschläge, seine Geduld und seine unermüdliche Unterstützung bedanken.

Danke, dass es dich gibt.

Meinen Eltern und Max

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Resistenzentwicklung und deren Bedeutung für die vorliegende Arbeit	10
2.2. Harnwegsinfektionen (HWI)	12
2.2.1. Epidemiologie	12
2.2.2. Infektionsweg	13
2.2.3. Klinik	14
2.2.4. Urin-Diagnostik bei Verdacht auf HWI	14
2.2.5. Typische Uropathogene	16
2.2.6. Therapie von PatientInnen mit HWI	17
2.3. Herausforderung in der Diagnostik von HWI	19
2.3.1. Stellenwert der Diagnostik	19
2.3.2. Bedeutung des Mittelstrahlurins	19
2.4. Motivation und Zielsetzung	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1. Studiendesign	22
3.2. Interventionsmaßnahmen	23
3.3. Datenerhebung und -auswertung	23
3.4. Endpunkte	25
3.5. Subgruppe	25
3.6. Fallzahlkalkulation und statistische Analyse	26
3.7. Ethikvotum	27
4. ERGEBNISSE	28
4.1. PatientInnen	28

4.2.	Indikationsstellung	29
4.3.	Kontamination	33
4.4.	Nachgewiesene Erreger	34
4.4.1.	Symptomunabhängige Erregerverteilung	35
4.4.2.	Erregerverteilung bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen	37
4.4.3.	Erregerverteilung ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen	39
4.4.4.	Erregerverteilung bei nicht kontaminierten Urinkulturen	41
4.5.	Primäre und sekundäre Endpunkte	42
4.6.	Ergebnisse der Peezy™ Subgruppe	45
5.	DISKUSSION	49
5.1.	Primärer Endpunkt	49
5.2.	Vergleich zu anderen Studien	50
5.3.	Epidemiologie	51
5.4.	Erregerspektrum	51
5.5.	Indikationsstellung	53
5.6.	Subgruppe	54
5.7.	Limitationen	55
5.8.	Klinische Relevanz	56
5.9.	Ausblick	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	58
7.	ANHANG	63
7.1.	Abbildungsverzeichnis	63
7.2.	Tabellenverzeichnis	64
7.3.	Schulungsmaterial	65
7.3.1.	Anleitung zur Entnahme von Mittelstrahlurin	65
7.3.2.	Anleitung zur Urinentnahme im Rahmen der Subgruppe	66

Abkürzungsverzeichnis

ESBL	<i>engl.</i> Extended-Spectrum Beta-Lactamase
EU	Erststrahlurin
FUO	<i>engl.</i> fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)
HWI	Harnwegsinfektion
ISI	<i>engl.</i> Improving Diagnosis of Severe Infections in Immunocompromised Patients (Verbessern der Diagnose schwerer Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten)
KBE/ml	Koloniebildende Einheiten pro Milliliter
MRSA	<i>engl.</i> Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MU	Mittelstrahlurin
PatientInnen	Patientinnen und Patienten
QIIME 2	<i>engl.</i> Quantitative Insights Into Microbial Ecology (Quantitative Einblicke in die mikrobielle Ökologie 2)

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat den Einfluss kurzzeitig implementierter Interventionen auf die Reduktion von Kontaminationsraten von Mittelstrahlurinkulturen bei stationären PatientInnen untersucht. Im Rahmen dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden an der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln insgesamt 854 Urinkulturen aus drei verschiedenen Kohorten analysiert. Durch sowohl strukturelle als auch instruktive Maßnahmen sollte eine Reduktion der Kontaminationsrate erreicht werden. Zu diesen Maßnahmen zählte neben der Schulung von ärztlichem sowie pflegerischem Personal auch die standardisierte Aufklärung der PatientInnen zur korrekten Entnahme von Mittelstrahlurin.

Trotz dieser gezielten Maßnahmen konnte keine signifikante Reduktion der Rate an kontaminierten Urinkulturen zwischen den Kohorten erzielt werden. Die Untersuchung offenbarte jedoch deutliche Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen symptomatischen und asymptomatischen PatientInnen – ein Aspekt, der in vorherigen Arbeiten bislang nicht abgebildet wurde. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von klinisch sinnvoll interpretierbaren mikrobiologischen Befunden im Zusammenhang mit entnommenen Urinkulturen.

In einer Subgruppenanalyse untersuchten wir zudem, ob hinsichtlich der Kontamination ein Unterschied in der Gewinnung von Erst- oder Mittelstrahlurin besteht. Im Großteil der verglichenen Proben zeigten sich voneinander abweichende Erreger. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft jedoch stark eingeschränkt.

Die Ergebnisse unterstreichen die Relevanz einer präzisen Indikationsstellung, der kontinuierlichen Schulung des medizinischen Personals sowie der klinischen Interpretation mikrobiologischer Befunde im Rahmen des Diagnostic Stewardship.

2. Einleitung

2.1. Resistenzentwicklung und deren Bedeutung für die vorliegende Arbeit

Durch Bakterien ausgelöste Infektionen werden typischerweise mit Antibiotika behandelt. Ziel ist die Hemmung des Stoffwechsels der zu behandelnden Mikroorganismen, wodurch deren Weiterleben oder Vermehrung verhindert werden soll.

Die moderne Ära der Antibiotika begann mit der Entdeckung von Penicillin durch Sir Alexander Fleming im Jahr 1928. Er bemerkte zufällig, dass eine Schimmelpilzart namens *Penicillium notatum* eine bakterienabtötende Substanz produzierte, welche er Penicillin nannte. Seitdem haben Antibiotika die moderne Medizin transformiert und viele Leben gerettet (1).

Nachdem Antibiotika erfolgreich isoliert und für den klinischen Einsatz entwickelt worden waren, wurden sie erstmals in den 1940er Jahren zur Behandlung schwerer Infektionen verschrieben. Insbesondere bei der Kontrolle von bakteriell bedingten Infektionen bei Soldaten im Zweiten Weltkrieg fand Penicillin einen breiten Einsatz (2).

Obwohl die Penicillinresistenz 1940 bereits vor der Marktzulassung beschrieben wurde, erfolgte zwei Jahre später die Zulassung für den klinischen Einsatz von Penicillin (vgl. Tabelle 1). Daraufhin entwickelte sich durch penicillinasebildende Staphylokokken die Penicillinresistenz zu einem erheblichen Problem. Die Entwicklung und der Einsatz von Beta-Lactam-Antibiotika sollten dem entgegensteuern (3).

Antimikrobielle Wirkstoffgruppe	Marktzulassung	Erstbeschreibung Resistenz
Penicilline	1942	1940
Aminoglykoside	1944	1946
Tetrazykline	1950	1951
Makrolide	1952	1953
Glykopeptide	1956	1957
Chinolone	1962	1963
Cephalosporine	1964	1964
Carbapeneme	1985	1983
Oxazolidinone	2000	1999
Lipopeptide	2003	2005

Tabelle 1: Antibiotisch wirksame Substanzen und deren Resistenzentwicklung (modifiziert nach Liss BJ)

Im Jahr 1960 wurde in London durch Patricia Jevons die erste Methicillin-Resistenz in einer Kultur von *Staphylococcus aureus* identifiziert (4). Zwei Jahre später folgte der Ausbruch von methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) in einer Kinderklinik in Carshalton (UK) (5).

Im Anschluss wurde Vancomycin ab 1972 zur Behandlung von Methicillinresistenzen sowohl bei *Staphylococcus aureus* als auch bei koagulase-negativen Staphylokokken in der klinischen Praxis etabliert. Allerdings entwickelten sich ebenfalls Vancomycinresistenzen (6). Neue Ansatzpunkte zur Bekämpfung von Bakterien wurden gesucht und Antibiotika unterschiedlicher Wirkweisen in den Markt eingeführt (Vgl. Tab.1), jedoch traten auch gegen diese schließlich Resistenzen auf.

Antibiotikaresistenzen haben nicht nur einen individuellen Einfluss auf die Behandlung, sondern auch starke sozioökonomische Auswirkungen. Allein im Jahr 2022 wurden die zusätzlichen Kosten in der Europäischen Union, die durch Antibiotikaresistenzen entstanden sind, mit 1,5 Milliarden Euro beziffert (7). Denn durch Antibiotikaresistenzen kommt es nicht nur zu längeren Krankenhausaufenthalten, sondern auch zu häufigeren Arztbesuchen und durch Komplikationen hervorgerufene Mehrkosten in der medizinischen Behandlung (7). Des Weiteren wird durch den Verlust der Arzneimittelwirksamkeit die Indikation für kostenintensivere oder nicht ausreichend wirksame alternative Medikamente gestellt (8).

Zu den Ursachen von Antibiotikaresistenzen im klinischen Alltag werden mangelndes Wissen oder diagnostische Unsicherheit genannt (10, 11). Beides kann zu einer übermäßig häufigen prophylaktischen sowie therapeutischen Nutzung von Antibiotika oder zu fehlerhafter Anwendung etwa durch Unterdosierung führen (9).

Vor diesem Hintergrund stellt der sachgemäße Gebrauch und Einsatz, aber auch schon die korrekte Indikationsstellung zur Verwendung von Antibiotika wichtige Grundpfeiler zur Verhinderung von Resistenzen dar. Im Falle von Harnwegsinfektionen (HWI) führen eine Anamnese und die Anwendung von diagnostischen Untersuchungen zur Indikationsstellung von Antibiotika. Die vorliegende Arbeit hat eine Maßnahme zur Optimierung der Indikationsstellung von HWI untersucht. Die Arbeit beschreibt damit einen Anwendungsfall von Diagnostic Stewardship als Teil des Antimicrobial Stewardship. Damit sind Bestrebungen gemeint, den Antibiotikaeinsatz insbesondere angesichts stetig zunehmender Resistenzen rationaler zu gestalten.

2.2. Harnwegsinfektionen (HWI)

2.2.1. Epidemiologie

HWI können sowohl Männer als auch Frauen jeder Altersklasse betreffen, treten jedoch häufiger bei Frauen auf. 60 % aller Frauen leiden mindestens einmal im Leben an einer symptomatischen HWI (20).

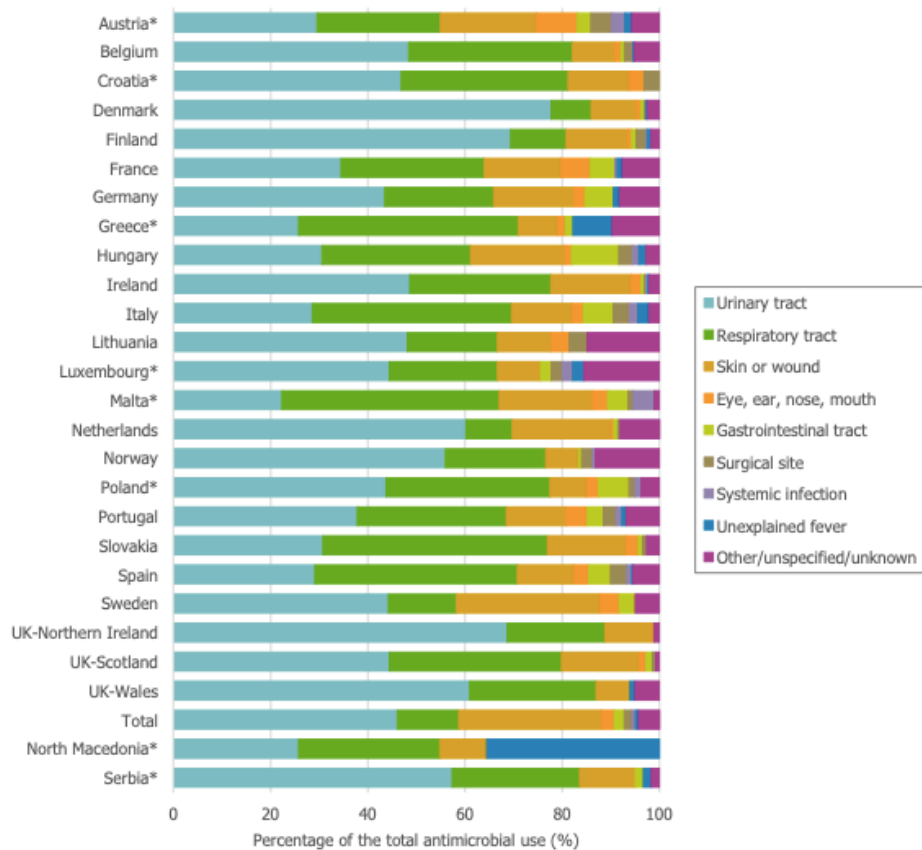
Chronisch rezidivierende HWI, die entweder mindestens zwei Mal in sechs Monaten oder drei Mal in zwölf Monaten auftreten, haben eine Inzidenz von bis zu 5 % (21).

Die Häufigkeit von HWI in den einzelnen Altersgruppen unterscheidet sich deutlich. So fällt eine zweigipflige Prävalenz auf: Frauen im dritten Lebensjahrzehnt und Frauen jenseits des 70. Lebensjahres sind am häufigsten betroffen (22).

Einen erheblichen Risikofaktor für eine symptomatische HWI stellt das weibliche Geschlecht dar. Anatomisch bedingt gibt es bei Frauen zwei Ursachen für das häufigere Eindringen von Bakterien in die Blase. Zum einen haben Frauen eine kürzere Harnröhre als Männer, und zum anderen liegt der Bereich des Perineums näher an der Harnröhrenöffnung als beim Mann. Zudem unterliegen Frauen starken hormonellen Zyklen, welche sich auf die Vaginalschleimhaut auswirken. Niedrige vaginale Östrogenspiegel insbesondere vor und während der Menstruation begünstigen durch Atrophie der Vaginalschleimhaut und Veränderungen des pH-Werts die Entstehung einer HWI durch aufsteigende Bakterien (23). Dieser Mechanismus kann auch von außen zum Beispiel durch spermizide Kontrazeptiva wie Scheidendiaphragmen oder Scheidenzäpfchen herbeigeführt werden (24).

Des Weiteren stellt stattgehabter Sexualverkehr für Frauen einen Risikofaktor für das Aufsteigen von Bakterien in der Harnröhre dar. Nicht nur die mechanische Einbringung und die damit verbundene Schleimhautreizung, sondern auch die kurzfristige Veränderung der Vaginalflora erweisen sich als Risikofaktoren für eine HWI (25).

HWI stellen eine häufige Indikation für den Gebrauch von Antibiotika dar. Etwa 13 % aller Antibiotikaverordnungen im ambulanten Setting in Deutschland sind auf HWI zurückzuführen (18). In Pflegeeinrichtungen fallen laut einer europäischen Erhebung sogar etwa 34 % des Therapieeinsatzes und 74 % der Prophylaxen auf den Gebrauch von Antibiotika zur Behandlung oder Verhinderung einer HWI (19). Abbildung 1 zeigt den Anteil an HWI an allen antibiotisch behandelten Infektionen in Europa. Dabei sind Harnwegsinfektionen in fast allen Ländern die Erkrankung mit dem höchsten Anteil an den antibiotischen Verordnungen (19).



* Poor or very poor national representativeness of the LTCF sample; No data for Cyprus and Czechia.

Abb. 1: Antibiotikaverbrauch nach Land in Relation zur Diagnose

2.2.2. Infektionsweg

Die Pathogenese einer HWI besteht in den meisten Fällen aus einer aufsteigenden Infektion. Bakterien, die in den meisten Fällen aus dem Darm stammen, gelangen durch Schmierinfektionen über die Harnröhrenöffnung in das Urogenitalsystem und steigen, entgegengesetzt dem Harnfluss, retrograd auf. Dadurch kann zunächst eine Entzündung der Harnblase (Zystitis) entstehen. Im Weiteren kann es durch die aufsteigende Infektion in das Nierenbeckenkelchsystem zu einer Pyelonephritis kommen und bei systemischer Infektion zu einer Urosepsis (26).

Einen weiteren Infektionsweg stellt die absteigende Infektion dar. Iatrogen durch kathetergestützte Eingriffe oder durch bereits bestehende Infektionen der Nieren können sich Erreger entlang des Urins in Richtung Blase ausbreiten. Weitaus seltener sind hämatogene Infektionen oder Infektionen, welche durch zystorektale Fistelbildung bedingt sind.

Um eine Infektion erfolgreich auszulösen, müssen die Bakterien zunächst die körpereigene Immunabwehr überwinden. Dazu zählen der Urinstrom in den ableitenden Harnwegen, das Urothel, welches eine Anhaftung erschwert, sowie IgA-Antikörper, die der Anhaftung der

Erreger auf der Oberfläche des Urothels entgegenwirken. Infektionsunterstützende Mechanismen der Bakterien selbst wiederum sind die Kapselbildung, die Produktion von Hämolyysin zur Lyse von roten Blutzellen sowie die Ausbildung von Pili, also fadenförmigen Zellorganellen, die dem Anhaften der Bakterien am Oberflächengewebe der Harnwege dienen (27, 28). Insbesondere in den Eingängen der Vagina, der Harnblase, den Harnleitern und dem Nierenbeckenkelchsystem ist die Rezeptorendichte der Pili besonders hoch (29).

2.2.3. Klinik

HWI werden je nach Eigenschaften des betroffenen Patienten / der betroffenen Patientin in unkomplizierte und komplizierte Verlaufsformen eingeteilt. Zudem unterscheidet man je nach anatomischer Lage der Infektion Zystitis oder Urethritis in den unteren Harnwegen oder Pyelonephritis in den oberen Harnwegen. Typische Symptome der unteren HWI können Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang oder Schmerzen oberhalb der Symphyse sein. Hinweisend für eine obere HWI können wiederum Symptome wie Flankenschmerzen, Nierenlagerklopfeschmerzen oder Fieber $>38\text{ °C}$ sein (22, 30).

Auch unspezifische Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen können auf eine bestehende Pyelonephritis hindeuten, wobei diese nicht gleichzeitig auftreten müssen (22, 31).

Komplizierte HWI sind per definitionem durch strukturelle oder funktionelle Anomalien des Harntraktes charakterisiert. Zu diesen Anomalien zählen Ureterabgangsstenosen, Harnleiter- bzw. Nierensteine, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Restharnbildung und einliegende Katheter. Auch werden das männliche Geschlecht, ein veränderter Metabolismus im Rahmen einer Schwangerschaft, eines Diabetes Mellitus, einer verringerten Immunantwort bei HIV oder unter Zytostatika-Therapie als Faktoren für eine komplizierte HWI gezählt. Damit verbunden sind Erreger hoher Virulenz und Resistenz, was eine effektive antibiotische Therapie häufig erschwert (22, 32).

Kürzlich wurde auf europäischer Ebene eine neue Klassifikation mit Einteilung in lokalisierte in Abgrenzung zu systemischen HWI eingeführt, die die Klassifikation in kompliziert versus unkompliziert eventuell in Zukunft ablösen wird. Aktuell ist diese Einteilung jedoch noch nicht in der Praxis implementiert (52).

2.2.4. Urin-Diagnostik bei Verdacht auf HWI

2.2.4.1. Teststreifen

Eine erste orientierende Maßnahme zur Detektion einer HWI, die kostengünstig und leicht umsetzbar ist, stellen Teststreifen dar. Hierbei wird primär das Vorliegen von Nitrit bzw. Leukozyten-Esterasen betrachtet.

Einige Bakterien (z. B. *Escherichia coli* – kurz *E. coli*, Klebsiellen) sind in der Lage, mit Hilfe des Enzyms Nitrat-Reduktase Nitrat zu Nitrit umzuwandeln. Ein positiver Nachweis von Nitrit im Urin kann somit ein Hinweis auf nitritbildende Bakterien sein. Ein positiver Test setzt jedoch eine Bakterienkonzentration aus einer Urinprobe mit einer Blasenverweildauer von mindestens vier Stunden voraus. Die Anwendung dieses Tests bei kürzerer Blasenverweildauer, etwa durch Pollakisurie, birgt die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses (22, 33).

Neben den nitritbildenden Bakterien gibt es zudem auch nicht-nitritbildende Bakterien (z. B. Pseudomonaden, Enterokokken, Staphylokokken), die durch diesen Test nicht erfasst werden (22).

Bei frisch untersuchtem Urin besitzt der Nachweis von Nitrit zwar mit etwa 80 % eine hohe Spezifität, jedoch mit etwa 40 % nur eine geringe Sensitivität (22).

Umgekehrt verhält es sich beim Nachweis der Leukozyten-Esterase im Urin. Diese ist ein Enzym, welches von den meisten weißen Blutzellen im Rahmen der bakteriellen Immunabwehr gebildet und freigesetzt wird. Infektionen im Genitalbereich können den Nachweis von Leukozyten-Esterase im Urin ungünstig im Sinne eines falsch positiven Ergebnisses beeinflussen. Daher ist der Nachweis von Leukozyten-Esterase mit etwa 90 % zwar sehr sensitiv, jedoch mit etwa 45 % nicht besonders spezifisch (22).

Die genannten Schwächen einer Untersuchung mittels Teststreifen lassen darauf schließen, dass diese nicht zur alleinigen Diagnosestellung einer HWI geeignet ist. Im Hinblick auf die weiterführende Diagnostik gibt die Probe mittels Teststreifen lediglich einen ersten Hinweis im klinischen Alltag (vgl. Tab. 2).

Teststreifenergebnis	Diagnosestellung
Nitrit positiv, Leukozyten-Esterase positiv <i>oder</i> Nitrit positiv, Leukozyten-Esterase negativ <i>oder</i> Leukozyten-Esterase positiv, Blut positiv	HWI sehr wahrscheinlich, keine weitere Diagnostik
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase positiv	HWI wahrscheinlich
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase negativ	HWI weniger wahrscheinlich

*Tabelle 2: Mögliche Interpretation der Teststreifenergebnisse
(modifiziert nach dem Leitlinienprogramm DGU, 2017)*

2.2.4.2. Mikroskopie

Bisherige Übersichtsarbeiten ergaben, dass der Stellenwert der Mikroskopie in der Diagnostik der HWI schwer zu beurteilen ist. Hierbei spielen die Heterogenität der Studien und insbesondere auch die Tatsache eine Rolle, dass das Ergebnis stark von der untersuchenden Person abhängt (34). Daher wird diese Untersuchung nicht routinemäßig zur Diagnostik von HWI genutzt.

2.2.4.3. Urinkultur (Mikrobiologie)

Goldstandard bei der Diagnosestellung einer HWI stellt die mikrobiologische Untersuchung einer Mittelstrahlurinprobe mittels Nährböden dar. Hierdurch sind eine semiquantitative Keimzahlbestimmung, ein Hemmstofftest, die Erregerdifferenzierung und die Antibiotika-Resistenzbestimmung möglich (22, 35). Es bestehen unterschiedliche Indikationen zur Durchführung einer Urinkultur. Das alleinige Vorhandensein einer asymptomatischen Bakteriurie stellt hierbei keine Indikation dar (36, 37).

Folgende symptomatische PatientInnengruppen weisen eine Indikation für die Entnahme einer Urinkultur auf (22):

- Patientinnen mit rezidivierenden HWI
- Schwangere Patientinnen mit akuter unkomplizierter Zystitis
- Nach durchgeführter Antibiotikatherapie bei sowohl unkomplizierter Zystitis als auch Pyelonephritis in der Schwangerschaft
- Sowohl schwangere als auch nicht schwangere Frauen mit unkomplizierter Pyelonephritis ohne sonstige Begleiterkrankungen
- Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
- Verdacht auf nosokomiale HWI
- Fieber oder Sepsis unklarer Genese

Die Ergebnisse der kulturellen Untersuchung des Mittelstrahlurins werden quantitativ im mikrobiologischen Befund dargestellt. Eine Keimzahl von $\leq 10^3$ KBE/ml legt hierbei die Vermutung nahe, dass es sich bei der Urinprobe eher um eine Kontamination als eine tatsächliche Infektion handelt (22).

2.2.5. Typische Uropathogene

Der häufigste Erreger von HWI ist *E. coli*. Dieses Enterobakterium ist gramnegativ, anaerob und besitzt spezifische Adhäsionsfaktoren für das Übergangsepithel der Blase und der Ureteren und haftet somit in besonderem Maße am Urothel (38). Außerdem sind Stämme von *E. coli* in der Lage, Biofilme zu bilden, welche Abwehrmechanismen gegen körpereigene

Granulozyten oder Antibiotika besitzen (39). *E. coli* kommt als Kommensale fast ausschließlich im Dickdarm beim Menschen vor und ist Teil des natürlichen Mikrobioms ebenda.

Weitere Bakterien, welche ebenso unkomplizierte HWI verursachen (vgl. Abb. 2), sind *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus saprophyticus* (39).

Häufig wird nicht nur ein Erreger isoliert nachgewiesen, sondern es kommt zum Nachweis einer Mischflora im Mittelstrahlurin. Dabei ist zu beachten, dass nicht jeder Erreger ursächlich für eine HWI ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei dem häufig auftretenden gleichzeitigen Nachweis von *E. coli*, Enterokokken und Gruppe-B-Streptokokken (GBS) *E. coli* als alleiniges Uropathogen Symptome einer unkomplizierten HWI auslösen konnte. Bereits der Nachweis einer Konzentration von 10^2 KBE/ml im Mittelstrahlurin von *E. coli* ist mit einem positiven prädiktiven Wert von 93 % hoch signifikant für eine gleichzeitige bakterielle Besiedlung der Blase. Hingegen ist der isolierte Nachweis von GBS oder Enterokokken im Mittelstrahl bei keiner Konzentration hinweisend auf eine HWI (40).

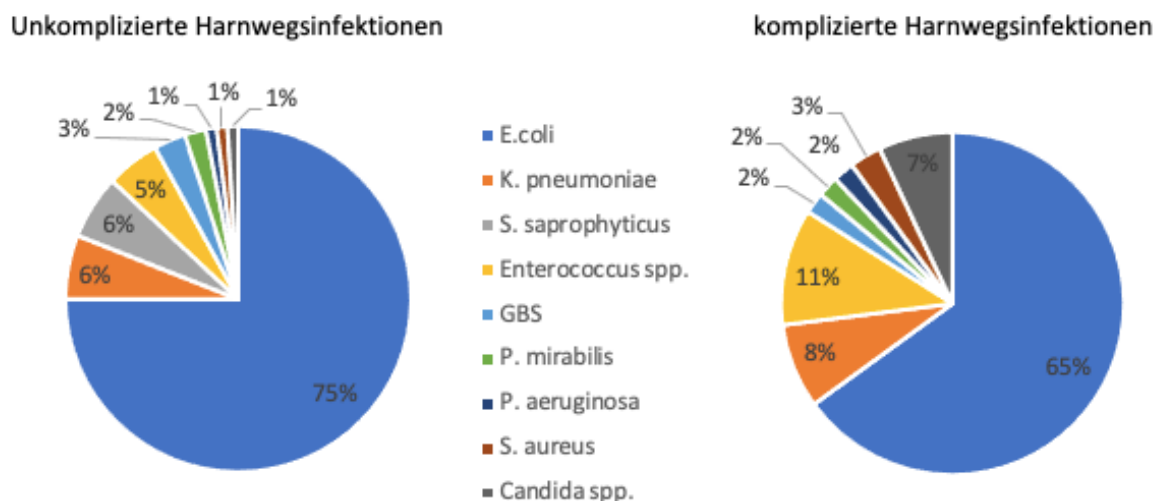


Abb. 2: Erregernachweis bei Harnwegsinfektionen (%)

2.2.6. Therapie von PatientInnen mit HWI

2.2.6.1. Unkomplizierte HWI

Die Indikation zur Empfehlung eines Antibiotikums besteht bereits bei einer akuten unkomplizierten Zystitis. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Antibiotikaresistenzen wurden jedoch in den letzten Jahren auch nicht-antibiotische Strategien untersucht, die zur Empfehlung von nicht-steriodalen Antirheumatika (NSAR) in der Behandlung von Patientinnen, die leichte bis mittelgradige Symptome einer HWI aufweisen, als Alternative zur empfohlen werden (22). Gágyor et al. konnten in einer randomisierten Studie mit 484 Patientinnen zeigen, dass die einmalige Einnahme von Fosfomycin im Vergleich zur dreitägigen Einnahme von Ibuprofen lediglich die Symptomatik im Schnitt um einen Tag

verkürzte (41). Die Rate an Rezidiven war hierdurch nicht erhöht. Es zeigte sich jedoch ein geringgradiger und nicht signifikanter Anstieg an Fällen mit Pyelonephritis im Verlauf, insbesondere bei Frauen im Ibuprofen-Arm, die zu Beginn der Studie sehr starke Beschwerden angaben. Entsprechend sollte die Gabe von NSAR als Alternative zu Antibiotika ausführlich mit den PatientInnen abgewogen werden (41).

Für die Wahl eines Antibiotikums sollte zur Verbesserung der PatientInnen-Adhärenz ein oral verfügbares Präparat gewählt werden, dessen Einnahme zwischen einem und fünf Tagen liegt. Unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums und der lokalen Antibiotikaempfindlichkeit werden aktuell Fosfomycin, Nitrofurantoin und Pivmecillinam gleichermaßen empfohlen. Bei diesen Wirkstoffen sind insbesondere die geringe Resistenzentwicklung und die niedrige Anzahl an Nebenwirkungen, vor allem in Bezug auf die Darmflora, hervorzuheben.

Obwohl Trimethoprim steigende Resistenzzahlen zeigt, wird es in Regionen mit einer *E. coli*-Resistenzrate von bis zu maximal 20 % weiterhin eingeschränkt empfohlen (22).

Die unkomplizierte Pyelonephritis erhält hingegen uneingeschränkt die Empfehlung zur antibiotischen Therapieeinleitung. Hierbei sind, abgesehen von *S. saprophyticus*, ähnliche Erreger wie bei der Zystitis zu erwarten. Bei ambulanten PatientInnen mit mild ausgeprägter Symptomatik werden perorale Präparate wie Cefpodoxim, Ciprofloxacin sowie Levofloxacin empfohlen. Ersteres ist auf Grund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der Resistenzlage zu bevorzugen. Bei stationär betreuten PatientInnen mit schwerer Verlaufsform wird die intravenöse Gabe empfohlen. Zu diesem Zwecke können Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin verwendet werden, wobei sich die Empfehlung auch hierbei deutlich gegen die Fluorchinolone und für die Cephalosporine richtet. Die Therapie sollte sich über einen Zeitraum von fünf bis zehn Tagen erstrecken (22).

2.2.6.2. Komplizierte HWI

Komplizierte Zystitiden sowie komplizierte Pyelonephritiden werden häufiger stationär behandelt. Die Behandlungsdauer beträgt zwischen einer und zwei Wochen und hängt stark von dem klinischen Bild der PatientInnen ab. Präparate erster Wahl sind Cefotaxim, Ceftriaxon und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Ciprofloxacin und Levofloxacin. Mittel zweiter Wahl sind Piperacillin/Tazobactam und Meropenem, wobei letzteres bevorzugt gegeben wird, wenn ein ESBL-bildender Erreger vermutet wird (42).

ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*) bezeichnet Enzyme, welche von einigen Bakterien sezerniert werden und dadurch ein breites Spektrum von Beta-Laktam-Antibiotika unwirksam machen können.

Stolidis-Claus et al. konnten in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2023 eine Rate an ESBL-Bildnern bei *E. coli*-Stämmen in ihrer Stichprobengesamtheit von 5,8 % bestimmen (43).

2.3. Herausforderung in der Diagnostik von HWI

2.3.1. Stellenwert der Diagnostik

Auf Grund der hohen Fallzahlen von HWI und damit einhergehend häufigen Verschreibungen von Antibiotika fällt der sachgemäßen Diagnostik von HWI eine besondere Rolle zu (12, 18).

Bei einem Großteil an Fällen mit eindeutiger Symptomatik werden in aktuellen Leitlinien keine weiteren Untersuchungen, insbesondere keine weitere Urinkultur empfohlen.

Welche Auswirkung bereits die falsche Indikationsstellung zur Einleitung der Diagnostik einer HWI haben kann, zeigten Yin et al. im Jahr 2014. Im Rahmen dieser Studie wurde festgestellt, dass von 403 PatientInnen in einer internistischen Notaufnahme 62 % einen Urinstreifentest durchgeführt haben. Von diesen PatientInnen hatten jedoch 84 % keine Symptome einer HWI. Dies wiederum führte zum Verschreiben von nicht benötigten Antibiotika und der Risikoerhöhung für die Entstehung von Resistenzen (13).

Häufig kommt es auch durch eine unsachgemäße Durchführung der Mittelstrahlurinentnahme zu Kontaminationen der Urinkulturen während der Präanalytik (14). Diese Kontaminationen beruhen zumeist auf Erregern, welche sich in der distalen Urethra bzw. auf dem äußeren Genital befinden. Dieser Umstand kann sowohl eine verzögerte Diagnostik als auch inadäquate Antibiotikatherapien zur Folge haben (15).

Während die Antibiotikatherapie historisch gesehen sehr erfolgreich bei der Kontrolle von HWI war, bedrohen hohe Rückfallraten und zunehmende antimikrobielle Resistenz von Uropathogenen die Wirksamkeit dieser Behandlungen erheblich (16). Bereits im vergangenen Jahrzehnt zeigte sich eine zunehmende Antibiotikaresistenz bei den uropathogenen Stämmen des *E. coli* Sequenztyp 131 (ST131) weltweit. Diese Stämme zeichnen sich durch hohe Resistenzraten gegenüber mehreren Antibiotika aus und sind immer häufiger Ursache für die ambulant erworbene HWI (17).

2.3.2. Bedeutung des Mittelstrahlurins

In der klinischen Praxis wird davon ausgegangen, dass der Mittelstrahlurin dem Erststrahlurin bei der mikrobiologischen Diagnostik der HWI überlegen ist. Allerdings gibt es hierzu widersprüchliche Daten, wie auch in der Arbeit von Collins et al. (2020) diskutiert wird (48). Im Rahmen einer Substudie wollten wir diese Annahme weiter überprüfen, um einen genaueren Vergleich der beiden Methoden vorzunehmen.

In unserer Studie wurde der Mittelstrahlurin betrachtet. Durch die Verwendung des Mittelstrahlurins sollen lediglich die für die Pathogenese ursächliche Erreger detektiert werden

und die Kontamination so gering wie möglich gehalten werden. Der Mittelstrahlurin ist eine Urinprobe aus der laufenden Miktion etwa drei Sekunden nach Einsetzen der Miktion.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren aufgeführt, die wesentlich zur Kontamination einer Mittelstrahlurinprobe und somit zum Einsatz eines nicht notwendigen Antibiotikums führen können.

Die Entnahme der Mittelstrahlurinprobe sollte vom ersten Morgenurin und vor Beginn einer Antibiotikatherapie erfolgen. Mögliche Hemmstoffe können zwar detektiert werden, geben jedoch keinen Aufschluss auf die vor Therapiestart vorhandene Erregerkonzentration (36).

Idealerweise liegen zwischen Probengewinn und letzter Miktion mehr als vier Stunden. Somit sollte eine aussagekräftige Konzentration an Bakterien in der Probe vorliegen. Um möglichst wenig Kontamination durch Hautkeime zu erlangen, sollte der meatus urethrae externus der Frau bzw. die glans penis des Mannes vorab mit Wasser gereinigt werden. Zusätzlich sollten Frauen die Labien während der Probenentnahme möglichst spreizen. Der Behälter sollte möglichst steril sein und die Hände der Anwenderin bzw. des Anwenders zuvor mit Seife gereinigt werden.

Die Probe sollte direkt im Anschluss laborchemisch untersucht werden. Ist dies nicht möglich, sollte sie zwischen 2 °C und 8 °C gekühlt und am darauffolgenden Tag mit aufgeführtem Hinweis untersucht werden (22, 35).

2.4. Motivation und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war die Reduktion der Kontaminationsraten durch verbesserte Urindiagnostik und damit einen gezielteren Einsatz von Antibiotika.

Im Rahmen der Studie stand zunächst sowohl die Evaluation als auch die Verbesserung der Indikationsstellung im Vordergrund. Unwissenheit trägt nachweislich dazu bei, dass ein Antibiotikum fälschlicherweise verabreicht wird (10). Durch Aufklärung und Schulung sollte diese Wissenslücke geschlossen werden.

Ein weiterer Fokus lag auf der Evaluation und Verbesserung der Urinprobengewinnung. Pflegekräften kommt in dem Prozess der Mittelstrahlurinentnahme im stationären Setting eine besondere Bedeutung zu. Sie können erheblichen Einfluss auf die Qualität der Urinentnahme nehmen, da sie in engem Kontakt mit den PatientInnen stehen. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist ein fundiertes Wissen über die korrekte Mittelstrahlurinentnahme (44) und deren Bedeutung für den klinischen Alltag. Die relevanten Inhalte wurden den Pflegekräften im Rahmen dieser Studie durch Schulung vermittelt (15).

Des Weiteren hängt die korrekte Gewinnung des Mittelstrahlurins von der Kenntnis der PatientInnen hierüber ab. Diese Informationsvermittlung sollte nicht nur durch geschultes Personal, sondern auch durch detaillierte Anleitungen zur Mittelstrahlurinentnahme erfolgen. Durch die Verwendung von Piktogrammen können sprachliche Barrieren reduziert werden. Den Erfolg einer solchen verbesserten PatientInneninformation und die Bedeutung des Kenntnisstandes der PatientInnen über eine korrekte Mittelstrahlurinentnahme zeigten Eley et al. Sie konnten mit Hilfe der durchgeführten Intervention eine Reduktion der Kontaminationsrate von 40 % auf 25 % erreichen (45).

Um sowohl die Indikationsstellung als auch die Probengewinnung von Mittelstrahlurin zu verbessern, wurde diese retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Dabei wurden drei Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Ziel war es, die Effekte von Schulungen des medizinischen Personals sowie zusätzlichen Maßnahmen, etwa eine genaue Anleitung und die Verwendung steriler Urinbecher, auf die Kontaminationsrate von Urinkulturen zu evaluieren.

Schließlich haben wir noch in einer Substudie von 17 PatientInnen untersucht, ob die Mittelstrahlurindiagnostik der des Erststrahls hinsichtlich der geringeren Kontaminationsraten tatsächlich überlegen ist. Dadurch ist eine Evaluation der Kontaminationsraten in beiden Proben und somit ein genauerer Vergleich der beiden Methoden möglich.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

An drei peripheren, internistischen Stationen der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln wurden in dieser monozentrischen Beobachtungsstudie retrospektiv drei Kohorten untersucht. Die Stationen behandeln vorrangig hämato-onkologische PatientInnen, aber auch infektiologisch und zu geringerem Anteil rheumatologisch erkrankte PatientInnen. Ziel der Studie war es, die Effektivität einer Diagnostic Stewardship-Maßnahme zu bewerten, die durch Schulungen des Pflegepersonals und der PatientInnen zur Reduktion der Kontaminationsrate von Urinkulturen führen sollte.

Die Studie umfasste drei Beobachtungszeiträume (vgl. Abb. 3):

1. **Baseline-Kohorte** (April 2020 - Oktober 2020): Basisbeobachtungszeitraum zur Erfassung der Ausgangskontaminationsrate vor der Intervention.
2. **Erste Kohorte** (April 2021 - Oktober 2021): Beobachtungszeitraum nach Schulungsmaßnahmen des ärztlichen Personals zur Häufigkeit von Kontaminationen und unnötigen Antibiotikagaben. Diesbezüglich erfolgten Hinweise zur verbesserten Dokumentation klinischer Beschwerden.
3. **Zweite Kohorte** (November 2021 – Mai 2022): Beobachtungszeitraum nach Schulung des pflegerischen Personals zur korrekten Probengewinnung sowie nach Einführung weiterer Maßnahmen, einschließlich der Bereitstellung von schriftlichen und bildlichen Anleitungen für die PatientInnen sowie dem Einsatz steriler Urinbecher.

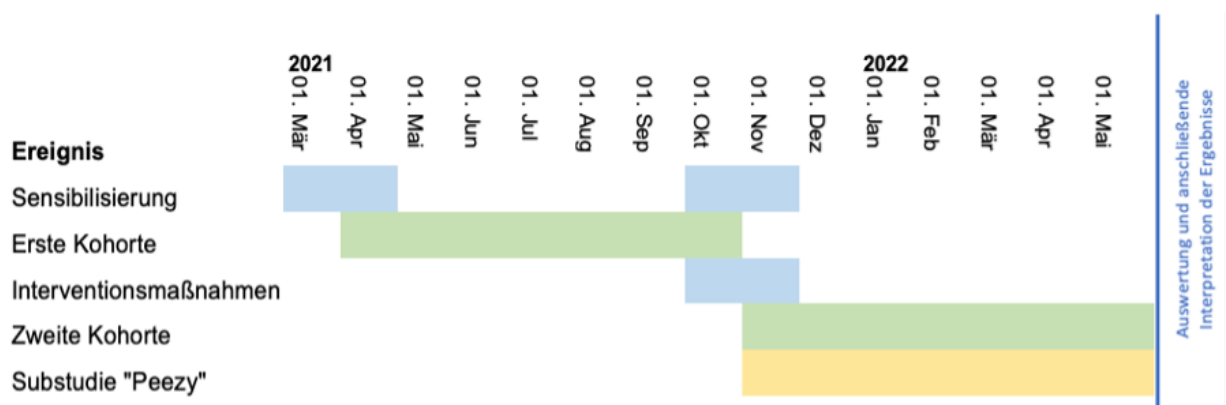


Abb. 3: Gantt-Chart Studienverlauf im Zeitraum vom 01.03.2021 bis 31.05.2022

3.2. Interventionsmaßnahmen

Um eine Reduktion der Kontaminationsrate zu erzielen, wurden folgende Interventionsmaßnahmen ergriffen:

1. Schulung des ärztlichen Personals: Vor Beginn der ersten Kohorte wurden die Ärzte und Ärztinnen der beteiligten Stationen via Mailverteiler und mit Kurzpräsentationen während ärztlicher Besprechungen zur genauen Dokumentation der Indikation einer Urinkultur und den dazu passenden klinischen Beschwerden geschult. Ziel war es, die Sensibilität für unnötige Antibiotikaverordnungen zu erhöhen. Um die Kontinuität zu gewährleisten, wurde das ärztliche Personal in regelmäßigen Abständen über interne Kommunikationskanäle an die Maßnahmen erinnert.
2. Schulung des Pflegepersonals: Vor Beginn der zweiten Kohorte wurden umfassende Schulungen für das Pflegepersonal auf Station durchgeführt. Diese Schulungen fanden in Kleingruppen statt und zielten darauf ab, das Wissen über die korrekte Mittelstrahlurinentnahme zu vertiefen. Die Pflegekräfte erhielten detaillierte Anweisungen und praktische Demonstrationen zur korrekten Entnahme des Mittelstrahlurins.
3. PatientInnenaufklärung: Zu Beginn der zweiten Kohorte wurde in jedem Badezimmer eine Anleitung mit leicht verständlichen Piktogrammen zur korrekten Durchführung der Mittelstrahlurinentnahme angebracht (s. 7.3.1). Auf diese Weise sollte die Schulungsrate gesteigert werden. Der wichtigste Hinweis, den Urin erst nach 3 Sekunden aufzufangen, wurde zusätzlich auf Russisch, Türkisch und Englisch hinzugefügt. In regelmäßigen Abständen wurde überprüft, ob die Hinweisschilder weiterhin korrekt angebracht waren.
4. Einsatz steriler Urinbecher: Um das Risiko einer Kontamination weiter zu minimieren, wurden während der zweiten Kohorte zusätzlich zu den Schulungsmaßnahmen sterile, einzelverpackte Urinbecher verwendet. Die herkömmlichen Urinbecher waren in der Vergangenheit vor dem Probensammeln anderweitig verwendet und fraglich kontaminiert worden. Daher wurden nun sterile Becher genutzt, welche mit einem roten Deckel versehen und zusätzlich verpackt waren.

3.3. Datenerhebung und -auswertung

Für die Auswertung der Studie wurde eine elektronische Datenbank erstellt, in der das Alter, das Geschlecht und die Kategorie der Grunderkrankung des Patienten oder der Patientin erfasst wurden. Hinzu kamen Informationen über bekannte urologische Begleiterkrankungen, Beschwerden zum Zeitpunkt der Entnahme der Urinkultur sowie die Indikation dieser.

Außerdem beinhaltet die Datenbank Informationen über Antibiotikagaben innerhalb von 7 Tagen vor und 14 Tagen nach Entnahme der Urinkultur.

Als Einschlusskriterien galten alle Mittelstrahlurinkulturen, die im genannten Zeitraum von PatientInnen der Stationen 15.1, 16.1 und 16.2 der Uniklinik Köln entnommen wurden. Ausgeschlossen wurden Katheter- und Punktionsurinproben sowie Urinproben, die nicht eigenständig von den PatientInnen abgenommen worden waren. Die lückenlose Erfassung wurde ermöglicht durch einen Datenexport aller eingetroffenen Urinkulturen aus der Mikrobiologie der Uniklinik Köln zu den betreffenden Zeiträumen.

In Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie der Uniklinik Köln wurden vor Studiendurchführung ausgehend vom diagnostischen Vorgehen in der klinischen Praxis anhand verschiedener Erregerkonstellationen Kriterien zur Identifizierung von kontaminierten Urinproben definiert:

1. Mischflora: Nachweis einer Mischflora mit drei oder mehr verschiedenen Erregerspezies, bei denen keine Spezies zwei log-Stufen über einer anderen Spezies liegt
2. Schleimhautflora: Nachweis eines alleinigen Erregers, der als Schleimhautflora anzusehen ist, unabhängig von der Erregermenge. Hierzu zählen *Haemophilus spp.*, vergrünende Streptokokken, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, Koagulase-negative Staphylokokken, *Corynebacterium spp.* (s.u. Ausnahmen), *Aerococcus spp.* (s.u. Ausnahmen), Hefen
3. Geringe Erregerlast typischer Uropathogene: Nachweis eines typischen Uropathogens mit einer Erregerlast bis 10^3 koloniebildende Einheiten pro ml Urin (KBE/ml) ohne gleichzeitigen Nachweis eines anderen Erregers mit ausreichender Erregerlast. Hierzu zählen Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. saprophyticus* und β -hämolyisierende Steptokokken (A, B)
4. Geringe Erregerlast potenzieller Uropathogene: Nachweis eines potenziellen Uropathogens mit einer Erregerlast von bis zu 10^4 KBE/ml, ohne gleichzeitigen Nachweis eines anderen Erregers mit ausreichender Erregerlast. Hierzu zählen *S. aureus*, Enterokokken, *Aerococcus sanguinicola*, *C. urealyticum* und *Aerococcus urinae* und *Actinotignum schaalii* nur bei einliegendem Doppel-J Katheter.

Analog zu den Leitlinien wurde die Diagnose einer Harnwegsinfektion bei Vorliegen von typischen Symptomen (Dysurie, Pollakisurie, Algurie, Flankenschmerzen) und zu einer Harnwegsinfektion passenden Klinik ohne alternative Ursache festgelegt (22).

3.4. Endpunkte

Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Rate an Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden (s. Punkt 2.3).

Als sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

- Rate an Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden, von PatientInnen mit zu einer Harnwegsinfektion passenden Klinik (beinhaltet typische Symptome und FUO)
- Rate an Urinkulturen mit Nachweis von urogenitaler Schleimhautflora („BS-Befunde“) und Standortflora („BST-Befunde“)
- Rate an Urinkulturen mit positivem Erregernachweis
- Rate an Urinkulturen, die klinisch nicht sinnvoll interpretierbar sind
- Rate an Urinkulturen, die bei Vorliegen von mit einer Harnwegsinfektion vereinbaren klinischen Beschwerden abgenommen wurden
- Dokumentierte Gründe für Urinkulturen bei fehlenden klinischen Beschwerden, die mit einer Harnwegsinfektion vereinbar wären

Im Rahmen einer weiteren Analyse werden an dem gleichen Datensatz noch die Häufigkeit des Nachweises von Leukozyturie und Nitriturie sowie der Antibiotikaverbrauch analysiert. Dies ist jedoch kein Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

3.5. Subgruppe

Im Rahmen der Subgruppe benutzen wir ein Medizinprodukt, welches innerhalb einer Miktion den Erstrahl- vom Mittelstrahlurin trennen und in unterschiedlichen Auffangbehältern sammeln sollte. Dieses Produkt heißt Peezy™ Midstream und wird von der Firma Forte Medical Limited, London, Großbritannien hergestellt.

Zunächst wird ein Urinbecher unterhalb des Peezy™ platziert, in welchen uriniert wird. Nach einigen Sekunden verschließt sich ein im Peezy™ liegender Schwamm, wodurch der Urin nicht mehr in den Urinbecher gelangt. Der nun abgegebene Mittelstrahlurin wird in einen weiteren Behälter geleitet, welcher sich am Peezy™ befindet (s. 7.3.2).

Die PatientInnen wurden für die Teilnahme an dieser Subgruppe mit dem Biobanking Protokoll ISI aufgeklärt (Improving Diagnosis of Severe Infections in Immunocompromised Patients, Nummer der Kölner Ethikkommission: 08-160). Es wurden ausschließlich PatientInnen mit dem Vorliegen von typischen Symptomen für eine Harnwegsinfektion eingeschlossen, die noch keine Antibiotikatherapie erhalten haben. Den PatientInnen wurde eine Anleitung zur Nutzung des Peezy™ ausgehändigt.

Für die weitere Auswertung dieser Subgruppe wurden sowohl der unterhalb des Peezy™ gesammelte Erststrahlurin (EU) wie auch der Mittelstrahlurin (MU) einer standardmäßigen Urinkultur zugeführt. Zudem wurde von beiden Urinportionen eine Mikrobiomanalyse durchgeführt. Für diesen Zweck wurden je 7-12 ml der Urinproben zunächst für die Lagerung mit 2 ml Urine Conditioning Buffer (Zymo Research, Irvine, Kalifornien, USA) versetzt und dann innerhalb von 8 Stunden weiterverarbeitet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass von beiden zusammengehörigen Proben (EU und MU) das gleiche Volumen weiterverarbeitet wurde. Schließlich wurden die Proben bei 1.500 g für 15 Min zentrifugiert. Das Pellet wurde in 1 ml resuspendiert und der verbleibende Überstand verworfen. Die so gewonnenen Aliquots wurden bei -80°C eingefroren.

Nach Abschluss der Subgruppensammlung wurden die Proben aufgetaut und die genomische DNA mit Hilfe des Extraktionskit MicroPrep Kit (Zymo Research) nach Herstelleranleitung extrahiert.

Die anschließende 16S rRNA Gen-Sequenzierung wurde auf dem Illumina MiSeq System (Illumina, San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Die Bibliothek- und die Referenzdatenbank wurden mit der 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation für das Illumina MiSeq System (Illumina) durchgeführt und nach den Anweisungen der Hersteller verwendet (53). Die DNA wurde mit den vom Hersteller empfohlenen Primern versetzt, die auf zwei der neun variablen bakteriellen 16S-rRNA-Regionen (V3 und V4) amplifizierte.

3.6. Fallzahlkalkulation und statistische Analyse

Die Kontaminationsraten der verschiedenen Beobachtungszeiträume wurden miteinander verglichen, um die Effektivität der Intervention zu evaluieren. Während der Planung der Studie wurde eine Fallzahlberechnung mit Hilfe des Online-Tools BioStat durchgeführt, welches vor allem für statistische Analysen im Bereich der Medizin verwendet wird. Bisherige Daten zeigten, dass die Kontaminationsraten auf den beobachteten Stationen bei ca. 10 % lagen. Um diese auf 3 % zu senken, ergaben sich im Rahmen der Fallzahlberechnung 222 Proben pro Kohorte. Dadurch könnte die Nullhypothese, in der die Kontaminationsraten zwischen den Kohorten gleich sind, mit einer Teststärke von 0.80 abgelehnt werden. Die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art (α -Fehler) betrug 0.05.

Alle statistischen Anwendungen wurden mit dem Statistikpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 29.0.2.0. durchgeführt.

Die Verteilung der Daten innerhalb der Kohorten wurde mit absoluten Zahlen sowie Prozentsatz, Mittelwert, Median und Interquartilabstand beschrieben. Mehrere Urinkulturen von einer Person wurden separat ausgewertet, um eine kulturbezogene Auswertung unter Einbezug der demographischen Daten gewährleisten zu können. Die drei Kohorten wurden

mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

Zur Darstellung der Unterschiede der Kohorten wurden die primären und sekundären Endpunkte als Relatives Risiko (RR) mit einem Konfidenzintervall von 95 % berechnet.

Für die weitere Auswertung der Mikrobiomanalyse der Urine aus der Subgruppe wurden die Rohdaten der Sequenzierung in der QIIME 2 Software (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) verarbeitet (54). Anhand der erhaltenen relativen Häufigkeit (relative abundance) der identifizierten Taxa wurden Verteilungsblots zum Vergleich zwischen den Erststrahl- und Mittelstrahlurinportionen erstellt.

3.7. Ethikvotum

Die Daten dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits vorhanden, was einen rein retrospektiven Forschungsansatz darstellte. Gemäß § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für die Nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte bestand somit keine berufsrechtliche Beratungspflicht durch die Ethikkommission. Dies wurde im Schreiben zum Antrag mit der Antragsnummer 22-1390-retro bestätigt. Außerdem hatten alle Beteiligten als wissenschaftliches Personal gemäß § 6 Abs. 2 Satz 1 GDSG NRW ohnehin Zugriff auf die personenbezogenen Daten, was keine zusätzliche Einverständniserklärung der Probanden notwendig machte. Die Persönlichkeitsrechte blieben gewahrt.

Für die Subgruppe wurde eine Aufklärung einer bereits existierenden Biobank zur Verbesserung der Diagnostik von infektiologischen Diagnosen angewandt, siehe Abschnitt 2.5.

4. Ergebnisse

4.1. PatientInnen

Während des Zeitraums der drei Kohorten wurden insgesamt 854 Urinkulturbefunde untersucht. In der Baseline-Kohorte waren es 336, in der ersten Kohorte 284 und in der zweiten Kohorte insgesamt 234 Urinkulturbefunde. Ohne Doppelung bedeutet dies, dass in der Baseline-Kohorte 244 PatientInnen, in Kohorte 1 204 und in Kohorte 2 174 PatientInnen in die Studie eingeschlossen wurden. Im Vergleich zeigten sich unterschiedliche demographische Werte (Vgl. Tabelle 3). Das Medianalter der PatientInnen wies eine leichte, nicht signifikante Reduktion von der Baseline-Kohorte (60 Jahre) über Kohorte 1 (59,5 Jahre) bis hin zu Kohorte 2 (56 Jahre) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,008$) zeigte sich in der Verteilung der Geschlechter: Der Anteil männlicher Patienten war in der Baseline-Kohorte mit 60,42 % am höchsten, gefolgt von Kohorte 1 mit 52,82 % und Kohorte 2 mit 47,44 %. Hinsichtlich der zugrunde liegenden Erkrankungen gab es ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten ($p < 0,001$). Die häufigste Grunderkrankung in allen Gruppen war das Lymphom, das in Kohorte 1 (41,20 %) am stärksten vertreten war, gefolgt von Kohorte 2 (37,18 %) und der Baseline-Kohorte (37,5 %).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zweite Kohorte im Vergleich zur Baseline-Kohorte und der ersten Kohorte tendenziell jünger war und einen höheren Anteil an weiblichen Patientinnen sowie einen höheren Anteil an PatientInnen mit soliden Tumoren aufwies. Die Baseline-Kohorte enthielt hingegen einen höheren Anteil älterer und männlicher Patienten sowie akute Leukämien als Grunderkrankungen.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Alter in Jahren: Median (IQR)	60 (43-68)	59.5 (48.25-68)	56.00 (40-68)	0.174 \$
Alter nach Kategorie, n(%)				<0.001 §
<40 Jahre	71 (21.13)	49 (17.25)	62 (26.50)	
41-60 Jahre	113 (33.63)	102 (35.92)	85 (36.32)	
>60 Jahre	152 (45.24)	133 (46.83)	86 (36.75)	
Männliches Geschlecht, n(%)	203 (60.42)	150 (52.82)	111 (47.44)	0.008\$

Grunderkrankung n(%)				<0.001§
Akute Leukämie	102 (30.36)	54 (19.01)	43 (18.38)	
Chronische Leukämie	15 (4.46)	9 (3.17)	5 (2.14)	
Solider Tumor	59 (17.56)	76 (26.76)	76 (32.48)	
Lymphom	126 (37.5)	117 (41.20)	87 (37.18)	
Sonstige hämatologische Grunderkrankung	19 (5.65)	15 (5.28)	9 (3.85)	
Infektion	13 (3.87)	9 (3.17)	9 (3.85)	
Andere	2 (0.60)	4 (1.41)	5 (2.14)	

Tabelle 3: Demographische Daten

§ Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.2. Indikationsstellung

Typische Symptome einer HWI stellen Dysurie, Pollakisurie, Algurie und Flankenschmerzen dar. Sie führten häufig zur Entnahme einer Urinkultur. Während typische Symptome in der Baseline-Kohorte noch in 26,79 % der Fälle (90/336) Indikation für eine Urinkultur waren, so stieg dieser Wert in Kohorte 1 auf 28,52 % (81/284) und in Kohorte 2 auf 36,32 % (85/234). Vergleicht man die Zeit vor der Schulung und Sensibilisierung des medizinischen Personals (Baseline) mit der Zeit danach (Kohorte 1 und Kohorte 2 gemeinsam) so stieg der Anteil der Fälle mit typischen Symptomen als Indikation von 26,79 % (90/336) auf 32,05 % (166/518). Dieser Anstieg war statistisch nicht signifikant ($p=0,260$).

Die vorrangige Indikation der typischen Symptome stellte über alle drei Kohorten die Dysurie dar, welche mit 40 % (34/85) in Kohorte 2 am häufigsten zu finden ist. Nachfolgend trat am häufigsten die Pollakisurie auf, welche am häufigsten in Kohorte 1 mit 22,22 % (18/81) auftrat. Flankenschmerzen waren das dritthäufigste Symptom unter den typischen Symptomen einer HWI, welche zur Urinkulturentnahme führte. Am häufigsten trat dieses in Kohorte 1 mit 17,28 % (14/81) auf.

Die Symptome traten jedoch häufig nicht allein auf. So kam es in der Baseline Kohorte in 35,56 % (32/90), in Kohorte 1 in 27,16 % (22/81) und in Kohorte 2 in 30,59 % (26/85) der Fälle vor, dass mehr als zwei typische Symptome während der Urinentnahme vorlagen. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der typischen Symptome.

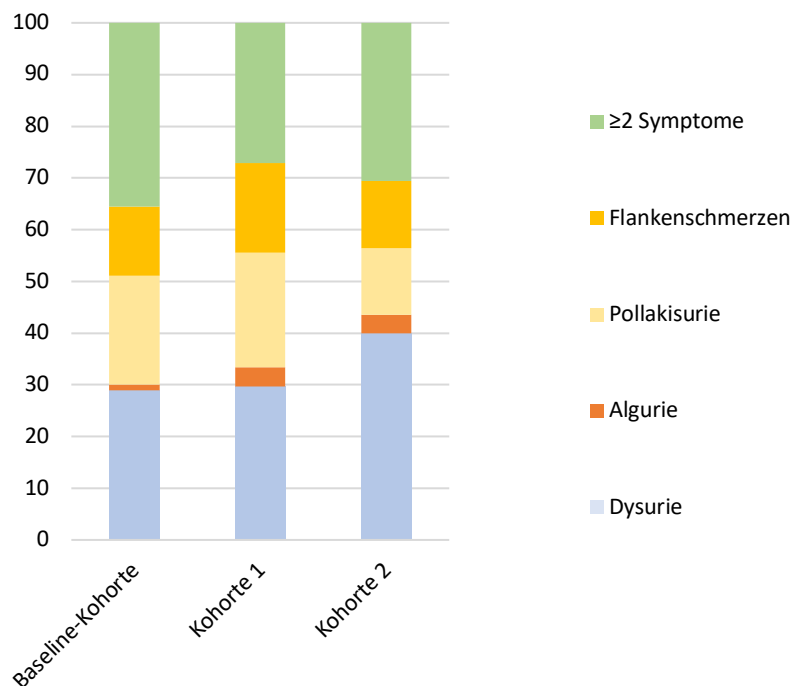


Abb. 4: Verteilung der typischen Symptome als Indikation einer Urinkultur (%)

Nicht nur typische Symptome einer HWI waren die Indikation für eine Urinkultur (s. Tabelle 4 und Abbildung 5). Fehlten typische Beschwerden, stellte vor allem das Symptom Fieber unklarer Genese (FUO) eine Indikation für eine Urinkultur dar.

Auffallend häufig war der hohe Anteil an PatientInnen mit diesem Symptom in Kohorte 1 mit 39,79 % (113/284) und der Baseline-Kohorte mit 34,52 % (116/336) im Vergleich zu Kohorte 2 mit 29,91 % (70/234).

Erhöhte Entzündungsparameter bildeten den zweithäufigsten Grund, der bei fehlenden HWI-typischen Symptomen zu einer Urinkultur führten. Deutlich erkennbar ist das Maximum in Kohorte 1 mit 17,25 % (49/284), gefolgt von Kohorte 2 mit 9,40 % (22/234). Insgesamt ist ein Anstieg nach initialer Schulung von 8,04 % (27/336) in der Baseline-Kohorte auf 13,71 % (71/518) in Kohorten 1 und 2 zu verzeichnen.

Die Anzahl der Fälle, in denen eine Verschlechterung der Nierenparameter als Indikation einer Urinkultur angegeben wurde, fielen hingegen nach initialer Schulung des Personals von 9,52 % (32/336) auf 4,63 % (24/518).

Eine weitere häufige Indikation für eine Urinkulturentnahme stellte die Hämaturie dar. Die Rate dieser Fälle sank jedoch im Verlauf der Studie. In der Baseline-Kohorte noch mit 3,27 % (11/336) vertreten, zeigte sich ein Rückgang in Kohorte 1 auf 1,06 % (3/284), gefolgt von einem leichten Wiederanstieg in Kohorte 2 auf 1,71 % (4/234).

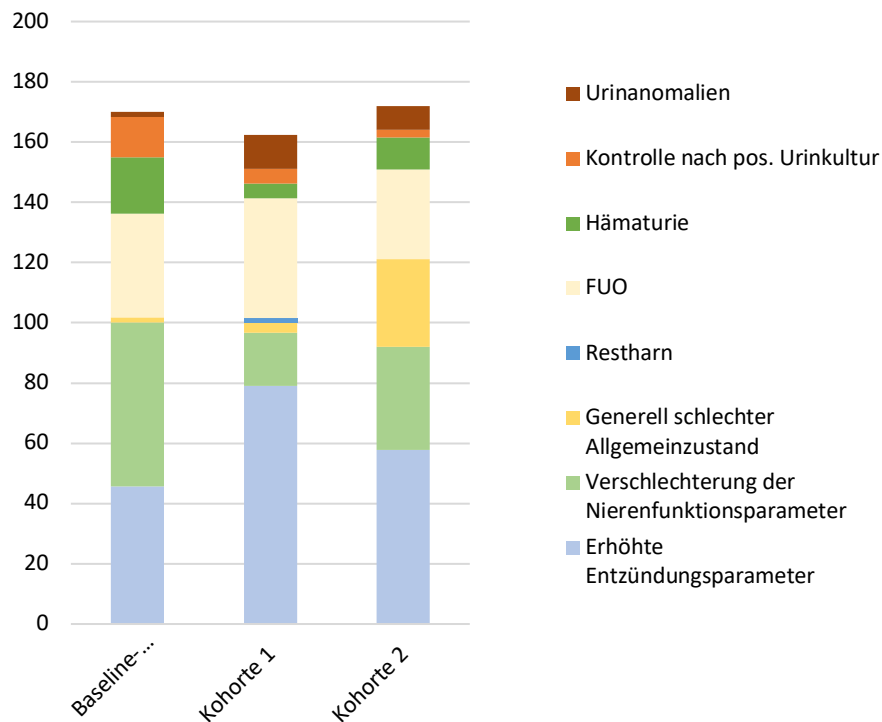


Abb. 5: Weitere Indikationen einer Urinkultur

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Typische Symptome n(%)	90 (26.79)	81 (28.52)	85 (36.32)	0.118§
	90 (26.79)	166(32.05)		0.260§
Dysurie	26 (28.9)	24 (29.63)	34 (40)	0.503§
Algurie	1 (1.11)	3 (3.70)	3 (3.53)	
Pollakisurie	19 (21.11)	18 (22.22)	11 (12.94)	
Flankenschmerzen als alleiniges Symptom	12 (13.33)	14 (17.28)	11 (12.94)	
≥2 Symptome	32 (35.56)	22 (27.16)	26 (30.59)	
Weitere klinische Beschwerden*				
Bauchschmerzen	8 (2.38)	2 (0.70)	9 (3.85)	0.064§
FOU	116 (34.52)	113(39.79)	70 (29.91)	
Bauchschmerzen und FOU	8 (2.38)	5 (1.76)	6 (2.56)	
Dokumentierte Gründe für Urinkulturen bei fehlenden	59 (17.56)	62 (21.83)	38 (16.24)	0.006§

klinischen Beschwerden, die mit einer Harnwegsinfektion vereinbar wären n(%)*				
	59 (17.56)	100 (19.31)		0.008§
Erhöhte Entzündungsparameter	27 (8.04)	49 (17.25)	22 (9.40)	<0.001§
	27(8.04)	71(13.71)		<0.001§
Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter	32 (9.52)	11 (3.87)	13 (5.56)	0.039§
	32 (9.52)	24(4.63)		0.021§
Genereller schlechter Allgemeinzustand	1 (0.30)	2 (0.70)	11 (4.70)	<0.001§
	1(0.30)	13(2.51)		0.005§
Restharn	0	1 (0.35)	0	0.343§
	0	1(0.19)		0.378§
Hämaturie	11 (3.27)	3 (1.06)	4 (1.71)	0.262§
	11(3.27)	7(1.35)		0.121§
Kontrolle nach pos. Urinkultur	8 (2.38)	3 (1.06)	1 (0.43)	0.212§
	8 (2.38)	4(0.77)		0.099§
Urinanomalien	1 (0.30)	7 (2.46)	3 (1.28)	0.034§
	1(0.30)	10(1.93)		0.018§
Anteil an nicht dokumentierten Gründen für Urinkulturabnahme	54 (16.07)	47 (16.55)	39 (16.67)	0.979§
	54 (16.07)	86 (16.60)		0.042§

Tabelle 4: Indikationen, die zu der Abnahme einer Urinkultur führten (n (%)).

* Bei den einzelnen Gründen für eine Urinkulturabnahme sind Überlappungen im Sinne von Mehrfachnennungen möglich.

§ Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

In einigen Fällen konnte keine dokumentierte Indikation für die Urinkultur ermittelt werden. Der Anteil dieser PatientInnen war in allen drei Kohorten ähnlich und lag bei etwa 16-17 %.

4.3. Kontamination

Alle Urinkulturen wurden auf das Vorliegen von vier verschiedenen Kontaminationskriterien hin geprüft und bewertet. Insgesamt erfüllten 370 von 854 (43,32 %) Urinkulturen mindestens ein Kontaminationskriterium (s. Tabelle 5).

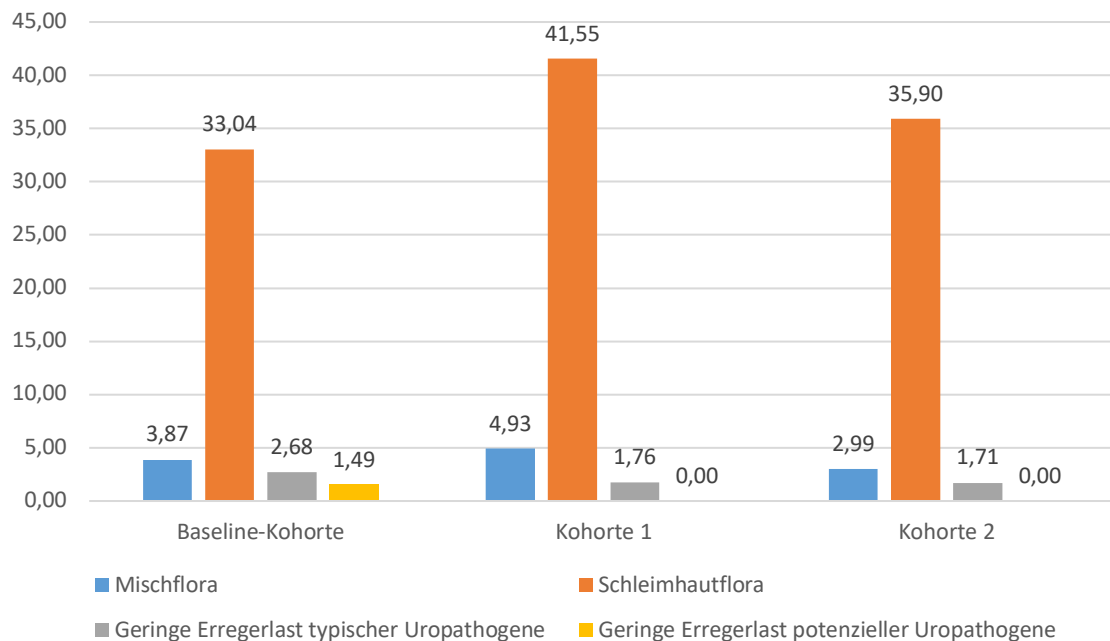


Abb. 6: Verteilung der Kontaminationskriterien innerhalb der Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden (%)

Als häufigstes Kontaminationskriterium wurde über alle drei Kohorten das Kriterium der Schleimhautflora erfüllt. Mit 41,20 % (117/284) der Urinkulturen zeigte sich insbesondere in Kohorte 1 das Maximum dieses Kriteriums. Daraufaufgehend ließ sich das Kriterium der Schleimhautflora mit einer Häufigkeit von 35,90 % (84/234) in Kohorte 2 und mit 33,04 % (111/336) in der Baseline-Kohorte nachweisen. Als Kriterium der Schleimhautflora gilt der Nachweis von Erregern, die unabhängig von der Erregermenge als Schleimhautflora anzusehen ist.

Der Nachweis des Kriteriums einer Mischflora führte deutlich seltener zum Erfüllen der Kontaminationskriterien, jedoch mit einer leichten Abnahme von Kohorte 1 mit 4,93 % (14/284) gegenüber Kohorte 2 mit 2,99 % (7/234). Das Kriterium der Mischflora gilt als erfüllt, wenn der Nachweis mit drei oder mehr verschiedenen Erregerspezies, bei denen keine Spezies zwei log-Stufen über einer anderen Spezies liegt, erfolgt.

Das Kriterium der geringen Erregerlast typischer Uropathogene ließ sich noch vermehrt in der Baseline-Kohorte mit 2,68 % (9/336) feststellen. In Kohorte 1 und 2 konnte dieses Kriterium dann nur noch in 1,76 % (5/284) bzw. 1,71 % (4/234) der Urinkulturen erfüllt werden. Hierunter zählt der Nachweis eines typischen Uropathogens mit einer Erregerlast bis 10^3 koloniebildende Einheiten pro ml Urin (KBE/ml) ohne gleichzeitigen Nachweis eines anderen Erregers mit ausreichender Erregerlast.

Den niedrigsten Stellenwert unter den Kontaminationskriterien nimmt das Kriterium der geringen Erregerlast potenzieller Uropathogene ein. Hierunter wird der Nachweis eines potenziellen Uropathogens mit einer Erregerlast von bis zu 10^4 KBE/ml, ohne gleichzeitigen Nachweis eines anderen Erregers mit ausreichender Erregerlast, verstanden. Der Nachweis dieses Kriteriums gelang lediglich in 5 von 336 Urinkulturen (1,49 %) im Zeitraum der Baseline-Kohorte und in 1 von 284 Urinkulturen (0,35 %) innerhalb der Kohorte 1.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Arten der Kontamination n (%)	138 (41.07)	137(48.24)	95 (40.6)	0.248§
Mischflora	13 (3.87)	14 (4.93)	7 (2.99)	
Schleimhautflora	111 (33.04)	117 (41.20)	84 (35.90)	
Geringe Erregerlast typischer Uropathogene	9 (2.68)	5 (1.76)	4 (1.71)	
Geringe Erregerlast potenzieller Uropathogene	5 (1.49)	1 (0.35)	0	

Tabelle 5: Verteilung der Kontaminationskriterien innerhalb der 3 Kohorten (n (%))

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.4. Nachgewiesene Erreger

Die Erregerverteilung wurde in der vorliegenden Arbeit auf unterschiedliche Weise betrachtet: Neben der Gesamtkohorte wurde die Erregerverteilung bezogen auf Fälle mit und solche ohne Vorliegen von typischen Symptomen ausgewertet und schließlich noch bezogen auf die Fälle, bei denen keines der Kontaminationskriterien erfüllt war.

4.4.1. Symptomunabhängige Erregerverteilung

Unabhängig vom Vorliegen typischer Symptome war *E. coli* in allen drei Kohorten der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Der höchste Anteil fand sich in der Baseline-Kohorte mit 37,17 % (42/113). Der Anteil in Kohorte 1 lag mit 29,21 % (26/89) in einem ähnlichen Bereich wie Kohorte 2 mit 33,73 % (28/83).

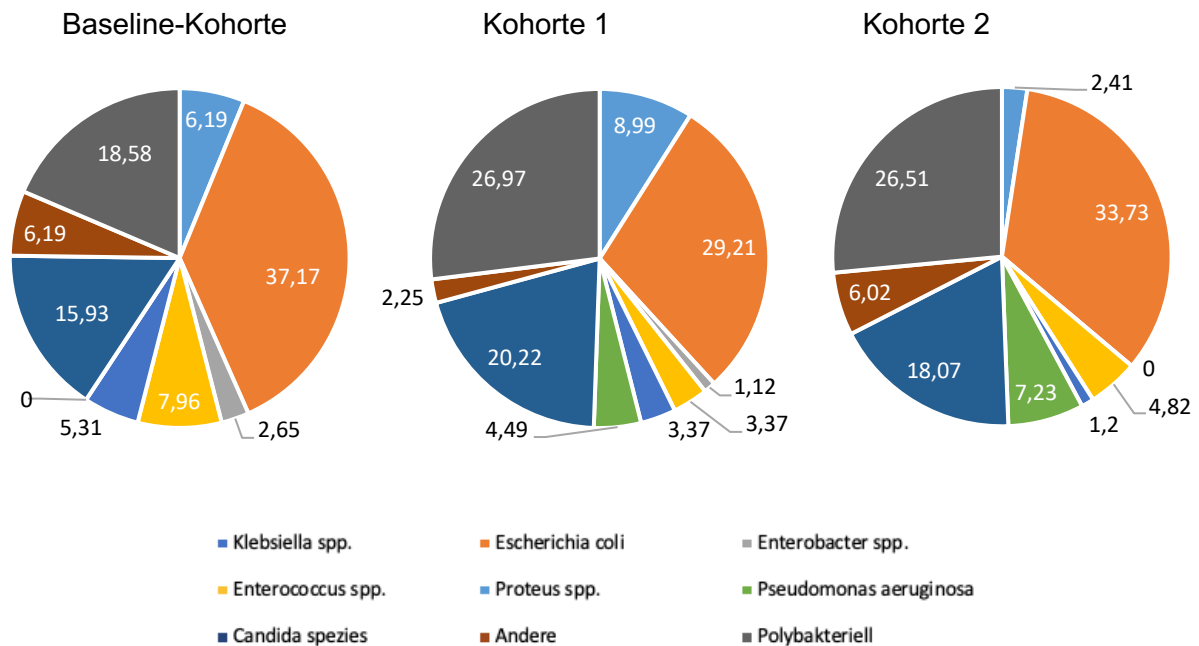


Abb. 7: Nachgewiesene Erreger, symptomunabhängig (%)

Candida albicans und andere *Candida*-Spezies waren ebenfalls kohortenübergreifend kontinuierlich häufig nachweisbar: 15,93 % (18/113) in der Baseline-Kohorte, 20,22 % (18/89) in Kohorte 1 und 18,07 % (15/83) in Kohorte 2. Hierbei zeigt sich eine leichte Schwankung ohne klare Tendenz. *Candida* Nachweise wurden in der vorliegenden Auswertung als Kontamination gewertet, siehe auch Verteilungsdarstellung von Urinkulturen ohne Einbeziehen von Fällen, die als Kontamination gewertet wurden weiter unten.

Klebsiella spp. konnte als weiterer häufiger Erreger nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein deutlicher Rückgang von 8,99 % in Kohorte 1 (8/89) auf 2,41 % in Kohorte 2 (2/83).

Häufig wurden die Erreger jedoch nicht einzeln detektiert, sondern es konnten mehrere Erreger nachgewiesen werden. Polybakterielle Urinproben ließen sich vor allem in Kohorte 1 mit 26,97 % (24/284) nachweisen.

Zusammenfassend bleibt *E. coli* der häufigste Erreger über alle Kohorten hinweg, während *Candida spp.* und polybakterielle Urinkulturbefunde ebenfalls eine relevante Rolle spielen. *Klebsiella spp.* hingegen zeigt eine rückläufige Tendenz in Kohorte 2.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Nachgewiesene Erreger, n(%)	113 (33.63)	89 (31.34)	83 (35.47)	0.606§
<i>Candida spp.</i>	18 (15.93)	18 (20.22)	15 (18.07)	0.148§
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (2.65)	1 (1.12)	0	
<i>Enterococcus spp.</i>	9 (7.96)	3 (3.37)	4 (4.82)	
<i>Escherichia coli</i>	42 (37.17)	26 (29.21)	28 (33.73)	
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (6.19)	8 (8.99)	2 (2.41)	
<i>Proteus spp.</i>	6 (5.31)	3 (3.37)	1 (1.20)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	0 (0)	4 (4.49)	6 (7.23)	
Andere	7 (6.19)	2 (2.25)	5 (6.02)	
Polybakteriell	21 (18.58)	24 (26.97)	22 (26.51)	0.348§

Tabelle 6: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.4.2. Erregerverteilung bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen

In Tabelle 7 wird die Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger bei Vorliegen von HWI-typischen Symptomen in den drei Kohorten dargestellt. Ein Erregernachweis erfolgte in der Baseline-Kohorte bei 10,12 % (34/336) in Kohorte 1 bei 8,45 % (24/284) und in Kohorte 2 bei 14,53 % (34/234).

Hierbei erfolgte ebenfalls am häufigsten der Erregernachweis von *E. coli* mit einem Anstieg im Verlauf der Kohorten (Baseline: 29,41 % (10/336), Kohorte 1: 41,67 % (10/284), Kohorte 2: 41,18 % (14/234)).

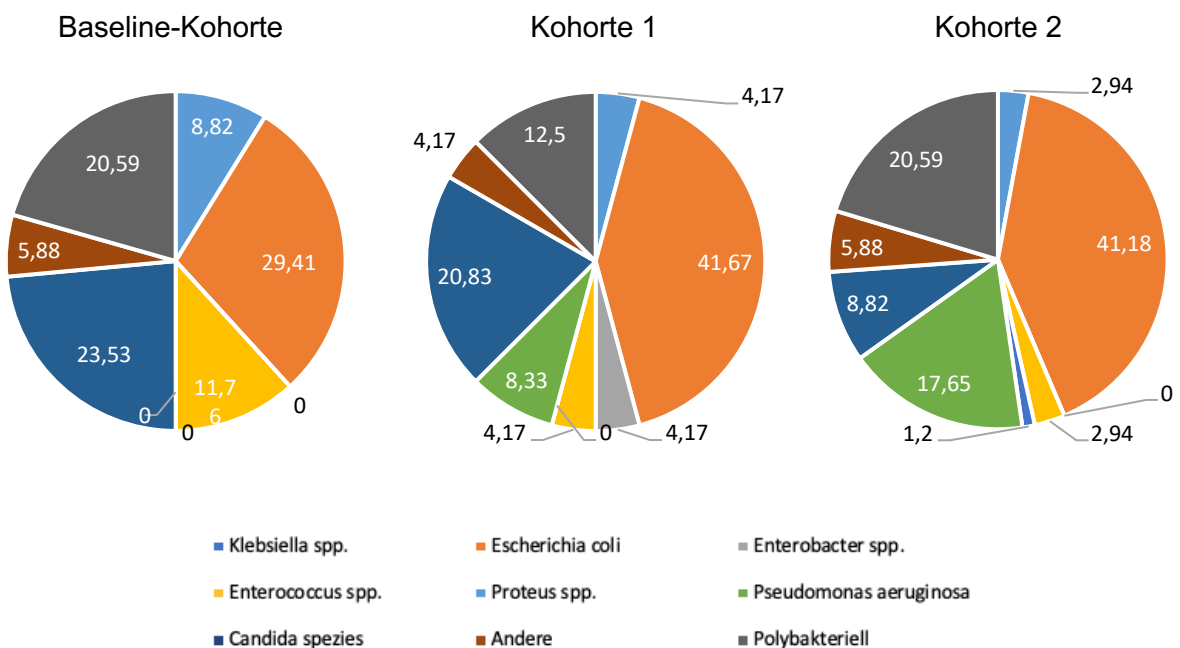


Abb. 8: Nachgewiesene Erreger, bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen (%)

Candida spp. konnte ebenfalls häufig nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich jedoch eine deutliche Abnahme in der Tendenz: von 23,53 % (8/336) in der Baseline-Kohorte über 20,83 % (5/284) in Kohorte 1 zu 8,82 % (3/234) in Kohorte 2.

Der Anteil polybakterieller Erregernachweise war in der Baseline-Kohorte und in Kohorte 2 mit jeweils 20,59 % identisch und in Kohorte 1 mit 12,5 % (3/284) deutlich geringer. Dieser Unterschied erreichte jedoch mit einem p-Wert von 0,193 keine statistische Signifikanz.

Enterococcus spp. zeigte eine fallende Tendenz nach der Baseline-Kohorte. Innerhalb dieser gelang der Nachweis noch in 11,76 % (4/34) der Fälle, in Kohorte 1 schließlich nur noch in 4,17 % (1/24) und in Kohorte 2 gelang der Nachweis nur noch in 2,94 % (1/34) der Fälle.

In keiner Kohorte konnte *Proteus spp.* nachgewiesen werden.

Insgesamt zeigt sich, dass *E. coli* der mit Abstand häufigste Erreger bei HWI typischen Symptomen bleibt, während andere Erreger deutlich seltener nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Erregern, die symptomunabhängig nachgewiesen wurden, konnte *E. coli* hierbei deutlich häufiger detektiert wurde. Ein weiterer Unterschied zu den symptomunabhängigen Erregern stellt der Nachweis von *Candida spp.* dar. Während bei den symptomunabhängigen Erregern eine leichtsteigende Tendenz zu beobachten war, zeigte sich bei den symptomabhängigen Erregern ein rückläufiger Trend.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Nachgewiesene Erreger bei Vorliegen von typischen Symptomen, n(%)	34 (10.12)	24 (8.45)	34 (14.53)	
<i>Candida spp.</i>	8 (23.53)	5 (20.83)	3 (8.82)	0.236§
<i>Enterobacter spp.</i>	0	1 (4.17)	0	
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (11.76)	1 (4.17)	1 (2.94)	
<i>Escherichia coli</i>	10 (29.41)	10 (41.67)	14 (41.18)	
<i>Klebsiella spp.</i>	3 (8.82)	1 (4.17)	1 (2.94)	
<i>Proteus spp.</i>	0	0	0	
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	2 (8.33)	6 (17.65)	
Andere	2 (5.88)	1 (4.17)	2 (5.88)	
Polybakteriell	7 (20.59)	3 (12.5)	7 (20.59)	0.193§

Tabelle 7: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.4.3. Erregerverteilung ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger bei PatientInnen ohne Vorliegen typischer Symptome einer HWI. Dies betraf in der Baseline-Kohorte 23,51 % (79/336), in Kohorte 1 22,89 % (65/284) und in Kohorte 2 20,94 % (49/234) der Fälle.

Innerhalb dieser Beobachtung ist ebenfalls *E. coli* der häufigste nachgewiesene Erreger. Nach der Baseline Kohorte mit 40,51 % (32/79) zeigt sich ein deutlich rückläufiger Trend in Kohorte 1 mit 24,62 % (16/65) bis hin zu Kohorte 2 mit 28,57 % (14/49).

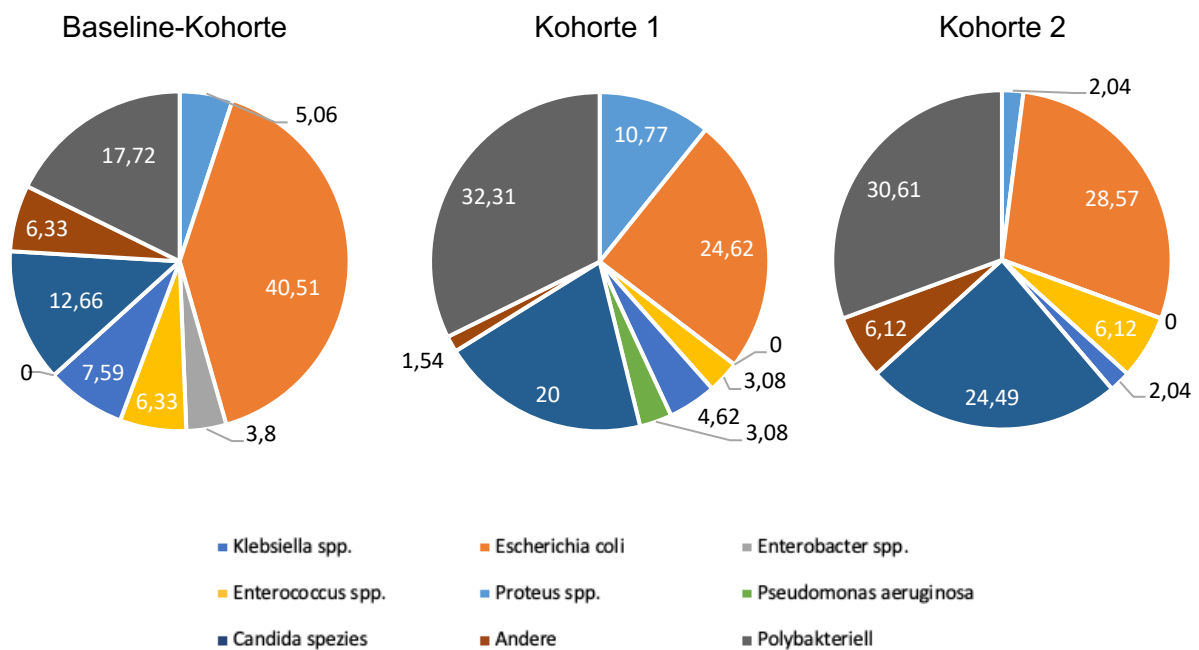


Abb. 9: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))

Ein deutlicher Anstieg nach der Baseline-Kohorte konnte sowohl bei *Candida spp.* als auch bei den polybakteriellen Erregern beobachtet werden. Bei *Candida spp.* stieg der Anteil von 12,66 % (10/79) in der Baseline-Kohorte auf 20,00 % (13/65) in Kohorte 1 bis hin zu 24,49 % (12/49) in Kohorte 2.

Bei den polybakteriellen Erregern war der Anstieg noch deutlicher. In der Baseline-Kohorte gelang in 17,72 % (14/79), in Kohorte 1 in 32,31 % (21/65) und in Kohorte 2 in 30,61 % (15/49) der Fälle ein Nachweis von polybakteriellen Erregern.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Nachgewiesene Erreger ohne Vorliegen von typischen Symptomen, n(%)	79 (23.51)	65 (22.89)	49 (20.94)	
<i>Candida spp.</i>	10 (12.66)	13 (20)	12 (24.49)	0.143§
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (3.80)	0	0	
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (6.33)	2 (3.08)	3 (6.12)	
<i>Escherichia coli</i>	32 (40.51)	16 (24.62)	14 (28.57)	
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (5.06)	7 (10.77)	1 (2.04)	
<i>Proteus spp.</i>	6 (7.59)	3 (4.62)	1 (2.04)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	2 (3.08)	0	
Andere	5 (6.33)	1 (1.54)	3 (6.12)	
Polybakteriell	14 (17.72)	21 (32.31)	15 (30.61)	0.142§

Tabelle 8: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.4.4. Erregerverteilung bei nicht kontaminierten Urinkulturen

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Erreger in den Urinkulturen, die nicht als kontaminiert gewertet wurden. Dies war in der Baseline-Kohorte in 19,64 % (66/336) in Kohorte 1 in 17,25 % (49/284) und in Kohorte 2 in 22,65 % (53/234) der Fälle zutreffend.

Auch hier gelang am häufigsten der Nachweis von *E. coli*. Der Anteil stieg jedoch erneut im Vergleich zu den vorherigen Analysen deutlich an. In der Baseline Kohorte gelang der Nachweis von *E. coli* in 53,03 % (35/66), in Kohorte 1 in 51,02 % (25/49) und in Kohorte 2 in 47,17 % (25/53) der Fälle. Polybakterielle Erregernachweise erfolgten in 15,15 % (10/66) der Fälle in der Baseline-Kohorte, 16,33 % (8/49) der Fälle in Kohorte 1 und 22,64 % (12/53) der Fälle in Kohorte 2.

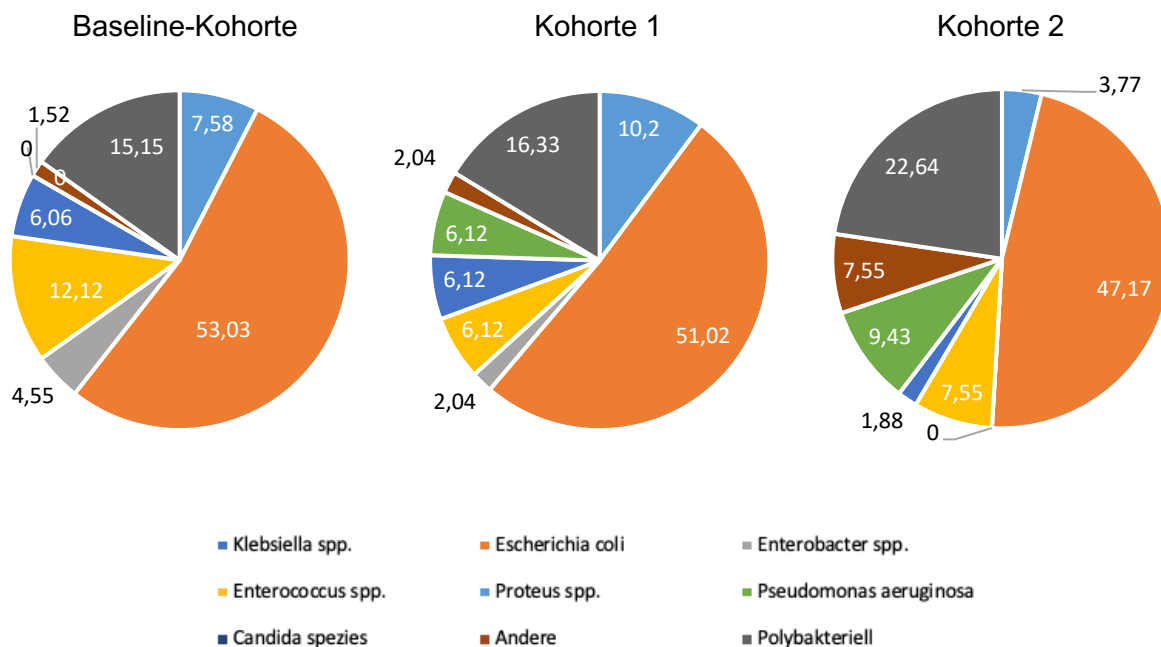


Abb. 10: Verteilung der in den als nicht kontaminiert gewerteten Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))

Pseudomonas spp. konnte in der Baseline nicht, dafür jedoch in Kohorte 1 in 6,12 % (3/49) und in Kohorte 2 in 9,43 % (5/53) der Fälle nachgewiesen werden. Andere Erreger, darunter *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* und weitere, wurden in geringer Häufigkeit nachgewiesen. Da wir *Candida spp.* als Kontamination definierten, erfolgte in dieser Unterteilung kein Nachweis.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	p-Wert
Nachgewiesene Erreger bei Proben, die nicht als kontaminiert gewertet wurden, n(%)	66 (19.64)	49 (17.25)	53 (22.65)	
<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0.232§
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (4.55)	1 (2.04)	0	
<i>Enterococcus spp.</i>	8 (12.12)	3 (6.12)	4 (7.55)	
<i>Escherichia coli</i>	35 (53.03)	25 (51.02)	25 (47.17)	
<i>Klebsiella spp.</i>	5 (7.58)	5 (10.20)	2 (3.77)	
<i>Proteus spp.</i>	4 (6.06)	3 (6.12)	1 (1.88)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	3 (6.12)	5 (9.43)	
Andere	1 (1.52)	1 (2.04)	4 (7.55)	
Polybakteriell	10 (15.15)	8 (16.33)	12 (22.64)	0.366§

Tabelle 9: Verteilung der in den als nicht kontaminiert gewerteten Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.5. Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl an kontaminierten Urinkulturen festgelegt. Zunächst konnten in der Baseline-Kohorte 138 von 336 Urinkulturen (41,07 %) als kontaminiert gewertet werden. Jedoch fiel insbesondere im Anschluss an Kohorte 1 mit 48,24 % (137/284) die Rate der Kontaminationen nach Intervention und erneuter Schulung des Personals auf 40,60 % (95/234) in Kohorte 2. Diese Dynamik war jedoch nicht signifikant ($p=0,123$).

In Tabelle 10 kann man den Trend der dezerten Reduktion der Kontaminationsraten nach Kohorte 1 verfolgen. Vergleicht man Baseline-Kohorte und Kohorte 1 zusammengenommen (Zeitpunkt vor Schulung zur Mittelstrahlabnahme und Einführung der sterilen Urinbecher) mit der Kohorte 2 (Zeitpunkt nach der Einführung), so zeigt sich eine nicht signifikante Reduktion der Kontaminationsrate von 44,35 % (275/620) auf 40,60 % (95/234).

Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte (s. Tabelle 10) zeigten sich zwischen den drei Kohorten keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden und bei denen gleichzeitig eine zur HWI passende Klinik (typische Symptome oder FUO) vorlag, betrug in der Baseline-Kohorte 25,89 % (87/336), in Kohorte 1 32,04 %

(91/284) und in Kohorte 2 26,92 % (63/234) ($p = 0,389$). Ebenso zeigte sich bei der Betrachtung von Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet und bei PatientInnen mit HWI-typischen Symptomen entnommen wurden, mit einem p -Wert von 0,822 kein signifikanter Unterschied: Der Anteil der jeweiligen Kohorte lag in der Baseline-Kohorte bei 11,31 % (38/336), in Kohorte 1 bei 14,79 % (42/284) und in Kohorte 2 bei 12,39 % (29/234).

Bezüglich der Erregernachweise wurde in der Baseline-Kohorte bei 46,43 % (156/336) der Proben Schleimhautflora (BS/BST) nachgewiesen, in Kohorte 1 bei 52,11 % (148/284) und in Kohorte 2 bei 42,31 % (99/234) ($p = 0,079$). Die Raten von Urinkulturen mit positivem Erregernachweis zeigten sich kohortenübergreifend kontinuierlich bei etwa einem Drittel der Proben (Baseline-Kohorte: 33,33 % (112/336), Kohorte 1: 31,69 % (90/284), Kohorte 2: 35,47 % (83/234); $p = 0,662$).

Auch hinsichtlich des klinischen Kontexts, in dem die Urinkulturen entnommen wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Der Anteil der Urinkulturen, die bei Vorliegen einer mit einer HWI vereinbaren Klinik abgenommen wurden, lag in der Baseline-Kohorte bei 63,99 % (215/336), in Kohorte 1 bei 70,07 % (199/284) und in Kohorte 2 bei 68,80 % (161/234) ($p = 0,234$). Betrachtet man nur die Urinkulturen, die bei PatientInnen mit HWI-typischen Symptomen entnommen wurden, ergab sich ein Anstieg jedoch ohne signifikante Unterschiede: In der Baseline-Kohorte traf dies auf 26,79 % (90/336) der Fälle zu, in Kohorte 1 auf 28,52 % (81/284) und in Kohorte 2 auf 36,32 % (85/234) ($p = 0,118$).

Diese Befunde sprechen dafür, dass die Indikation zur Urinkultur hinsichtlich klinischer Symptome oder Verdachtsdiagnose einer HWI in allen drei Kohorten vergleichbar war und nicht in besonderem Maße durch die Schulung zur Indikationsstellung (zwischen Baseline und Kohorte 1) beeinflusst wurde. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass Unterschiede in der Indikationsstellung potenziell Einfluss auf die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der mikrobiologischen Ergebnisse haben könnten.

Auch die Rate an Urinkulturen, die klinisch nicht sinnvoll interpretierbar waren, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten (Baseline-Kohorte: 4,17 % (14/336), Kohorte 1: 3,87 % (11/284), Kohorte 2: 3,42 % (8/234); $p = 0,488$)

Insgesamt deuten die Ergebnisse der sekundären Endpunkte darauf hin, dass sich die Kohorten hinsichtlich klinischer Relevanz und diagnostischer Aussagekraft der Urinkulturen nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

	Baseline (n=336)	Kohorte 1 (n=284)	Kohorte 2 (n=234)	Gesamt (n=854)	p-Wert
Endpunkte n(%)					
<u>Primärer Endpunkt:</u> kontaminierte Urinkulturen	138 (41.07)	137 (48.24)	95 (40.60)	370 (43.33)	0.123 §
	275 (44.35)		95 (40.60)		0.323§
<u>Sekundäre Endpunkte</u>					
Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden, von PatientInnen mit zu einer Harnwegsinfektion passender Klinik (typische Symptome oder FUO)	87 (25.89)	91 (32.04)	63 (26.92)	241 (28.22)	0.389§
	178 (28.71)		63 (26.92)		0.399§
Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden, von PatientInnen mit HWI typischen Symptomen	38 (11.31)	42 (14.79)	29 (12.39)	109 (12.76)	0.822§
	80 (12.90)		29 (12.39)		
Urinkulturen mit Nachweis BS bzw. BST- Befunde	156 (46.43)	148 (52.11)	99 (42.31)	403 (47.19)	0.079§
	304 (49.03)		99 (42.31)		0.079§
Urinkulturen mit pos. Erregernachweis	112 (33.33)	90 (31.69)	83 (35.47)	285 (33.37)	0.662§
	202 (32.58)		83 (35.47)		0.424§
Urinkulturen, die bei Vorliegen von mit einer HWI vereinbaren Klinik abgenommen wurden	215 (63.99)	199 (70.07)	161 (68,80)	575 (67.33)	0.234§
	215()	360 (69,50)			0.103§

Urinkulturen, die bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen abgenommen wurden	90 (26.79)	81 (28.52)	85 (36.32)	256 (29.98)	0.118§
	90 (26.79)	166 (32.05)			0.101 §
Rate an Urinkulturen, die klinisch nicht sinnvoll interpretierbar sind n(%)*	14 (4.17)	11 (3.87)	8 (3.42)	33 (3.86)	0.488§
	25 (4.03)		8 (3.42)		0.482§

Tabelle 10: Primäre und sekundäre Endpunkte (n(%))

§ Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben

§ Pearson-Chi-Quadrat-Test

*PatientInnen mit einer Harnwegsinfektion vereinbare Beschwerden, keinen anderen Grund für die Urinkulturabnahme sowie folgende Kriterien der Kontamination sind erfüllt: Mischflora, geringe Erregerlast typischer Uropathogene oder geringe Erregerlast potenzieller Uropathogene

4.6. Ergebnisse der Peezy™ Subgruppe

Die Ergebnisse der Peezy™ Subgruppe die nur PatientInnen mit typischen Symptomen eingeschlossen hatte, fielen sehr heterogen aus. In 6 der 17 Urinproben (35,29 %) konnten weder in der Erstrahl- (EU) noch in der Mittelstrahlurinprobe (MU) Erreger detektiert werden. In 4 von 17 Urinproben (23,53 %) zeigten sich Übereinstimmungen zwischen der Erstrahl- und der Mittelstrahlurinprobe. In 41,18 % der Fälle (7/17) zeigten sich Differenzen zwischen den beiden entnommenen Proben. Diese Differenz zeigte kein einheitliches Muster. Während es bei drei Proben – wie zu erwarten gewesen wäre – im EU min. einen Erreger mehr gab, waren bei drei Proben die Zusammensetzung komplett unterschiedlich und in einem Fall ein Erreger nur in der MU Portion.

Probennr.	Erststrahlurin	Mittelstrahlurin	Übereinstimmendes Ergebnis in beiden Proben
Rekom01	10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	

Probennr.	Erststrahlurin	Mittelstrahlurin	Übereinstimmendes Ergebnis in beiden Proben
Rekom02	10 ⁴ KBE/ml <i>Enterococcus faecium</i> , 10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 ⁴ KBE/ml <i>Enterococcus faecium</i> , 10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	x
Rekom03	0	0	x
Rekom04	10 ² KBE/ml <i>Enterococcus faecium</i> , 10 ² <i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ² KBE/ml <i>Enterococcus faecium</i> , 10 ² <i>Enterococcus faecalis</i>	
Rekom05	0	0	x
Rekom06	<i>Staph. Capitis</i> , 10 ⁴ KBE/ml <i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ³ KBE/ml <i>E.coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴ KBE/ml <i>E.coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Pseudomas aerugionsa</i> , 10 ⁴ KBE/ml <i>Enterococcus faecalis</i>	
Rekom07	10 ⁴ KBE/ml <i>E.coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Pseudomas aerugionsa</i> , 10 ⁴ KBE/ml <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Rekom08	0	0	x
Rekom09	0	10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	

Probennr.	Erststrahlurin	Mittelstrahlurin	Übereinstimmendes Ergebnis in beiden Proben
Rekom10	10 ⁶ KBE/ml <i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ KBE/ml <i>Escherichia coli</i>	x
Rekom11	10 ⁴ KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴ KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Enterococcus faecalis</i>	x
Rekom12	0	0	x
Rekom13	10 ⁵ KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Enterococcus avium</i>	10 ⁵ KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Enterococcus avium</i>	x
Rekom14	0	0	x
Rekom15	0	0	x
Rekom16	10 ⁵ KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ³ KBE/ml <i>Enterococcus avium</i>	10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus aureus</i>	
Rekom17	10 ² KBE/ml <i>Escherichia coli</i> , 10 ² KBE/ml <i>Acinetobacter lwoffii</i> , 10 ² KBE/ml <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 ² KBE/ml <i>Micrococcus luteus</i> , 10 ² KBE/ml <i>Moraxella osloensis</i>	

Tabelle 11: Erregernachweis der Erststrahl- sowie Mittelstrahlurinprobe der Peezy™-Subgruppe

Die Zusammensetzung der Urinproben aus der Subgruppe wurde neben der kulturellen Analyse auch mittels 16S rRNA Gensequenzierung betrachtet.

Abbildung 11 zeigt die relativen Verteilungen der nachgewiesenen Taxa auf Genusebene im Vergleich zwischen den EU und MU Portionen. Auch hier zeigen sich Differenzen zwischen den Proben, jedoch in vielen Fällen mehr in der relativen Verteilung als in der Zusammensetzung aus verschiedenen Genera. Auffällig ist, dass die Hautbakterien *Corynebacterium* teilweise mehr nachgewiesen waren in der MU Portion als der EU Portion (vgl. Proben ID 05, 11, 14 und 15).

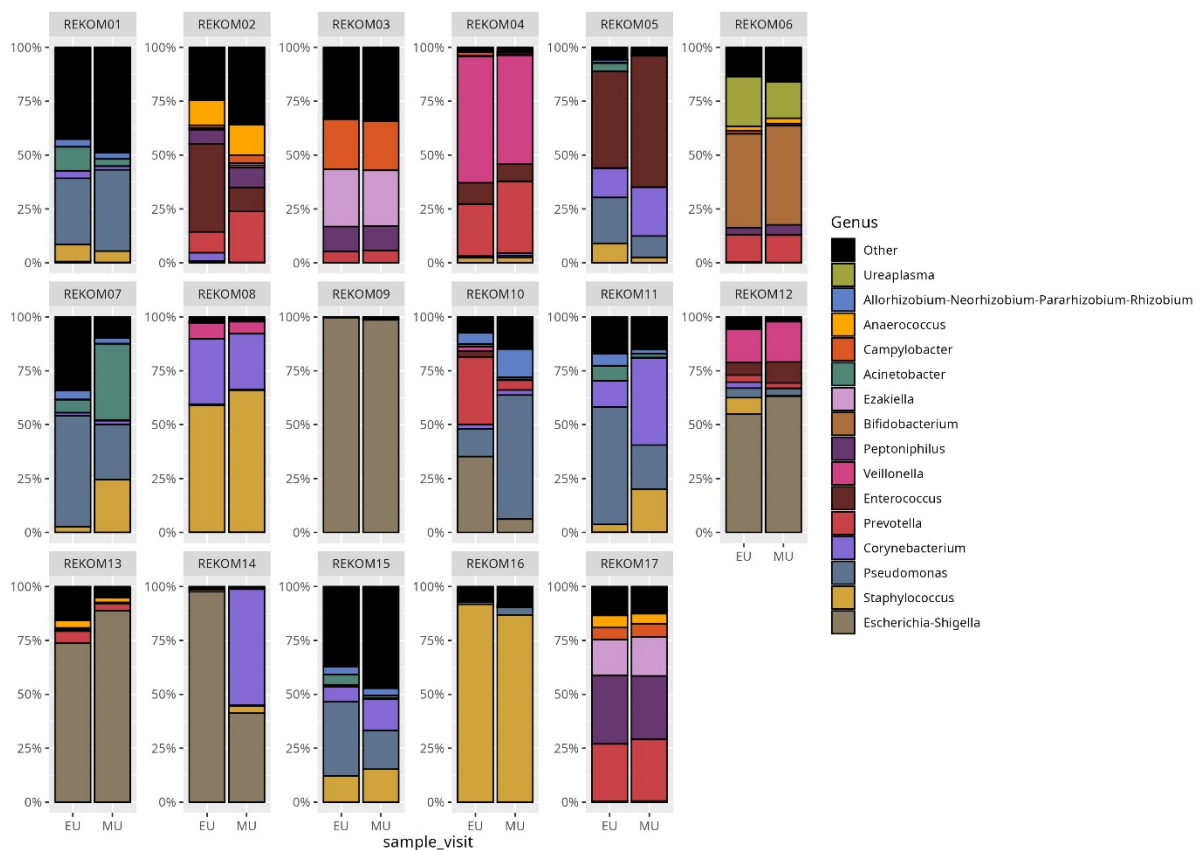


Abb. 11: Relative Häufigkeit (Relative abundance) der in der 16S rRNA Gensequenzierung nachgewiesenen Taxa auf Genusebene.

5. Diskussion

5.1. Primärer Endpunkt

In der durchgeführten Studie definierten wir den primären Endpunkt als die Rate an Kontaminationen der von uns untersuchten Mittelstrahlurinkulturen. Das Ziel war die Reduktion dieser Rate durch gezielte Interventionen. Diese beinhalteten zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 die Schulung des Pflegepersonals, das erneute Sensibilisieren des ärztlichen Kollegiums, die Einführung steriler Urinbecher und das Anbringen von Piktogrammen. In diesem Zeitraum lässt sich ein rückläufiger, wenn auch nicht signifikanter Trend ($p=0,123$) von 48,24 % (137/284) in Kohorte 1 zu 40,60 % (95/234) in Kohorte 2 erkennen.

Dies ist insofern unerwartet, als die aktuelle Datenlage aus der Literatur sowie die klinische Erfahrung einen deutlicheren Effekt hätten vermuten lassen. Beispielsweise konnten Eley et al. (2016) mit der Implementierung von Piktogrammen eine Reduktion der Kontaminationsrate von 40 % auf 25 % erreichen (45).

Bisherige erhobene Daten zeigten im Rahmen der Studienplanung eine Kontaminationsrate von etwa 10 % auf den betreffenden Stationen. Die in unserer Studie durchgeführten Kontaminationsraten übersteigen diese in hohem Maße. Diese Diskrepanz lässt sich nicht durch das von uns definierte Kontaminationsprofil erklären. Denkbar ist der höhere Anteil kontaminierter Urinproben in unserer Studie durch die erfolgte Sensibilisierung und eine dadurch gestiegene Entnahmerate.

Da die Ergebnisse des primären Endpunktes nicht signifikant waren, ist anzunehmen, dass der vermutete Effekt der Schulungsmaßnahmen überschätzt wurde. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der hohen Ausgangsqualität der Mittelstrahlurinabnahme auf den untersuchten Stationen. Hier scheint die korrekte Abnahme bereits größtenteils etabliert gewesen zu sein, was den geringen zusätzlichen Effekt der Intervention erklären könnte. Diese Hypothese wird durch die Subgruppenanalyse mit dem PeezyTM gestützt, die ebenfalls keine wesentliche Reduktion der Kontaminationsrate und somit keinen eindeutigen diagnostischen Vorteil zeigen konnte.

Auch in anderen Studien zur Optimierung der präanalytischen Urindiagnostik – insbesondere zur Mittelstrahlurinabnahme – zeigen sich teils uneinheitliche Ergebnisse, was darauf hindeutet, dass der tatsächliche Einfluss der Entnahmetechnik auf die Kontaminationsrate möglicherweise geringer ist als bislang angenommen.

Eine weitere Einflussgröße, die die geringe Effektstärke der Interventionen erklären könnte, stellt die korrekte Indikationsstellung dar. Diese war zur Abnahme einer Urinkultur in zahlreichen Fällen nicht gegeben. Ein erheblicher Anteil der Urinkulturen hätte demnach gar nicht abgenommen werden müssen. Im Gegensatz zur Gewinnung von Mittelstrahlurin wurde

die Schulung insbesondere des ärztlichen Personals zur korrekten Indikationsstellung im Rahmen dieser Studie nur in begrenztem Umfang durchgeführt. Dies stellt ein relevantes Verbesserungspotenzial dar und könnte ein vielversprechender Ansatzpunkt für zukünftige interventionelle Studien sein.

5.2. Vergleich zu anderen Studien

Die vorliegenden Ergebnisse korrelieren nur wenig mit früheren wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Verbesserung der Diagnostik von HWI. Jedoch lassen sich Studien finden, die ähnliche Grundlagen und Forschungsansätze beinhalten.

Ohne selbst durchgeführte eigene Intervention, sondern im Rahmen einer Analyse von bestehenden Forschungsergebnissen unterstreichen sowohl Medina et al. (2019) als auch Barber et al. (2013) die Bedeutung der Präanalytik einer Urinkultur zur Reduktion der Rate nicht notwendiger Antibiotikaverordnungen (17, 20). Vor Allem Medina et al. (2019) unterstreichen die Wichtigkeit der korrekten Behandlung von Harnwegsinfektionen, da es durch wiederkehrende HWI nicht nur zu Einschränkungen der Lebensqualität, sondern auch zu volkswirtschaftlichen Belastungen durch eine hohe Anzahl an resistenten Antibiotika führen kann (17). Barber et al. untersuchten dahingehend unterschiedliche medikamentöse Ansätze, um die Kontrolle über dieses wachsende Problem zu erlangen (20).

Liaw & Goh (2020) betonen, dass die standardisierte Gewinnung von Mittelstrahlurin als essenzieller Faktor zur Reduktion von Fehldiagnosen in Betracht gezogen werden müssen. Daher versuchten sie innerhalb der Studie ebenfalls durch Schulung des Pflegepersonals und durch Implementierung eines standardisierten PatientInneninformationsblattes eine korrekte Anleitung der PatientInnen zu erreichen. Innerhalb dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion der Kontaminationsrate von 40 % auf 20 % innerhalb von drei Monaten und eine Verbesserung des Wissenstands des Pflegepersonals bezüglich der korrekten Urinabnahme erreicht werden (15).

Jedoch wird bereits diskutiert, ob die Gewinnung von Mittelstrahlurin für die Vermeidung einer Kontamination unbedingt erforderlich ist. Collins et al. (2020) untersuchten Kontaminationsraten und Bestandteile von Erst-, Mittelstrahl- und Katheterurin und verglichen diese miteinander. Sie fanden heraus, dass die Proben des Mittelstrahlurins nicht signifikant weniger Kontamination aufwiesen als die anderen. Zudem ist anzunehmen, dass im Vergleich zur Erststrahlurinabnahme bei der Mittelstrahlurinabnahme möglicherweise nicht in ausreichendem Maße sedimenthaltiger Urin aufgefangen wurde, wodurch potenziell diagnostisch relevante Bestandteile verloren gingen, die Hinweise auf eine HWI hätten liefern können (48). Zu diesen Erkenntnissen passen die Ergebnisse der PeezyTM Subgruppe, auch wenn der Stichprobenumfang in unserer Analyse sehr gering war.

5.3. Epidemiologie

Hinsichtlich der Altersverteilung korrelieren unsere Ergebnisse mit den Daten von Hooton et al. (2013), welche zeigen, dass HWI besonders häufig bei Frauen im dritten Lebensjahrzehnt sowie jenseits des 70. Lebensjahres auftreten (40). In der von uns durchgeführten Studie befanden sich 17,19 % (22/128) der weiblichen Probandinnen mit typischen Symptomen im 3. Lebensjahrzehnt und 28,91 % (37/128) jenseits des 70. Lebensjahrzehnts.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 854 Mittelstrahlurinproben entnommen und auf Nährmedien kultiviert. In 29,98 % (256/854) der Fälle gaben die PatientInnen typische Symptome an. Da es keinen anderen Hinweis für die Symptomatik gab, entspricht der Anteil der HWI an allen entnommenen Urinkulturen etwa 30 %.

5.4. Erregerspektrum

Die Verteilung der Erreger in unserer Untersuchung zeigt, dass *E. coli* den weitaus häufigsten Erreger darstellte. Vergleichbare Studien wurden sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting durchgeführt und bestätigen diese herausragende Rolle von *E. coli* in der Verursachung von HWI.

Barber et al. (2013) konnten nachweisen, dass *E. coli* der häufigste Erreger für unkomplizierte HWI im ambulanten Setting darstellte (17).

Flores-Mireles et al. (2015) zeigten, dass *E. coli* sowohl bei unkomplizierten als auch bei komplizierten HWI der häufigste Erreger war. Die Prävalenz bei unkomplizierter HWI wurde mit 80-85 % angegeben. Für nosokomiale HWI lag die Prävalenz hierbei bei etwa 50 % (39).

Stoltidis-Claus et al. (2023) detektierten ebenfalls *E. coli* als den am häufigsten isolierten Erreger in ihrer Studie, da dieser zwischen 58,7 % und 63,1 % der Enterobacterials-Isolate ausmachte (43). In unserer Studie ließ sich bei symptomatischen PatientInnen eine Prävalenz der *E. coli* positiven Urinkulturen von bis zu 41,67 % in Kohorte 1 nachweisen. Dies stellt zwar den Großteil aller Erreger dar, unterscheidet sich jedoch in der Höhe des Nachweises zu bisherigen Studien. Grund dafür könnte sowohl die PatientInnenpopulation auf den untersuchten Stationen als auch das stationäre Setting und das damit einhergehende Erregerspektrum sein. Denn insbesondere im ambulanten Setting stellt *E. coli* den häufigsten Erreger dar (17, 22, 39).

Zu berücksichtigen ist der Anteil an polybakteriellen Proben mit etwa 26 % in Kohorte 1 und Kohorte 2.

Wojno et al. (2019) untersuchten die verschiedenen Erregernachweise anhand Urinkultur und PCR. In ihrer Studie gelang in 30 % der Fälle (175/582) der Nachweis von polybakteriellen Urinproben. Interessant hierbei ist, dass 67 dieser Infektionen ausschließlich mittels PCR bei gleichzeitig negativer Kultur nachgewiesen werden konnten. Diese Studie ist ein Hinweis

darauf, dass die Rate an polybakteriellen HWI im klinischen Setting anhand der Urinkultur vermutlich unterschätzt wird (51).

Mit 15,93 % in der Baseline-Kohorte, 20,22 % in Kohorte 1 und 18,07 % in Kohorte 2 machte *Candida spp.* einen großen Anteil der nachgewiesenen Erreger aus. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Kollektiv unserer Studie auf Grund der inhaltlichen Ausrichtung der Stationen eine hohe Anzahl an immungeschwächten PatientInnen aufwies, bei denen der Nachweis von *Candida* häufiger erfolgt (47). Insbesondere gelang der Nachweis von *Candida* innerhalb der asymptomatischen PatientInnengruppen, bei denen der Nachweis in Kohorte 2 mit 24,49 % sogar über dem symptomunabhängigen Gesamtdurchschnitt lag. Bei den symptomatischen PatientInnen hingegen zeigte sich indes eine rückläufige Tendenz.

Weitere Erreger konnten in unserer Erhebung in einem ähnlichen, teilweise aber auch niedrigeren Niveau im Vergleich zu den Daten von Stoltidis-Claus et al. (2023) erhoben werden.

So wurde bei uns *Klebsiella spp.* in Kohorte 1 mit 8,99 % nachgewiesen, in Kohorte 2 schließlich nur noch in 2,41 % der Fälle. *Enterobacter spp.* konnte nur vereinzelt nachgewiesen werden, wobei *Proteus spp.* zwischen 1,20 % und 5,31 % der Fälle nachgewiesen werden konnte. Bei Stoltidis-Claus et al. (2023) gelang der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* in 6,4 % bis 9,7 %, *Enterobacter spp.* in 0,9 % bis 2,4 % und *Proteus spp.* in 0,3 % bis 2,9 % der Fälle (43).

Verglichen mit anderen Studien ist ein wesentlicher Vorteil unserer Erhebung, dass hier eine systematische Erfassung von klinischen Symptomen während der Urinkulturentnahme erfolgte. Dadurch wird eine Einsortierung in den klinischen Kontext und eine differenzierte Betrachtung der Erregerverteilung bei PatientInnen mit und ohne HWI-typische Symptome möglich. So zeigen unsere Ergebnisse deutlich, dass *E. coli* zwar in allen Kohorten den häufigsten nachgewiesenen Erreger darstellte, der Anteil unter den symptomatischen PatientInnen jedoch deutlich höher war (z. B. in Kohorte 2 mit 41,18 %) als unter den asymptomatischen PatientInnen mit 28,57 %.

Ein gegenteiliger Trend zeigt der Nachweis von *Candida spp.*, die bei asymptomatischen PatientInnen vermehrt nachgewiesen wurden (z. B. in Kohorte 2: 24,49 %) und bei symptomatischen PatientInnen eine rückläufige Tendenz zeigten (8,82 % in Kohorte 2).

Eine Differenzierung zeigte sich auch bei den Urinkulturen, bei denen ein polybakterieller Nachweis gelang. Bei asymptomatischen PatientInnen wurden sie beispielsweise in Kohorte 1 mit einem Anteil von 32,31 % deutlich häufiger nachgewiesen als bei den symptomatischen PatientInnen mit ca. 12,5 % in derselben Kohorte.

5.5. Indikationsstellung

Yin et al. (2014) zeigten, dass eine unsachgemäße Indikationsstellung häufig zu überflüssiger Antibiotikaverordnung führt, was direkte Auswirkungen auf die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen hat (13). Die Autoren untersuchten, wie häufig eine Urinuntersuchung (z. B. Urinstix, Sediment oder Urinkultur) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf einer internistischen Station veranlasst wurde – unabhängig davon, ob ein klinischer Verdacht auf eine HWI bestand. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 88 % der aufgenommenen PatientInnen eine Urinuntersuchung durchgeführt wurde. In 46 % jener Fälle wurde eine Urinkultur angelegt, obwohl kein Symptom einer HWI vorlag (13).

In der von uns durchgeführten Studie indizierten in nahezu einem Drittel der Fälle (29,98 % (256/854)) HWI-typische Symptome wie Dysurie, Algurie, Pollakisurie und Flankenschmerzen die Abnahme einer Urinkultur.

Daneben fiel ein weiteres Symptom auf, welches eine häufige Indikation zur Urinkultur darstellte: Fieber unklarer Genese (FUO). In mehr als einem Drittel (35,01 % (299/854)) aller Fälle stellte FUO das einzige klinische Symptom dar, das zur Entnahme einer Urinkultur führte. In der Baseline-Kohorte wurden 34,52 % (116/336) der Urinproben auf Grund von FUO entnommen. Dieser Anteil stieg in Kohorte 1 auf 39,79 % (113/284) an und zeigte in Kohorte 2 mit 29,91 % (70/234) schließlich eine leichte Reduktion.

In weiteren 8,31 % (71/854) der Fälle trat FUO gemeinsam mit einem zusätzlichen HWI-typischen Symptom auf.

Die hohe Anzahl an FUO-Proben innerhalb der vorliegenden Studie unterstreicht die Unsicherheit in der klinischen Entscheidungsfindung bezüglich einer möglichen HWI bei PatientInnen mit unklarer Fiebergene. Dies zeigt, dass in vielen Fällen eine Urinkultur als diagnostisches Mittel herangezogen wurde, selbst wenn keine weiteren HWI-typischen Symptome dokumentiert waren. Die schrittweise Reduktion dieser Proben in Kohorte 2 ist ein Hinweis darauf, dass eine gezielte Schulung zur Verbesserung der Indikationsstellung beigetragen hat und damit die diagnostische Sicherheit erhöht.

Es liegen Studien vor, die ärztliches Personal dahingehend sensibilisieren, bei FUO eine umfangreiche Diagnostik durchzuführen. Die prospektive Studie von Jiang et al. (2023) beispielsweise untersuchte 320 Fälle von FUO hinsichtlich Ursachen, Diagnostik und Therapie. Hierbei wurde gezeigt, dass Harnwegsinfektionen eine häufige Ursache für FUO darstellen, selbst wenn keine HWI-typischen Symptome vorlagen (49). Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, weshalb sich innerhalb unserer Studie so viele Fälle von FUO als Indikation nachweisen ließen.

Wenn man nun die Anzahl der Urinkulturen betrachtet, die durch typische Symptome indiziert waren, ist ein – jedoch nicht signifikanter – Anstieg über die Kohorten hinweg zu beobachten. Von den initialen 26,79 % (90/336) in der Baseline-Kohorte stieg die Anzahl auf 36,32 % (85/234) in der zweiten Kohorte. Daraus lässt sich ein positiver Effekt der Sensibilisierung des Personals ableiten, welcher zu einer kritischeren Indikationsstellung für eine Urinkultur in Kohorte 1 und Kohorte 2 geführt hat.

Zukünftige Studien sollten gezielt Interventionen evaluieren, welche standardisierte Entscheidungshilfen oder strukturierte Schulungsprogramme beinhalten. Beispielsweise könnten vor Entnahme einer Urinkultur zunächst HWI-typische Symptome abgefragt und ein Risikoscore erhoben werden, der die Wahrscheinlichkeit einer HWI berechnet.

Außerdem wäre eine Erfassung des klinischen Outcomes der PatientInnen essenziell. Man könnte durch beispielsweise den Verbrauch der eingesetzten Antibiotika, Verweildauer der PatientInnen oder Rate unnötiger Urinkulturen die Indikationsstellung optimieren.

Subgruppenanalysen könnten ferner dazu beitragen, gezielte Kriterien für den Einsatz von Urindiagnostik bei PatientInnen mit FUO ohne HWI-spezifische Symptome zu entwickeln. Hierzu könnte man sich Infektionskonstellationen im Blutbild oder klinische bzw. anamnestische Risikokonstellationen anschauen.

5.6. Subgruppe

Innerhalb der Subgruppenanalyse wurde der Einsatz des Medizinprodukts Peezy™ ausgewertet, das durch die mechanische Trennung von Erst- und Mittelstrahlurin deren Kontaminationsraten getrennt voneinander untersuchen sollte. Die Ergebnisse der 17 untersuchten Fälle zeigten eine hohe Heterogenität: In 35,29 % (6/17) der Fälle wurde in beiden Proben kein Erreger nachgewiesen, in 23,53 % (4/17) der Fälle konnten identische Ergebnisse zwischen Erst- und Mittelstrahlurin gezeigt werden und in 41,18 % (7/17) der Fälle ergaben sich hingegen relevante Unterschiede in den Urinproben. Auch die Sequenzanalyse nach 16S rRNA Gensequenzierung hat - zumindest in unserer kleinen Fallzahl -keinen eindeutigen diagnostischen Vorteil der Mittelstrahluringewinnung gezeigt.

Die Beobachtungen deuten darauf hin, dass der Einsatz von Peezy™ die Ergebnisse der Mittelstrahlurindiagnostik verändern kann, jedoch lässt sich hieraus kein Trend hinsichtlich der Kontaminationsraten erkennen. Eine mögliche Ursache könnte die Handhabung des Systems sein, welche eine gewisse Kompetenz des Benutzenden voraussetzt. Nicht nur körperliche Fähigkeiten, sondern auch das Vermögen, das Produkt korrekt zu verwenden, entscheiden darüber, ob der Erststrahlurin korrekt vom Mittelstrahlurin getrennt werden kann.

Hinzu kommt, dass die geringe Fallzahl der Subgruppe als limitierender Faktor zu werten ist, wodurch die Ergebnisse nicht generalisiert werden können.

Im Vergleich zu bisherigen Studien mit dem Peezy™ zeigt sich, dass Medizinprodukte in der Mittelstrahlurindiagnostik grundsätzlich Potenzial zur Verbesserung der Präanalytik besitzen. In einer nephrologischen Ambulanz untersuchten Collier et al. (2014) im Rahmen ihrer Studie ebenfalls den Peezy™ und konnten keine Reduktion der Kontaminationsraten feststellen. Die AutorInnen führten dies unter anderem auf mögliche Anwendungsfehler und unzureichende Schulung der PatientInnen zurück (50).

Zukünftigen Studien sollten daher nicht nur größere PatientInnenkollektive einbeziehen, sondern auch standardisierte Schulungsprotokolle anwenden und deren korrekte Ausführung überprüfen, um den tatsächlichen Nutzen des Peezy™ beurteilen zu können.

5.7. Limitationen

Trotz der erkennbaren positiven Effekte der Interventionen weist die Studie einige Einschränkungen auf. So war die Stichprobengröße von 854 Urinkulturen relativ begrenzt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert ist und wir trotz der vorherigen Fallzahlkalkulation keine signifikanten Ergebnisse zeigen konnten. Eine größere Kohorte hätte möglicherweise eine stärkere Evidenz für die beobachteten Werte geliefert.

Basierend auf der ursprünglichen Fallzahlberechnung wird deutlich, dass wir in der Planung einen deutlich größeren Effekt auf die Reduktion der Kontaminationsrate angenommen hatten als die, die schließlich zu beobachten war. Bei einer Kontaminationsrate von 9,7 % auf den beobachteten Stationen gingen wir von einer ambitionierten Reduktion durch die durchgeführten Interventionen auf 3 % aus. Die dazugehörige Fallzahlkalkulation ergab 222 PatientInnen pro Kohorte.

Verglichen mit den erhobenen Daten der Studie zeigt sich nun, dass der beobachtete Unterschied in den Kontaminationsraten deutlich geringer ausfiel als ursprünglich angenommen. Daher ist zu beachten, dass die ursprüngliche Fallzahlberechnung auf einem deutlich größeren erwarteten Effekt basierte, als er schließlich eingetreten ist.

Des Weiteren liegt bislang keine Langzeitbeobachtung vor, sodass die Auswirkungen der Interventionen auf den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzentwicklung über einen längeren Zeitraum möglicherweise eingeschränkt sein könnten.

Zudem handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die potenzielle Verzerrungen durch unbekannte Störfaktoren nicht ausschließen kann. So haben beispielsweise Unterschiede in der klinischen Praxis oder PatientInnencharakteristika die Ergebnisse beeinflusst.

Die in Tabelle 3 dargestellten demografischen Daten zeigen, dass die drei Kohorten nicht identische PatientInnencharakteristika aufweisen, was eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse darstellen könnte. Es bestehen auffällig signifikante Unterschiede in mehreren Merkmalen.

So ist der Unterschied des medianen Alters der PatientInnen zwischen den Kohorten zwar statistisch nicht signifikant ($p = 0,174$), jedoch zeigt die Verteilung der Kohorten nach Altersgruppen deutliche Abweichungen ($p < 0,001$). So ist der Anteil der PatientInnen <40 Jahre in Kohorte 2 mit 26,5 % (62/234) deutlich höher als in Kohorte 1 mit 17,25 % (49/284), wobei Kohorte 1 mit 46,83 % (133/284) einen höheren Anteil an PatientInnen >60 Jahre aufweist.

Unterschiede in der Geschlechterverteilung stellen sich kohortenübergreifend ebenfalls signifikant dar ($p = 0,008$). Der Anteil männlicher Patienten zeigt eine abnehmende Tendenz von der Baseline-Kohorte mit 60,42 % (203/336) über Kohorte 1 mit 52,82 % (150/284) bis zu Kohorte 2 mit 47,44 % (111/234).

Des Weiteren bestehen signifikante Unterschiede in der Art der Grunderkrankung ($p < 0,001$). In der Baseline-Gruppe war der Anteil an PatientInnen mit akuter Leukämie mit 30,36 % (102/336) am höchsten, während in Kohorte 2 deutlich mehr PatientInnen mit soliden Tumoren vertreten waren (32,48 % (76/234) gegenüber 17,56 % (59/336) in der Baseline-Kohorte).

Auch der Anteil an PatientInnen mit chronischer Leukämie, Lymphomen oder sonstigen hämatologischen Erkrankungen unterscheidet sich zwischen den Kohorten.

Die Medizinische Klinik 1 an der Uniklinik Köln behandelt primär, wenn auch nicht ausschließlich, PatientInnen mit Grunderkrankungen, die mit einer erhöhten Immunsuppression einhergehen. Daraus ergibt sich ein häufig auftretendes Komplikationsprofil entweder durch die Grunderkrankung selbst oder als Nebenwirkung der immunsupprimierenden Therapie. Symptome wie Fieber unklarer Genese treten hierbei häufig auf (46). Diese Homogenität der PatientInnenpopulation anhand ihrer Grunderkrankung schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse deutlich ein.

Eine weitere Limitation stellt die Compliance der PatientInnen bezüglich der Anleitung zur korrekten Mittelstrahlurinentnahme dar. Die Durchführung wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst, stellt jedoch einen wichtigen Ansatzpunkt dar, der zur Qualität der Ergebnisse beiträgt.

5.8. Klinische Relevanz

Ein entscheidender Vorteil dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Arbeiten liegt in der Erhebung klinischer Symptome während der Gewinnung einer Urinkultur. Die dadurch zusätzlich erhobenen Informationen können gemeinsam mit den mikrobiologischen Befunden im Kontext der klinischen Präsentation der PatientInnen interpretiert werden. Insbesondere der Nachweis von *E. coli* gelang vornehmlich bei Vorliegen von HWI-typischen Symptomen, wobei sich *Candida spp.* bei asymptomatischen PatientInnen nachweisen ließ.

Auch polybakterielle Befunde zeigten eine Häufung bei asymptomatischen PatientInnen, was eine genaue klinische Abwägung bei der Interpretation dieser Nachweise notwendig macht.

Insgesamt unterstreichen diese Beobachtungen die Bedeutung einer symptombezogenen Betrachtung von Urinkulturen, um nicht notwendige Antibiotikatherapien zu vermeiden.

5.9. Ausblick

Für zukünftige Forschungsarbeiten wäre eine prospektive, multizentrische Studie mit einer größeren Stichprobengröße sinnvoll, um die Validität der Ergebnisse weiter zu untermauern. Die Ergebnisse mit dem weiterhin hohen Anteil an inadäquaten Indikationsstellungen deuten darauf hin, dass hier ein besonderer Schulungsbedarf besteht. Zukünftige Diagnostic Stewardship-Maßnahmen sollten diesen Aspekt mehr beachten, um voraussichtlich einen signifikanten Anteil an Urinabnahmen durch korrekte Indikationsstellung zu verhindern. Denkbar wären verpflichtende Schulungsmaßnahmen für neues ärztliches Personal und Pflegekräfte im Rahmen der Einarbeitung sowie regelmäßige Auffrischkurse für das gesamte medizinische Personal.

Des Weiteren könnte man Fallbesprechungen durchführen, in denen Fälle von Kontaminationen erörtert werden. Hierfür bräuchte es eine Rückmeldung der Mikrobiologie und somit eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Ziel sollte die Sensibilisierung zur korrekten Indikationsstellung und Probengewinnung auf pflegerischer und ärztlicher Seite sein.

Darüber hinaus könnte man im klinischen Alltag digitale Entscheidungshilfen implementieren, die bei fehlender Symptombdokumentation eine Indikationsprüfung ermöglichen.

Zudem wäre es von Interesse, die langfristigen Auswirkungen der hier implementierten Maßnahmen auf die Häufigkeit von Antibiotikaverordnungen sowie auf die Resistenzentwicklung von Uropathogenen zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929 Jun;10(3):226–36.
2. Quinn R. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *Am J Public Health*. 2013 Mar;103(3):426-34.
3. Abraham EP. Cephalosporins 1945-1986. *Drugs*. 1987;34 Suppl 2:1-14.
4. Harkins CP, Pichon B, Doumith M, Parkhill J, Westh H, Tomasz A, de Lencastre H, Bentley SD, Kearns AM, Holden MTG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol*. 2017 Jul 20;18(1):130.
5. Spink WW (1978). *Infectious Diseases and Treatment in the Nineteenth and Twentieth Centuries*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1978.
6. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277-83.
7. Pressemitteilung der Europäischen Kommission zum Thema „Antibiotikaresistenz: Antibiotika-Nutzung geht zurück, Aufklärungsarbeit bleibt wichtig“ (2022), https://germany.representation.ec.europa.eu/news/antibiotikaresistenz-antibiotika-nutzung-geht-zurueck-aufklarungsarbeit-bleibt-wichtig-2022-11-17_de#:~:text=Aber%3A%2035.000%20Europäerinnen%20und%20Europäer,zu%20Produktivitätsverlusten%20in%20der%20EU (zuletzt abgerufen am 18.06.2025 um 20:35 Uhr).
8. Shrestha, P., Cooper, B.S., Coast, J. et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control* 7, 98 (2018).
9. Davies J, Davies D (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR. 74(3):417-33.
10. MJ et al *BMC infectious diseases* (2015), 15: 289.
11. Mody L et al. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 86-94
12. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023 Apr 20;12(4):623.
13. Yin P, Kiss A, Leis JA. Urinalysis Orders Among Patients Admitted to the General Medicine Service. *JAMA Intern Med*. 2015;175(10):1711–1713.
14. Whelan P, Nelson A, Kim CJ, Tabib C, Preminger G, Turner NA, Lipkin M, Advani SD. Investigating Risk Factors for Urine Culture Contamination in Outpatient Clinics:

- A New Avenue for Diagnostic Stewardship. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2(1):e29.
15. Liaw, Y. Q., & Goh, M. L. (2020). Reducing contamination of midstream urine samples through standardized collection processes: a best practice implementation project. *JBI evidence synthesis*, 18(1), 256–271.
 16. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, Huang Y, Chi M. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 23;24(13):10537.
 17. Amelia E. Barber, J. Paul Norton, Adam M. Spivak, Matthew A. Mulvey, Urinary Tract Infections: Current and Emerging Management Strategies, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 57, Issue 5, 1 September 2013, Pages 719–724.
 18. Die häufigsten Diagnosen bei der Verordnung systemischer Antibiotika im Jahr 2017. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/publikationen/top-charts/antibiotika-top-chart-iqvia.pdf> (zuletzt abgerufen am 18.06.2025 um 20:34 Uhr).
 19. ECDC 2023– Point prevalence survey of healthcare-associated infections (HAI) and antimicrobial use in European long-term care facilities 2016-2017
 20. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019 May 2;11:1756287219832172.
 21. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer H-W, Weidner W, Naber KG, Piechota H-J: Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen. *Urologe* 2011; 50: 1248–56
 22. Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044, https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-044l_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-Prävention-Management-Harnwegsinfektionen-Erwachsene-HWI_2024-09.pdf (zuletzt abgerufen am 18.06.2025 um 20:34 Uhr)
 23. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol.* 2019 May 2;11:1756287218814382.
 24. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5;343(14):992-7.
 25. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis.* 1982 Nov;146(5):579-83

26. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2008:1899-1910.
27. M. Gimdt, E. Wandel, H. Köhler: *Nephrologie und Hochdruck*. In: Hendrik Lehnert, Karl Werdan (Hrsg.): *Innere Medizin – essentials*. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 2006, ISBN 3-13-117294-0, S. 530f.
28. G. Weiss, H. Pall, M. Dierich: *Infektionskrankheiten durch Pilze und Bakterien*. In: Wolfgang Gerok et al. (Hrsg.): *Die Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart 2007, ISBN 3-7945-2222-2, S. 1338f.
29. H. Huland, S. Conrad: *Harnwegsinfektion*. In: Richard Hautmann, Hartwig Huland: *Urologie*. Springer, 3. Auflage, Heidelberg 2006, ISBN 3-540-29923-8, S. 134–148.
30. Grabe M (chairman) BM, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.: Guidelines on urological infections. In: EAU (ed.): *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology 2010; 1–110.
31. Castaigne J, Georges B, Jouret F. Vignette diagnostique de l'étudiantLa pyélonéphrite aiguë [Acute pyelonephritis]. *Rev Med Liege*. 2022 Sep;77(9):544-547.
32. Liedl, B. (2014). Komplizierte Harnwegsinfektionen. In: Schmelz, HU., Sparwasser, C., Weidner, W. (eds.) *Facharztwissen Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
33. Mava Y, Ambe JP, Bello M, Watila I, Pius S. Evaluation of the Nitrite Test in Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Children with Sickle Cell Anaemia in Maiduguri- Nigeria. *Niger Med J*. 2011 Jan;52(1):45-48.
34. Beyer AK, Currea GCC, Holm A. Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice – a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2019 Sep;37(3):373-379.
35. Urologielerbuch online:
<https://www.urologielehrbuch.de/urinkultur.html#:~:text=Semiquantitative%20Keimzah,mit%20einer%20quantitativen%20Urinkultur%20ermittelt> (zuletzt abgerufen am: 18.06.2025 um 20:30 Uhr)
36. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993 Oct 28;329(18):1328-34
37. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016 Sep;57(9):485-90
38. Sharma, K.; Dhar, N.; Thacker, V.V.; Simonet, T.M.; Signorino-Gelo, F.; Knott, G.W.; McKinney, J.D. Dynamic persistence of UPEC intracellular bacterial communities in a human bladder-chip model of urinary tract infection. *eLife* 2021, 10, e66481

39. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-84.
40. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1883-91. Doi: 10.1056/NEJMoa1302186.
41. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus 61andomized for uncomplicated urinary tract infection in women: 61andomized controlled trial. *BMJ.* 2015 Dec 23;351:h6544.
42. Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R., Bruyère, F., Geerlings, S., Wagenlehner, F., ... & Veeratterapillay, R. (2018). Urological infections. *Arnhem: European Association of Urology.*
43. Stoltidis-Claus Carolin, Rosenberger Kerstin Daniela, Mandraka Falitsa, Quante Xenia, Gielen Jörg, Hoffmann Dennis, Wisplinghoff Hilmar, Jazmati Nathalie. Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021. *Euro Surveill.* 2023;28(19):pii=2200568.
44. Vorvick, L.(2020): clean catch urine sample.<https://medlineplus.gov/ency/article/007487.htm>. Medline Plus, National library of medicine, Bethesda, USA (zuletzt abgerufen am 18.06.2025 um 20:29 Uhr).
45. Eley R, Judge C, Knight L, Dimeski G, Sinnott M. Illustrations reduce contamination of midstream urine samples in the emergency department. *J Clin Pathol.* 2016 Oct;69(10):921-5. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203504. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26893403.
46. Rieger, C., Peterson, L. & Ostermann, H. Fieber unklarer Genese bei malignen Erkrankungen. *Internist* **50**, 685–690 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00108-009-2304-3>
47. José Garnacho-Montero, Irene Barrero-García, Cristina León-Moya, Fungal infections in immunocompromised critically ill patients, *Journal of Intensive Medicine*, Volume 4, Issue 3, 2024, Pages 299-306, ISSN 2667-100X, <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2024.01.005>.
48. Collins L, Sathiananthamoorthy S, Rohn J, Malone-Lee J. A revalidation and critique of assumptions about urinary sample collection methods, specimen quality and contamination. *Int Urogynecol J.* 2020 Jun;31(6):1255-1262. Doi: 10.1007/s00192-020-04272-x. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32140752; PMCID: PMC7270983.
49. Jiang L, Wu H, Zhao S, Zhang Y, Song N. Structured diagnostic scheme clinical experience sharing: a prospective study of 320 cases of fever of unknown origin in a

- tertiary hospital in North China. *BMC Infect Dis.* 2023 Jul 7;23(1):452. doi: 10.1186/s12879-023-08436-0. PMID: 37420165; PMCID: PMC10327337
50. Collier S, Matjiu F, Jones G, Harber M, Hopkins S. A prospective study comparing contamination rates between a novel mid-stream urine collection device (Peezy™) and a standard method in renal patients. *J Clin Pathol.* 2014 Feb;67(2):139-42. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201686. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23986555; PMCID: PMC3913209.
51. Wojno KJ, Baunoch D, Luke N, Opel M, Korman H, Kelly C, Jafri SMA, Keating P, Hazelton D, Hindu S, Makhloof B, Wenzler D, Sabry M, Burks F, Penaranda M, Smith DE, Korman A, Sirls L. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology.* 2020 Feb;136:119-126. doi: 10.1016/j.urology.2019.10.018. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715272.
52. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands.
<https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (zuletzt abgerufen am: 13.08.2025 um 15:30 Uhr)
53. Illumina. 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation. Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System. Part # 15044223 Rev. B 2016.
https://support.illumina.com/documents/documentation/chemistry_documentation/16s/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf. (zuletzt abgerufen am: 13.08.2025 um 15:30 Uhr)
54. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-long-term-care-facilities-2016-2017.pdf>, S.74.
- Abb. 2: Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-284. Doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC4457377, S.270.
- Abb. 3: Gantt-Chart Studienverlauf im Zeitraum vom 01.03.2021 bis 31.05.2022
- Abb. 4: Verteilung der typischen Symptome als Indikation einer Urinkultur (%)
- Abb. 5: Weitere Indikationen einer Urinkultur (n)
- Abb. 6: Verteilung der Kontaminationskriterien innerhalb der Urinkulturen, die als kontaminiert gewertet wurden (%)
- Abb. 7: Nachgewiesene Erreger, symptomunabhängig (%)
- Abb. 8: Nachgewiesene Erreger, bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen (%)
- Abb. 9: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))
- Abb.10: Verteilung der in den als nicht kontaminiert gewerteten Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))
- Abb.11: Relative Häufigkeit (Relative abundance) der in der 16S rRNA Gensequenzierung nachgewiesenen Taxa auf Genusebene

7.2. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Liss BJ. Intestinale Besiedlung mit und Blutstrominfektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken und Extended-spectrum beta-Laktamase-bildende Enterobakterien bei Patient*innen mit hämato-onkologischen Erkrankungen [Dissertation]. Köln: Universität zu Köln; 2015.
- Tabelle 2: Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, S. 61. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044, https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf (zuletzt abgerufen am: 13.08.2025 um 15:30 Uhr)
- Tabelle 3: Demographische Daten
- Tabelle 4: Indikationen, die zu der Entnahme einer Urinkultur führten (n (%))
- Tabelle 5: Verteilung der Kontaminationskriterien innerhalb der 3 Kohorten (n (%))
- Tabelle 6: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))
- Tabelle 7: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger bei Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))
- Tabelle 8: Verteilung der in den Urinkulturen nachgewiesenen Erreger ohne Vorliegen von HWI typischen Symptomen (n (%))
- Tabelle 9: Verteilung der in den als nicht kontaminiert gewerteten Urinkulturen nachgewiesenen Erreger (n (%))
- Tabelle 10: Primäre und sekundäre Endpunkte (n(%))
- Tabelle 11: Erregernachweis der Erststrahl- sowie Mittelstrahlurinprobe der Peezy™ Subgruppe

7.3. Schulungsmaterial

7.3.1. Anleitung zur Entnahme von Mittelstrahlurin

Anleitung zur Entnahme von Mittelstrahlurin

Eine gute Urin-Probengewinnung ist wichtig, um unnötige Antibiotikaverschreibungen zu vermeiden. Hierzu bitten wir Sie um Ihre Mithilfe:

1. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig mit Wasser und Seife
2. Trocknen Sie die Hände anschließend mit einem sauberen Handtuch oder den Einmalhandtüchern, welche Sie über dem Waschbecken finden, ab
3. Reinigen Sie ihren Intimbereich mit Wasser oder einer milden Seife
4. Öffnen Sie den sterilen Urinbehälter, ohne dabei das Innere des Behältnisses zu berühren
5. Vorbereitung:
 - a. Frauen: Spreizen Sie Ihre Schamlippen auseinander
 - b. Männer: Falls zutreffend, ziehen Sie die Vorhaut zurück
6. Urinieren Sie zunächst etwa drei Sekunden in die Toilette
7. Nehmen die den geöffneten sterilen Behälter und urinieren, **möglichst ohne den Urinfluss zu stoppen**, hinein
8. Befinden sich einige ml Urin im Behälter beenden Sie die Miktion wie gewohnt in der Toilette
9. Trocknen Sie bei Bedarf das Äußere des Behältnisses mit einem Tuch ab
10. Anschließend verschließen Sie den Behälter mit dem dazugehörigen Deckel und informieren das Pflegepersonal




GBR midstream urine: urinate in the toilet for 3 seconds before collecting the sample

TUR akan idrarın ortası: Numune almadan önce tuvalette 3 saniye idrar yapın


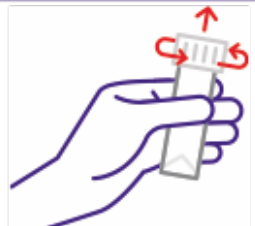
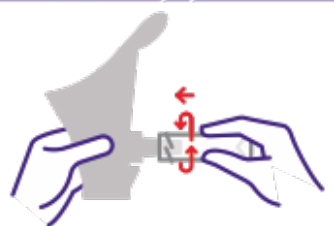


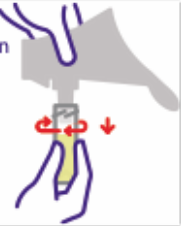

RUS Первые 3 секунды пописать в туалет и среднюю мочу сдать

7.3.2. Anleitung zur Urinentnahme im Rahmen der Subgruppe



Auffangsystem für Mittelstrahlurin

Nutzung des Peezy-Systems

<p>Vor der Nutzung</p> <p>Ihre Blase sollte gefüllt sein.</p> 	<p>1 Öffnen Sie den Schraubverschluss</p> 	<p>2 Schrauben Sie den Behälter auf das Peezy-System</p> 
<p>Rücken Sie auf der Klobrille nach hinten</p> 	<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peezy wie angezeigt platzieren • Urinieren • Urin fließt zunächst in die Toilette • Peezy nicht bewegen - System wird nicht überlaufen • Nach dem Urinieren 10 Sekunden warten, System entleert sich 	<p>Halten Sie das System über die Toilette oder das Urinal</p> 
<p>4 Behälter vom System abschrauben</p> <p>Halten Sie den Behälter senkrecht.</p> 	<p>5 Deckel verschließen und Probe abgeben</p> <p>Geben Sie den gefüllten Urinbehälter ab</p> 	<p>Gebrauchtes Peezy-System entsorgen</p> 